(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292273 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.02

(22) Дата подачи заявки
2021.02.05

(51) Int. Cl. ***C07D 213/36*** (2006.01)
C07C 275/28 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 241/12 (2006.01)
C07D 295/073 (2006.01)
C07D 305/08 (2006.01)
C07D 309/14 (2006.01)
C07D 331/04 (2006.01)
C07D 333/08 (2006.01)
C07D 335/02 (2006.01)
C07D 491/22 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ NAMPT

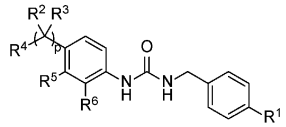
(31) **62/971,838**
(32) **2020.02.07**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/016948**
(87) **WO 2021/159015 2021.08.12**

(71) Заявитель:
САЙТОКИНЕТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Ромеро Антонио, Чандра Аруп, Эванс Кристофер Эдвард, Шэнь Миньсин (US)

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

(57) Предложены соединения формулы (II)



или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 и p являются такими, как определено в данном документе. Также предложена фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль. Также предложены способы применения соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

202292273 A1

202292273 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575168EA/061

МОДУЛЯТОРЫ NAMPT

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Данная заявка испрашивает приоритет и преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/971 838, поданной 7 февраля 2020, раскрытие которой в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[2] В данном документе предложены соединения фенилмочевины, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы лечения различных заболеваний и патологических состояний, опосредованных никотинамидфосфорибозилтрансферазой (NAMPT), с помощью таких соединений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Настоящее изобретение относится к применению модуляторов никотинамидфосфорибозилтрансферазы (NAMPT) и их производных, а также усилителей или индукторов экспрессии NAMPT, активности NAMPT или опосредованной NAMPT передачи сигналов для профилактики или лечения различных патологических состояний.

[4] Никотинамидадениндинуклеотид (НАД+) является незаменимым коферментом (кофактором фермента), участвующим в фундаментальных биологических процессах как катаболического, так и анаболического метаболизма. В качестве кофермента НАД связан со многими окислительными ферментами (обычно дегидрогеназами), участвующими в энергетическом обмене, выступая в качестве универсального переносчика электронов. НАД существует в клетках в окисленном состоянии (НАД+ и НАДФ+) и восстановленном состоянии (НАДН и НАДФН), действуя как химическое средство для захвата и передачи свободной энергии от окислительных процессов в катаболизме или для обеспечения небольших пакетов энергии для построения макромолекулы в анаболизме. НАДН, образующийся в результате окисления углеводов, липидов и аминокислот, обеспечивает восстанавливающие эквиваленты электрон-транспортной цепи митохондрий, в конечном итоге стимулируя синтез АТФ при окислительном фосфорилировании.

[5] Более 200 ферментов используют НАД+ или НАДФ+ в качестве кофермента, а ферментативные функции не ограничиваются энергетическим обменом. В настоящее время признано, что НАД+ играет роль в регуляции различных функций, включая митохондриальную функцию, дыхательную способность и биогенез, митохондриально-ядерную передачу сигналов. Кроме того, он контролирует передачу сигналов клетками, экспрессию генов, репарацию ДНК, кроветворение, иммунную функцию, ответ развернутого белка и аутофагию. Кроме того, НАД обладает противовоспалительным действием и является предшественником НАДФН, который является основным источником восстановительной способности для борьбы с окислительным стрессом. Большое количество литературы указывает на то, что повышение уровня НАД является эффективной стратегией либо для предотвращения, либо для облегчения широкого спектра

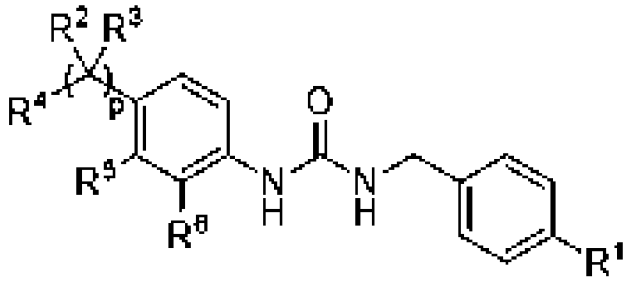
болезненных состояний (Strømland et al., *Biochem Soc Trans*. 2019, 47(1):119-130; Ralto et al., *Nat Rev Nephrol*. 2019; Fang et al., *Trends Mol Med*. 2017, 23(10):899-916; Yoshino et al., *Cell Metab*. 2011,14(4):528-36; Yang and Sauve, *Biochim Biophys Acta*. 2016, 1864:1787-1800; Verdin, *Science*. 2015, 350(6265):1208-13).

[6] Уровни ферментов, связанных с НАД+ и НАДФ+, играют важную роль в нормальной физиологии и изменяются при различных заболеваниях и стрессовых состояниях, включая старение. Уровни НАД+ в клетках снижаются при старении, нарушении обмена веществ, воспалительных заболеваниях, во время ишемии/реперфузии и при других состояниях у людей (Massudi et al., *PLoS ONE*. 2012, 7(7): e42357) и животных (Yang et al., *Cell*. 2007, 130(6):1095-107; Braidy et al. *PLoS One*. 2011, 26;6(4):e19194; Peek et al. *Science*. 2013, 342(6158):1243417; Ghosh et al., *J Neurosci*. 2012, 32(17):5821-32), предполагая, что модуляция клеточного уровня НАД+ влияет на скорость и тяжесть снижения и ухудшения функций организма. Следовательно, увеличение концентрации НАД+ в клетках может иметь благоприятный эффект в контексте старения и возрастных заболеваний.

[7] Клеточный пул НАД+ регулируется балансом активности НАД+-синтезирующих и потребляющих ферментов. У млекопитающих НАД+ синтезируется из различных пищевых источников, включая один или более его основных предшественников, включая: триптофан (Trp), никотиновую кислоту (NA), никотинамидрибозид (NR), никотинамидмононуклеотид (NMN) и никотинамид (NAM). Основываясь на биодоступности его предшественников, существует три пути синтеза НАД+ в клетках: (i) из Trp по пути биосинтеза de novo или пути кинуренина (ii) из NA по пути Прейсса-Хэндлера и (iii) из NAM, NR и NMN на пути реутилизации (Verdin et al., *Science*. 2015, 350(6265):1208-13). Из них преобладающий путь биосинтеза НАД+ включает стадию синтеза никотинамидмононуклеотида (NMN) с использованием никотинамида и 5'-фосфорибозилпирофосфата с помощью ограничивающего скорость фермента никотинамидфосфорибозилтрансферазы (NAMPT), который имеет решающее значение для определения продолжительности жизни и ответов к различным стрессам (Fulco et al, *Dev Cell*. 2008, 14(5):661-73; Imai, *Curr Pharm Des*. 2009, 15(1):20-8; Revollo et al., *J Biol Chem*. 2004, 279(49):50754-63; Revollo et al., *Cell Metab*. 2007, Nov; 6(5):363-75; van der Veer et al., *J Biol Chem*. 2007, 282(15):10841-5; Yang et al., Cell. 2007, 130(6):1095-107). Таким образом, увеличение скорости катализа NAMPT низкомолекулярным активатором было бы эффективной стратегией для повышения уровня НАД и, таким образом, лечения широкого спектра болезненных состояний. К ним относятся сердечные заболевания, вызванное химиотерапией повреждение тканей, почечные заболевания, метаболические заболевания, мышечные заболевания, неврологические заболевания и травмы, заболевания, вызванные нарушением функции стволовых клеток, повреждением ДНК и первичными митохондриальными нарушениями.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[8] В одном аспекте в данном документе предложено соединение формулы (II):



(II),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой галоген или метокси;

R^6 представляет собой водород или галоген; и

p равно 0 или 1, где

когда p равно 1,

R^2 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с Z^4 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

R^3 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^4 представляет собой

a) $Z^1NR^aC(O)$-,

b) $Z^2C(O)NR^b$-,

c) $Z^3(CR^cR^d)_mNR^e$-,

d) $Z^4S(O)_2(CH_2)_n$-,

e) $Z^5OC(O)$-,

f) $NR^fR^gC(O)$-,

g) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными или C_3-C_6 циклоалкильными заместителями,

h) 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^y, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -$C(O)OC_1$-C_6 алкила, -$C(O)C_1$-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными оксо, 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми или -C_1-C_6 алкильными заместителями, и C_3-C_6 циклоалкила,

i) $Z^6S(O)_2N(R^s)$-,

j) $Z^7N(R^t)S(O)_2$-, или

k) Z^8-O-$(CH_2)_q$-; где

каждый R^a и R^e независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^b представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с R^5 и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил, или R^c и R^d вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил;

R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенные одним или более независимо выбранными заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)R^h, -NHC(O)OC_1-C_6 алкила, -NR^jR^k, -C(O)NR^mR^n, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^h независимо представляет собой -C_1-C_6 алкил, -O-C_1-C_6 алкил или C_6-C_{12} арил, необязательно замещенные одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями;

каждый R^x независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -NR^oR^p, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^y независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)NR^qR^r, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^j, R^k, R^m, R^n, R^o, R^p, R^q и R^r независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^s представляет собой водород или -C_1-C_6 алкил;

R^t представляет собой водород или -C_1-C_6 алкил;

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2; и

q равно 0 или 1;

каждый Z^1 и Z^5 независимо представляет собой R^z;

каждый Z^2 и Z^3 независимо представляет собой водород или R^z;

Z^4 представляет собой водород или R^z или взят вместе с R^2 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

Z^6 выбран из группы, состоящей из 5-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, 5-6-членного гетероарила и C_1-C_6 алкила;

Z^7 представляет собой C_6-C_{12} арил;

Z^8 выбран из группы, состоящей из 5-6-членного гетероарила и C_3-C_6 циклоалкила, и

R^z выбран из группы, состоящей из:

а) C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -CN, C_3-C_6 циклоалкила, -NHC_1-C_6

алкила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-10-членного гетероарила, причем каждый C_6-C_{12} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил и 5-10-членный гетероарил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

b) C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных 5- или 10-членным гетероарилом, причем 5- или 10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

c) C_1-C_6 алкокси;

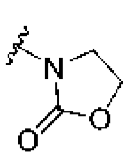
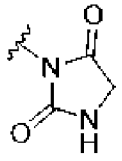
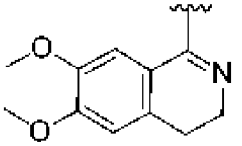
d) 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^w, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -$C(O)OC_1$-C_6 алкила, -$C(O)C_1$-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями; причем каждый R^w независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -$C(O)NR^uR^v$, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила; и при этом каждый R^u и R^v независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

e) C_6-C_{12} арила; и

f) 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями; и

R^5 представляет собой водород, галоген или взят вместе с R^b и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца, при условии, что

(1) когда R^4 представляет собой $Z^1NR^aC(O)$-, Z^1 отличен от метила, незамещенного циклопропила, -$C(CH_3)_2CH_2OH$ и -CH_2-тиофурана;

(2) R^4 отличен от 4-метилпиперазинила, 4-фенилпиперазинила, 4-пиридилпиперазинила, 4-(фуранилметил)пиперазинила,  ,  и  ; и

(3) соединение формулы (II) не представляет собой соединение таблицы 1X; и

когда p равно 0, R^4 представляет собой

l) 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил замещен одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями и необязательно дополнительно замещен одним или более оксо-заместителями,

m) 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно один аннулярный гетероатом, который представляет собой атом кислорода, причем 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 алкильными заместителями,

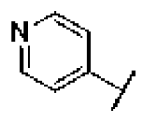
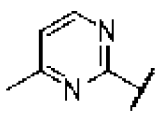
n) 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, замещенный одним или более независимо выбранными -$S(O)_2$-C_1-C_6алкильными заместителями, и необязательно дополнительно замещенный одним или более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 алкильными заместителями,

o) 5-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащие ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом азота, а другой из которых представляет собой атом кислорода, причем 5-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо, -C_1-C_6 алкильными или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 алкильными) заместителями,

p) 6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащие ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом серы, а другой из которых представляет собой атом азота, причем 6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо, C_1-C_6 алкильными или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 алкильными) заместителями,

q) 5-членный гетероарил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом азота, а другой из которых представляет собой атом кислорода, причем 5-членный гетероарил замещен ровно одним метильным заместителем,

r) 5-членный гетероарил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 5-членный гетероарил замещен одним или более метильными заместителями,

s) 6-членный гетероарил, содержащий один или два аннулярных гетероатома и необязательно замещенный одним или более метильными заместителями, причем 6-членный гетероарил отличен от  или  ,

t) Z^9-$S(O)_2$-,

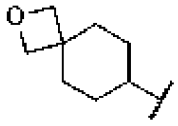
u) Z^{10}-$S(O)_2$-NH-,

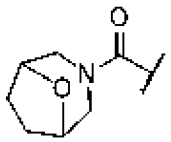
v) Z^{11}-C(O)-NH-,

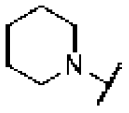
w) Z^{12}-CH_2-O-,

x) Z^{13}-O-,

y) Z^{14}-C(H)(C_1-$C_{6\ алкил}$)-NH-C(O)-,

z)  или

aa)  , где

Z^9 выбран из группы, состоящей из циклопропила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^A, -NH(C_1-$C_{6\ алкилом}$), -NH_2, замещенной одним или более независимо выбранными заместителями R^B, и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^C, при условии, что Z^9 отличен от  , незамещенного метила или незамещенного этила, где:

R^A представляет собой -C_1-$C_{6\ алкил}$ или -CN; и

R^B представляет собой (i) -C_1-$C_{6\ алкил}$-(5-10-членный гетероарил) или (ii) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_6-C_{12} арилами; и

R^C представляет собой 3-8-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

Z^{10} представляет собой C_1-$C_{6\ алкил}$, замещенный одним или более независимо выбранными C_6-C_{12} арильными заместителями;

Z^{11} выбран из группы, состоящей из C_3-C_{10} циклоалкила и C_1-$C_{6\ алкила}$, замещенных одним или более независимо выбранными 3-10-членными гетероциклоалкильными или гетероциклоалкенильными заместителями при условии, что, когда Z^{11} представляет собой циклопропил, тогда R^1 отличен от метокси;

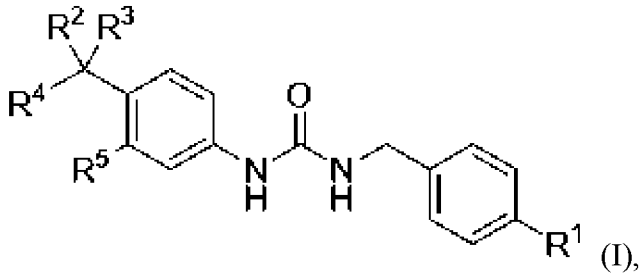
Z^{12} выбран из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, 5-10-членного гетероарила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, C_1-$C_{6\ алкила}$, замещенного одним или более независимо выбранными 3-10-членными гетероциклоалкильными или гетероциклоалкенильными заместителями или 5-10-членными гетероарильными заместителями и -C(O)-(3-10-членным гетероциклоалкилом или гетероциклоалкенилом);

Z^{13} представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный одним или более независимо выбранными -C(O)-NH(C_1-$C_{6\ алкильными}$) заместителями; и

Z^{14} представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-$C_{6\ алкильными\ заместителями}$; и

R^5 представляет собой водород.

[9] В другом аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

R^1 представляет собой галоген или метокси;

R^2 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с Z^4 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца

R^3 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^4 представляет собой

a) $Z^1NR^aC(O)$-,

b) $Z^2C(O)NR^b$-,

c) $Z^3(CR^cR^d)_mNR^e$-,

d) $Z^4S(O)_2(CH_2)_n$-,

e) $Z^5OC(O)$-,

f) $NR^fR^gC(O)$-,

g) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями, или

h) 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенные одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^y, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -$C(O)OC_1$-C_6 алкила, -$C(O)C_1$-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкилами, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями; где

каждый R^a и R^e независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^b представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с R^5 и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил, или R^c и R^d вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил;

R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)R^h, -NHC(O)OC_1-C_6 алкила, -NR^jR^k, -C(O)NR^mR^n, 3- 6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^h независимо представляет собой -C_1-C_6 алкил, -O-C_1-C_6 алкил или C_6-C_{12} арил, необязательно замещенные одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями;

каждый R^x независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -NR^oR^p, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^y независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)NR^qR^r, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^j, R^k, R^m, R^n, R^o, R^p, R^q и R^r независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

m равно 0 или 1; и

n равно 0, 1 или 2;

R^5 представляет собой водород или взят вместе с R^b и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

каждый Z^1 и Z^5 независимо представляет собой R^z;

каждый Z^2 и Z^3 независимо представляет собой водород или R^z;

Z^4 представляет собой водород или R^z или взят вместе с R^2 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца; и

R^z выбран из группы, состоящей из:

a) C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -CN, C_3-C_6 циклоалкила, -NHC_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-10-членного гетероарила, причем каждый C_6-C_{12} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил и 5-10-членный гетероарил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

b) C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных 5- или 10-членным гетероарилом, причем 5- или 10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

c) C_1-C_6 алкокси;

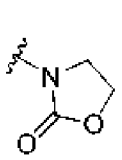
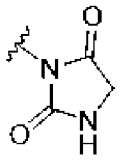
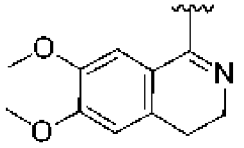
d) 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы,

состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^w, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -C(O)OC_1-C_6 алкила, -C(O)C_1-C_6 алкила, -S(O)$_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями; причем каждый R^w независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)NR^uR^v, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила; и при этом каждый R^u и R^v независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

e) C_6-C_{12} арила; и

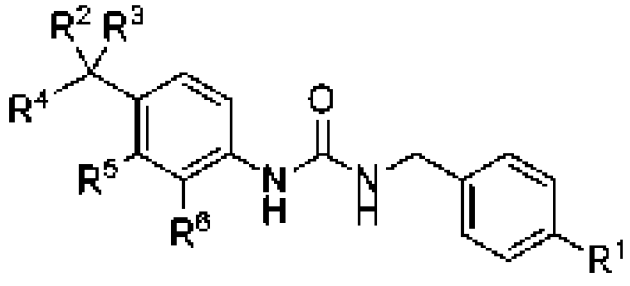
f) 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями,

причем (1) когда R^4 представляет собой $Z^1NR^aC(O)$-, Z^1 отличен от метила, незамещенного циклопропила, -$C(CH_3)_2CH_2OH$ и -CH_2-тиофурана;

(2) R^4 отличен от 4-метилпиперазинила, 4-фенилпиперазинила, 4-пиридилпиперазинила, 4-(фуранилметил)пиперазинила,  ,  и  ; и

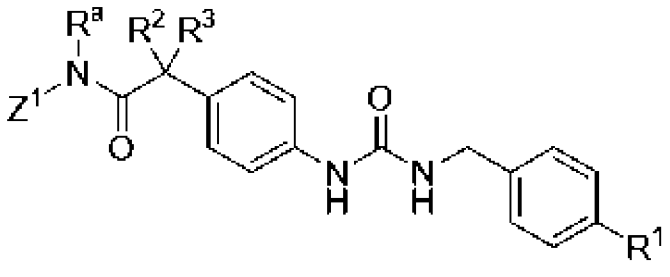
(3) соединение формулы (I) не представляет собой соединение таблицы 1X.

[10] В другом аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I-G):

 (I-G),

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 являются такими, как определено для формулы (II) или любого ее варианта или варианта осуществления.

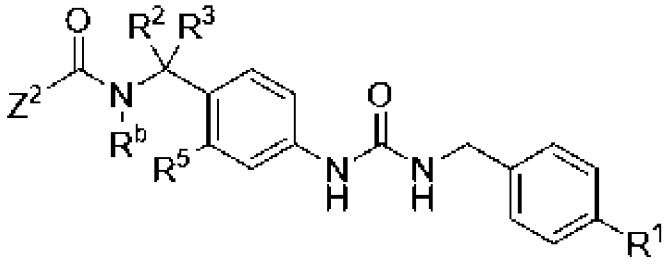
[11] В другом аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I-A):



(I-A),

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1, R^2, R^3, R^a и Z^1 являются такими, как определено для формулы (II) или любого ее варианта или варианта осуществления.

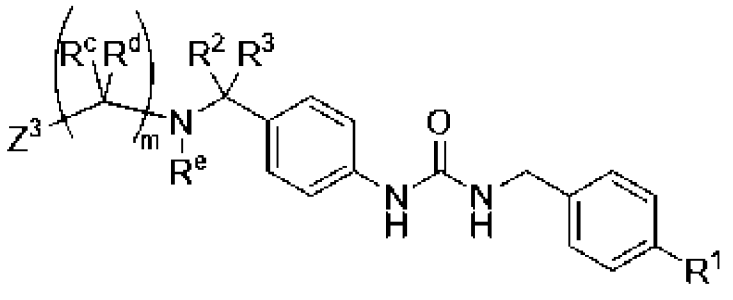
[12] В другом аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I-B):



(I-B),

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1, R^2, R^3, R^5, R^b и Z^2 являются такими, как определено для формулы (II) или любого ее варианта или варианта осуществления.

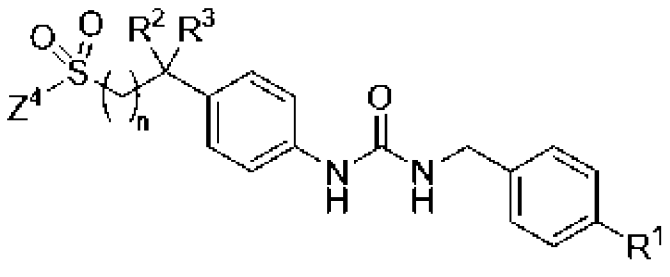
[13] В другом аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I-C):



(I-C),

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1, R^2, R^3, R^c, R^d, R^e, m и Z^3 являются такими, как определено для формулы (II) или любого ее варианта или варианта осуществления.

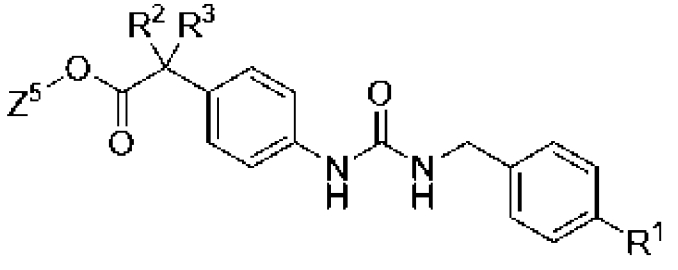
[14] В другом аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I-D):



(I-D),

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1, R^2, R^3, n и Z^4 являются такими, как определено для формулы (II) или любого ее варианта или варианта осуществления.

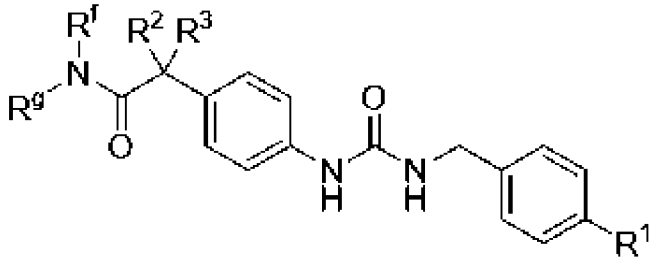
[15] В другом аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I-E):



(I-E),

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1, R^2, R^3 и Z^5 являются такими, как определено для формулы (II) или любого ее варианта или варианта осуществления.

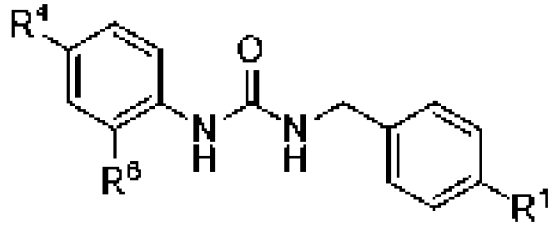
[16] В другом аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I-F):



(I-F),

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1, R^2, R^3, R^f и R^g являются такими, как определено для формулы (II) или любого ее варианта или варианта осуществления.

[17] В другом аспекте в данном документе предложено соединение формулы (II-A):



(II-A),

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1, R^4 и R^6 являются такими, как определено для формулы (II) или любого ее варианта или варианта осуществления.

[18] В еще одном аспекте в данном документе предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (II), (I-G), (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F) или (II-A), такое как соединение таблицы 1, или его стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, необязательно дополнительно содержащие фармацевтически приемлемый эксципиент.

[19] В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного активностью NAMPT, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (II), (I-G), (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F) или (II-A), такое как соединение таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (II), (I-G), (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F) или (II-A). В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей

из рака, гиперпролиферативного заболевания или патологического состояния, воспалительного заболевания или патологического состояния, нарушения обмена веществ, заболевания или патологического состояния сердца, повреждения тканей, вызванного химиотерапией, заболевания почек, нарушения обмена веществ, неврологического заболевания или травмы, нейродегенеративного расстройства или заболевания, заболеваний, вызванных нарушением функции стволовых клеток, заболеваний, вызванных повреждением ДНК, первичных митохондриальных нарушений, или мышечного заболевания, или нарушения атрофии мышц. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из ожирения, атеросклероза, резистентности к инсулину, диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера, болезни Гентингтона, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, депрессии, синдрома Дауна, неонатального повреждения нервов, старения, дегенерации аксонов, синдрома запястного канала, синдрома Гийена-Барре, повреждения нервов, полиомиелита (полиомиелита) и повреждения спинного мозга.

[20] Дополнительные варианты осуществления, особенности и преимущества настоящего раскрытия будут очевидны из следующего подробного описания и практического применения настоящего раскрытия.

[21] Для краткости описания публикаций, цитируемых в данном описании, включая патенты, включены в настоящее описание посредством ссылки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[22] Используемые в настоящем описании следующие слова и фразы, как правило, имеют значения, изложенные ниже, за исключением того, что контекст, в котором они используются, указывает на иное.

[23] В данной заявке, если в контексте не указано иное, ссылки на соединение формулы (II) включают все подгруппы формулы (II), определенные в данном документе, такие как формула (I), (I-G), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F), (II-A) и (II-A1), включая все подструктуры, подроды, предпочтения, варианты осуществления, примеры и конкретные соединения, определенные и/или описанные в данном документе. Ссылки на соединение формулы (II) и его подгруппы, такие как формула (I-G), (I) (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F), (II-A) и (II-A1), включают ионные формы, полиморфы, псевдополиморфы, аморфные формы, сольваты, сокристаллы, хелаты, изомеры, таутомеры, оксиды (например, N-оксиды, S-оксиды), сложные эфиры, пролекарства, изотопы и/или их защищенные формы. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение формулы (II) и его подгруппы, такие как формула (I-G), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F), (II-A) и (II-A1), включают их полиморфы, сольваты, сокристаллы, изомеры,

таутомеры и/или оксиды. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение формулы (II) и его подгруппы, такие как формула (I-G), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F), (II-A) и (II-A1), включают их полиморфы, сольваты и/или сокристаллы. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение формулы (II) и его подгруппы, такие как формула (I-G), (I) (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F), (II-A) и (II-A1), включают их изомеры, таутомеры и/или оксиды. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение формулы (II) и его подгруппы, такие как формула (I-G), (I) (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F), (II-A) и (II-A1), включают их сольваты. Аналогично, термин «соли» включает сольваты солей соединений.

[24] «Алкил» охватывает линейные и разветвленные углеродные цепи, имеющие указанное количество атомов углерода, например, от 1 до 20 атомов углерода, или от 1 до 8 атомов углерода, или от 1 до 6 атомов углерода. Например, C_{1-6} алкил охватывает как линейный, так и разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода. Когда назван алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, должны охватываться все версии с разветвленной и линейной цепью, имеющие такое количество атомов углерода; таким образом, например, «пропил» включает н-пропил и изопропил; и «бутил» включает н-бутил, втор-бутил, изобутил и т-бутил. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, 3-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2- гексил, 3-гексил и 3-метилпентил.

[25] Когда задан диапазон значений (например, C_{1-6} алкил), включены каждое значение в пределах диапазона, а также все промежуточные диапазоны. Например, «C_{1-6} алкил» включает C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{2-6}, C_{3-6}, C_{4-6}, C_{5-6}, C_{1-5}, C_{2-5}, C_{3-5}, C_{4-5}, C_{1-4}, C_{2-4}, C_{3-4}, C_{1-3}, C_{2-3} и C_{1-2} алкил.

[26] «Алкенил» относится к ненасыщенной разветвленной или линейной алкильной группе, имеющей указанное число атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Группа может быть в цис- или транс-конфигурации (конфигурации Z или E) относительно двойной связи(ей). Алкенильные группы включают в себя, но не ограничиваются ими, этенил, пропенил (например, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), проп-2-ен-2-ил) и бутенил (например, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил).

[27] «Алкинил» относится к ненасыщенной разветвленной или линейной алкильной группе, имеющей указанное число атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Алкинильные группы включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропинил (например,

проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил) и бутинил (например, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил).

[28] «Циклоалкил» обозначает неароматическое, полностью насыщенное карбоциклическое кольцо, имеющее указанное число атомов углерода, например, от 3 до 10, или от 3 до 8, или от 3 до 6 атомов углерода в кольце. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, а также мостиковые, каркасные и спироциклические кольцевые группы (например, норборнан, бицикло[2.2.2]октан, спиро[3.3]гептан). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкильной группы может быть ароматическим, при условии, что полициклическая циклоалкильная группа связана с исходной структурой через неароматический углерод. Например, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) представляет собой циклоалкильную группу, тогда как 1,2,3,4- тетрагидронафталин-5-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается циклоалкильной группой. Примеры полициклических циклоалкильных групп, состоящих из циклоалкильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

[29] «Арил» обозначает ароматическое карбоциклическое кольцо, имеющее указанное число атомов углерода, например, от 6 до 12 или от 6 до 10 атомов углерода. Арильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). В некоторых случаях оба кольца полициклической арильной группы являются ароматическими (например, нафтил). В других случаях полициклические арильные группы могут включать неароматическое кольцо, конденсированное с ароматическим кольцом, при условии, что полициклическая арильная группа связана с исходной структурой через атом в ароматическом кольце. Так 1,2,3,4-тетрагидронафталин-5-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) считается арильной группой, тогда как 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) не считается арильной группой. Аналогично 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) считается арильной группой, тогда как 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) не считается арильной группой. Однако термин «арил» не охватывает или не перекрывает «гетероарил», как определено в настоящем документе, независимо от точки присоединения (например, как хинолин-5-ил, так и хинолин-2-ил являются гетероарильными группами). В некоторых случаях арил представляет собой фенил или нафтил. В определенных случаях арил представляет собой фенил. Дополнительные примеры арильных групп, включающих ароматическое углеродное кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом, описаны ниже.

[30] «Гетероарил» означает ароматическое кольцо, содержащее указанное число атомов (например, от 5 до 12 или от 5 до 10 членный гетероарил), состоящий из одного или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S и остальных атомов кольца, представляющих собой углерод. Гетероарильные группы не содержат соседних атомов S и O. В некоторых вариантах осуществления изобретения общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 1. Если не указано иное, гетероарильные группы могут быть связаны с исходной структурой через атом углерода или азота, если позволяет валентность. Например, «пиридил» включает 2-пиридильную, 3-пиридильную и 4-пиридильную группы, а «пирролил» включает в себя 1-пирролильную, 2-пирролильную и 3-пирролильную группы.

[31] В некоторых случаях гетероарильная группа является моноциклической. Примеры включают в себя пиррол, пиразол, имидазол, триазол (например, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,4-триазол), тетразол, фуран, изоксазол, оксазол, оксадиазол (например, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол), тиофен, изотиазол, тиазол, тиадиазол (например, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол), пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, триазин (например, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин) и тетразин.

[32] В некоторых случаях оба кольца полициклической гетероарильной группы являются ароматическими. Примеры включают в себя индол, изоиндол, индазол, бензоимидазол, бензотриазол, бензофуран, бензоксазол, бензоизоксазол, бензоксадиазол, бензотиофен, бензотиазол, бензоизотиазол, бензотиадиазол, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин, 3H-имидазо[4,5-b]пиридин, 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин, 1H-пирроло[3,2-b]пиридин, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин, 1H-имидазо[4,5-b]пиридин, 1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин, 1H-пирроло[2,3-c]пиридин, 1H-пиразоло[3,4-c]пиридин, 3H-имидазо[4,5-c]пиридин, 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин, 1H-пирроло[3,2-c]пиридин, 1H-пиразоло[4,3-c]пиридин, 1H-имидазо[4,5-c]пиридин, 1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин, фуро[2,3-b]пиридин, оксазоло[5,4-b]пиридин, изоксазоло[5,4-b]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-b]пиридин, фуро[3,2-b]пиридин, оксазоло[4,5-b]пиридин, изоксазоло[4,5-b]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-b]пиридин, фуро[2,3-c]пиридин, оксазоло[5,4-c]пиридин, изоксазоло[5,4-c]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-c]пиридин, фуро[3,2-c]пиридин, оксазоло[4,5-c]пиридин, изоксазоло[4,5-c]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-c]пиридин, тиено[2,3-b]пиридин, тиазоло[5,4-b]пиридин, изотиазоло[5,4-b]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[5,4-b]пиридин, тиено[3,2-b]пиридин, тиазоло[4,5-b]пиридин, изотиазоло[4,5-b]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[4,5-b]пиридин, тиено[2,3-c]пиридин, тиазоло[5,4-c]пиридин, изотиазоло[5,4-c]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[5,4-c]пиридин, тиено[3,2-c]пиридин, тиазоло[4,5-c]пиридин, изотиазоло[4,5-c]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[4,5-c]пиридин, хинолин, изохинолин, циннолин, хиназолин, хиноксалин, фталазин, нафтиридин (например, 1,8-нафтиридин, 1,7-нафтиридин, 1,6-нафтиридин, 1,5-нафтиридин, 2,7-

нафтиридин, 2,6- нафтиридин), имидазо[1,2-a]пиридин, 1H-пиразоло[3,4-d]тиазол, 1H-пиразоло[4,3-d]тиазол и имидазо[2,1-b]тиазол.

[33] В других случаях полициклические гетероарильные группы могут включать неароматическое кольцо (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), конденсированный с гетероарильным кольцом, при условии, что полициклическая гетероарильная группа связана с исходной структурой через атом в ароматическом кольце. Например, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ильная группа (где фрагмент связан с родительской структурой через ароматический атом углерода) считается гетероарильной группой, тогда как 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-5-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) не считается гетероарильной группой. Примеры полициклических гетероарильных групп, состоящих из гетероарильного кольца, конденсированного с неароматическим кольцом, описаны ниже.

[34] «Гетероциклоалкил» означает неароматическое, полностью замещенное кольцо, имеющее указанное число атомов (например, от 3 до 10 или от 3 до 7 членный гетероциклоалкил), состоящий из одного или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S и остальных атомов кольца, представляющих собой углерод. Гетероциклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры гетероциклоалкильных групп включают оксиранил, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил. Примеры включают тиоморфолин-S-оксид и тиоморфолин-S, S-диоксид. Примеры спироциклических гетероциклоалкильных групп включают азаспиро[3.3]гептан, диазаспиро[3.3]гептан, диазаспиро[3.4]октан и диазаспиро[3.5]нонан. Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкильной группы может быть ароматическим (например, арил или гетероарил), при условии, что полициклическая гетероциклоалкильная группа связана с исходной структурой через неароматический атом углерода или азота. Например, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) считается гетероциклоалкенильной группой, тогда как 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается гетероциклоалкильной группой. Примеры полициклических гетероциклоалкильных групп, состоящих из гетероциклоалкильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

[35] «Гетероциклоалкенил» обозначает неароматическое кольцо, имеющее указанное число атомов (например, от 3 до 10 или от 3 до 7 членный гетероциклоалкил), состоящее из одного или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S и остальных кольцевых атомов, представляющих собой углерод, и по меньшей мере одну двойную связь, полученную удалением одной молекулы водорода от соседних атомов углерода, соседних атомов азота или соседних атомов углерода и азота соответствующего гетероциклоалкила. Гетероциклоалкенильные группы могут быть

моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры гетероциклоалкенильных групп включают в себя дигидрофуранил (например, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидрофуранил), дигидротиофенил (например, 2,3-дигидротиофенил, 2,5-дигидротиофенил), дигидропирролил (например, 2,3-дигидро-1H-пирролил, 2,5-дигидро-1H-пирролил), дигидроимидазоил (например, 2,3-дигидро-1H-имидазоил, 4,5-дигидро-1H-имидазоил), пиранил, дигидропиранил (например, 3,4-дигидро-2H-пиранил, 3,6-дигидро-2H-пиранил), тетрагидропиридинил (например, 1,2,3,4-тетрагидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил) и дигидропиридин (например, 1,2-дигидропиридин, 1,4-дигидропиридин). Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкенильной группы может быть ароматическим (например, арил или гетероарил), при условии, что полициклическая гетероциклоалкенильная группа связана с исходной структурой через неароматический атом углерода или азота. Например, 1,2-дигидрохинолин-1-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) считается гетероциклоалкенильной группой, тогда как 1,2-дигидрохинолин-8-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается гетероциклоалкенильной группой. Примеры полициклических гетероциклоалкенильных групп, состоящих из гетероциклоалкенильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

[36] Примеры полициклических колец, состоящих из ароматического кольца (например, арил или гетероарил), конденсированного с неароматическим кольцом (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), включают в себя инденил, 2,3-дигидро-1H-инденил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, бензо[1,3]диоксолил, тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, индолинил, изоиндолинил, 2,3-дигидро-1H-индазолил, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазоилил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-дигидроизобензофуранил, 1,3-дигидробензо[c]изоксазолил, 2,3-дигидробензо[d]изоксазолил, 2,3-дигидробензо[d]оксазолил, 2,3-дигидробензо[b]тиофенил, 1,3-дигидробензо[c]тиофенил, 1,3-дигидробензо[c]изотиазолил, 2,3-дигидробензо[d]изотиазолил, 2,3-дигидробензо[d]тиазолил, 5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазолил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, 5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазолил, 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридинил, индолин-2-он, индолин-3-он, изоиндолин-1-он, 1,2-дигидроиндазол-3-он, 1H-бензо[d]имидазоил-2(3H)-он, бензофуран-2(3H)-он, бензофуран-3(2H)-он, изобензофуран-1(3H)-он, бензо[c]изоксазол-3(1H)-он, бензо[d]изоксазол-3(2H)-он, бензо[d]оксазол-2(3H)-он, бензо[b]тиофен-2(3H)-он, бензо[b]тиофен-3(2H)-он, бензо[c]тиофен-1(3H)-он, бензо[c]изотиазол-3(1H)-он, бензо[d]изотиазол-3(2H)-он, бензо[d]тиазол-2(3H)-он, 4,5-дигидропирроло[3,4-d]тиазол-6-он, 1,2-дигидропиразоло[3,4-d]тиазол-3-он, хинолин-4(3H)-он, хиназолин-4(3H)-он, хиназолин-2,4(1H,3H)-дион, хиноксалин-2(1H)-он, хиноксалин-2,3(1H,4H)-дион, циннолин-4(3H)-он, пиридин-2(1H)-он, пиримидин-2(1H)-он, пиримидин-4(3H)-он, пиридазин-3(2H)-он, 1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2(3H)-он, 1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2(3H)-он, 1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2(3H)-он, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2(3H)-он, 1,2-

дигидропиразоло[3,4-d]тиазол-3-он и 4,5-дигидропирроло[3,4-d]тиазол-6-он. Как обсуждалось в настоящем документе, считается ли каждое кольцо арильной, гетероарильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, гетероциклоалкильной или гетероциклоалкенильной группой, через который фрагмент связан с исходной структурой.

[37] «Галоген» относится к фтору, хлору, брому или иоду.

[38] Если не указано иное, соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, включают все возможные энантиомеры, диастереомеры, мезоизомеры и другие стереоизомерные формы, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и смеси их промежуточных соединений. Энантиомеры, диастереомеры, мезоизомеры и другие стереоизомерные формы могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методик. Если не указано иное, когда соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, предполагается, что соединения включают как E, так и Z изомеры. Когда соединения, описанные в данном документе, содержат фрагменты, способные к таутомеризации, и, если не указано иное, подразумевается, что соединения включают все возможные таутомеры.

[39] «Защитная группа» имеет значение, обычно ассоциируемое с ней в органическом синтезе, т. е. группа, которая избирательно блокирует один или более реакционных участков в многофункциональном соединении, так что химическая реакция может быть проведена выборочно на другом незащищенном реакционноспособном месте, и такая, что группа может быть легко удалена после того, как реакция завершена. Различные защитные группы раскрыты, например, в T.H. Greene и P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Например, «гидрокси-защищенная форма» содержит по меньшей мере одну гидрокси-группу, защищенную гидрокси-защитной группой. Аналогично, амины и другие реакционноспособные группы могут быть аналогичным образом защищены.

[40] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли любого из приведенных в данном документе соединений, которые, как известно, нетоксичны и обычно используются в фармацевтической литературе. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения сохраняет биологическую эффективность соединений, описанных в данном документе, и не является биологически или иным образом нежелательной. Примеры фармацевтически приемлемых солей можно найти в Berge et al., Pharmaceutical Salts, *J. Pharmaceutical Sciences*, January 1977, 66(1), 1-19. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, молочную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту,

малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтилсульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, стеариновую кислоту и салициловую кислоту. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец и алюминий. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, первичные, вторичные и третичные амины; замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины; циклические амины; и основные ионообменные смолы. Примеры органических оснований включают в себя изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемую соль присоединения основания выбирают из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

[41] Если соединение, описанное в данном документе, получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора соли кислоты. И наоборот, если соединение представляет собой свободное основание, соль присоединения, в частности фармацевтически приемлемую соль присоединения, можно получить путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствором кислоты в соответствии с обычными методиками получения соли присоединения кислот из основных соединений (см., например, Berge et al., Pharmaceutical Salts, *J. Pharmaceutical Sciences*, January 1977, 66(1), 1-19). Специалистам в данной области техники известны различные методики синтеза, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения.

[42] «Сольват» образуется при взаимодействии растворителя и соединения. Подходящие растворители включают, например, воду и спирты (например, этанол). Сольваты включают гидраты, имеющие любое соотношение соединения к воде, такие как моногидраты, дигидраты и полугидраты.

[43] Термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент содержит один или более заместителей, включая, но не ограничиваясь ими, такие заместители, как алкокси, ацил, ацилокси, карбонилалкокси, ациламино, амино, аминоацил, аминокарбониламино, аминокарбонилокси, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, арилокси, циано, азидо, галоген, гидроксил, нитро, карбоксил, тиол, тиоалкил, циклоалкил, циклоалкенил, алкил, алкенил, алкинил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, аралкил, аминосульфонил, сульфониламино, сульфонил, оксо, карбонилалкилкокси. Термин «незамещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей. В тех случаях, когда термин «замещенный» используется для описания структурной системы, замещение подразумевается в любом положении с допустимой валентностью в системе. Когда группа

или фрагмент имеют более одного заместителя, подразумевается, что заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержит от одного до пяти заместителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент имеют один заместитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент имеет два заместителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержит три заместителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержит четыре заместителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержит пять заместителей.

[44] «Необязательный» или «необязательно» означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может или не может произойти, и что описание включает случаи, когда происходит данное событие или обстоятельство, и случаи, когда это не происходит. Например, «необязательно замещенный алкил» охватывает как «алкил», так и «замещенный алкил», как определено в данном документе. Специалистам в данной области будет понятно, что в отношении любой группы, содержащей один или более заместителей, такие группы не предназначены для введения каких-либо структур замещения или замены, которые являются стерически непрактичными, синтетически неосуществимыми и/или по своей природе нестабильными. Также следует понимать, что, когда группа или фрагмент необязательно замещены, раскрытие включает как варианты осуществления, в которых группа или фрагмент замещены, так и варианты осуществления, в которых группа или фрагмент является незамещенным.

[45] Раскрытые и/или описанные в данном документе соединения могут быть обогащены изотопными формами, например обогащены по содержанию ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C и/или ^{14}C. В одном варианте осуществления соединение содержит по меньшей мере один атом дейтерия. Такие дейтерированные формы могут быть получены, например, с помощью методики, описанной в патентах США № 5846514 и 6334997. Такие дейтерированные соединения могут улучшать эффективность и увеличивать продолжительность действия соединений, раскрытых и/или описанных в данном документе. Замещенные дейтерием соединения могут быть синтезированы с использованием разнообразных методов, таких как те, которые описаны в: Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, *Curr. Pharm. Des.*, 2000; 6(10); Kabalka, G. et al., The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21; и Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32.

[46] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и тому подобное. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением

случаев, когда какая-либо среда или агент несовместим с активным ингредиентом, его использование в фармацевтических композициях является самим собой разумеющимся. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в фармацевтические композиции.

[47] Термины «пациент», «индивидуум» и «субъект» относятся к животному, такому как млекопитающее, птица или рыба. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент или субъект является млекопитающим. Млекопитающие включают в себя, например, мышей, крыс, собак, кошек, свиней, овец, лошадей, коров и людей. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент или субъект представляет собой человек, например человек, который был или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, могут быть пригодны как для терапии человека, так и для ветеринарии.

[48] Используемый в данном документе термин «терапевтический» относится к способности модулировать никотинамидфосфорибозилтрансферазу (NAMPT). В контексте данного документа термин «модуляция» относится к изменению активности как к прямому или косвенному ответу на присутствие химического объекта, как описано в данном документе, относительно активности в отсутствие химического объекта. Изменение может представлять собой увеличение активности или уменьшение активности, и может быть связано с прямым взаимодействием химического объекта с мишенью или из-за взаимодействия химического объекта с одним или более другими факторами, которые, в свою очередь, влияют на цель деятельности. Например, присутствие химического объекта может, например, увеличивать или уменьшать целевую активность путем прямого связывания с мишенью, обуславливая (прямо или косвенно) увеличение или уменьшение другим фактором целевой активности или (прямо или косвенно) увеличение или уменьшение количества мишени, присутствующей в клетке или организме.

[49] Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к тому количеству соединения, которое раскрыто и/или описано в настоящем документе, которое является достаточным для воздействия на лечение, как определено в данном документе, при введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении. Терапевтически эффективным количеством соединения может быть количество, достаточное для лечения заболевания, отвечающего на модуляцию никотинамидфосфорибозилтрансферазы (NAMPT). Терапевтически эффективное количество будет варьироваться в зависимости, например, от субъекта и заболевания, подвергаемого лечению, веса и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, конкретного соединения, режима дозирования, которому необходимо следовать, времени введения, способа введения, который может быть легко определен специалистом в данной области. Терапевтически эффективное количество может быть установлено экспериментально, например, путем анализа концентрации химического вещества в крови, или теоретически, путем расчета биодоступности.

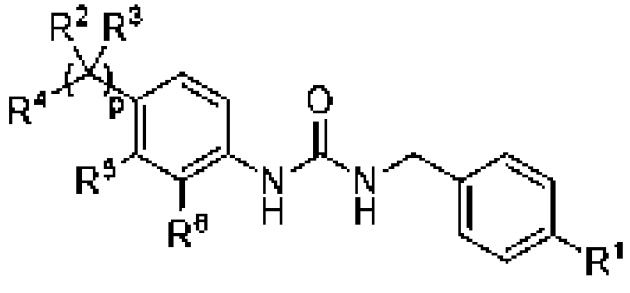
[50] «Лечение» (и родственные термины, такие как «лечить», «вылеченный»,

«лечащий») включает в себя одно или более из: предотвращения заболевания или расстройства (то есть не вызывать развитие клинических симптомов заболевания или расстройства); ингибирование заболевания или расстройства; замедление или остановку развития клинических симптомов заболевания или расстройства; и/или облегчение заболевания или расстройства (т. е. облегчение или регресс клинических симптомов). Термин охватывает ситуации, когда пациент уже испытывает заболевание или расстройство, а также ситуации, когда заболевание или расстройство в настоящее время не наблюдается, но ожидается, что оно возникнет. Термин охватывает как полное, так и частичное уменьшение или предотвращение патологического состояния или расстройства, а также полное или частичное уменьшение клинических симптомов заболевания или расстройства. Таким образом, соединения, описанные и/или раскрытые в данном документе, могут предотвращать ухудшение существующего заболевания или расстройства, способствовать лечению заболевания или расстройства или уменьшать или устранять заболевание или расстройство. При применении в профилактических целях соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, могут предотвращать развитие заболевания или расстройства или уменьшать степень заболевания или расстройства, которое может развиваться.

Соединения

[51] Соединения и их соли (такие как фармацевтически приемлемые соли) подробно описаны в данном документе, в том числе в кратком изложении и в прилагаемой формуле изобретения. Также предложено применение всех описанных в данном документе соединений, включая любые и все стереоизомеры, включая геометрические изомеры (цис/транс), E/Z-изомеры, энантиомеры, диастереомеры и их смеси в любом соотношении, включая рацемические смеси, соли и сольваты, описанных в данном документе соединений, а также способы получения таких соединений. Любое соединение, описанное в данном документе, может также упоминаться как лекарственное средство.

[52] В одном аспекте предложены соединения формулы (II):



(II),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой галоген или метокси;

R^6 представляет собой водород или галоген; и

p равно 0 или 1, где

когда p равно 1,

R^2 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с Z^4 и

промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

R^3 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^4 представляет собой

a) $Z^1NR^aC(O)$-,

b) $Z^2C(O)NR^b$-,

c) $Z^3(CR^cR^d)_mNR^e$-,

d) $Z^4S(O)_2(CH_2)_n$-,

e) $Z^5OC(O)$-,

f) $NR^fR^gC(O)$-,

g) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными или C_3-C_6 циклоалкильными заместителями,

h) 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^y, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -$C(O)OC_1$-C_6 алкила, -$C(O)C_1$-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными оксо, 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми или -C_1-C_6 алкильными заместителями, и C_3-C_6 циклоалкила,

i) $Z^6S(O)_2N(R^s)$-,

j) $Z^7N(R^t)S(O)_2$-, или

k) Z^8-O-$(CH_2)_q$-; где

каждый R^a и R^e независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^b представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с R^5 и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил, или R^c и R^d вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил;

R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -$C(O)R^h$, -$NHC(O)OC_1$-C_6 алкила, -NR^jR^k, -$C(O)NR^mR^n$, 3- 6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^h независимо представляет собой -C_1-C_6 алкил, -O-C_1-C_6 алкил или C_6-C_{12}

арил, необязательно замещенные одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями;

каждый R^x независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -NR^oR^p, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^y независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -$C(O)NR^qR^r$, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^j, R^k, R^m, R^n, R^o, R^p, R^q и R^r независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^s представляет собой водород или -C_1-C_6 алкил;

R^t представляет собой водород или -C_1-C_6 алкил;

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2; и

q равно 0 или 1;

каждый Z^1 и Z^5 независимо представляет собой R^z;

каждый Z^2 и Z^3 независимо представляет собой водород или R^z;

Z^4 представляет собой водород или R^z или взят вместе с R^2 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

Z^6 выбран из группы, состоящей из 5-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, 5-6-членного гетероарила и C_1-C_6 алкила;

Z^7 представляет собой C_6-C_{12} арил;

Z^8 выбран из группы, состоящей из 5-6-членного гетероарила и C_3-C_6 циклоалкила, и

R^z выбран из группы, состоящей из:

a) C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -CN, C_3-C_6 циклоалкила, -NHC_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-10-членного гетероарила, причем каждый C_6-C_{12} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил и 5-10-членный гетероарил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

b) C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных 5- или 10-членным гетероарилом, причем 5- или 10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

c) C_1-C_6 алкокси;

d) 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы,

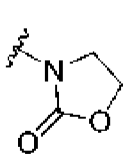
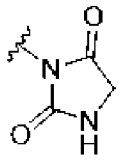
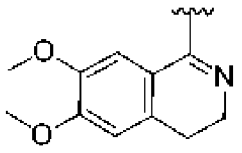
состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^w, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -C(O)OC_1-C_6 алкила, -C(O)C_1-C_6 алкила, -S(O)$_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями; причем каждый R^w независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)NR^uR^v, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила; и при этом каждый R^u и R^v независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

e) C_6-C_{12} арила; и

f) 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями; и

R^5 представляет собой водород, галоген или взят вместе с R^b и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца, при условии, что

(1) когда R^4 представляет собой $Z^1NR^aC(O)$-, Z^1 отличен от метила, незамещенного циклопропила, -C(CH_3)$_2$CH_2OH и -CH_2-тиофурана;

(2) R^4 отличен от 4-метилпиперазинила, 4-фенилпиперазинила, 4-пиридилпиперазинила, 4-(фуранилметил)пиперазинила,  ,  и  ; и

(3) соединение формулы (II) не представляет собой соединение таблицы 1X; и

когда p равно 0, R^4 представляет собой

l) 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил замещен одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 $_{\text{алкильными}}$ заместителями и необязательно дополнительно замещен одним или более оксо-заместителями,

m) 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно один аннулярный гетероатом, который представляет собой атом кислорода, причем 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 $_{\text{алкильными}}$ заместителями,

n) 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, замещенные одним или более независимо выбранными -S(O)$_2$-C_1-C_6алкильными заместителями, и необязательно

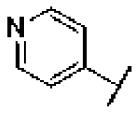
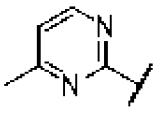
дополнительно замещенные одним или более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 $_{\text{алкильными}}$ заместителями,

o) 5-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащие ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом азота, а другой из которых представляет собой атом кислорода, причем 5-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо, -C_1-C_6 $_{\text{алкильными}}$ или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 $_{\text{алкильными}}$) заместителями,

p) 6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащие ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом серы, а другой из которых представляет собой атом азота, причем 6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо, C_1-C_6 $_{\text{алкильными}}$ или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 $_{\text{алкильными}}$) заместителями,

q) 5-членный гетероарил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом азота, а другой из которых представляет собой атом кислорода, причем 5-членный гетероарил замещен ровно одним метильным заместителем,

r) 5-членный гетероарил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 5-членный гетероарил замещен одним или более метильными заместителями,

s) 6-членный гетероарил, содержащий один или два аннулярных гетероатома и необязательно замещенный одним или более метильными заместителями, причем 6-членный гетероарил отличен от  или  ,

t) Z^9-$S(O)_2$-,

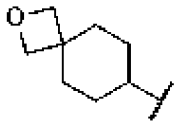
u) Z^{10}-$S(O)_2$-NH-,

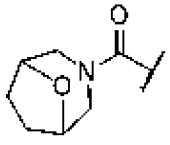
v) Z^{11}-C(O)-NH-,

w) Z^{12}-CH_2-O-,

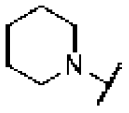
x) Z^{13}-O-,

y) Z^{14}-C(H)(C_1-C_6 $_{\text{алкил}}$)-NH-C(O)-,

z)  или

aa)  , где

Z^9 выбран из группы, состоящей из циклопропила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^A, -NH(C_1-C_6 $_{\text{алкилом}}$), -NH_2, замещенной одним или более независимо выбранными заместителями R^B, и C_1-C_6 алкила, необязательно

замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^C, при условии, что Z^9 отличен от  , незамещенного метила или незамещенного этила, где:

R^A представляет собой -C_1-C_6 $_{алкил}$ или -CN; и

R^B представляет собой (i) -C_1-C_6 $_{алкил}$-(5-10-членный гетероарил) или (ii) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_6-C_{12} арилами; и

R^C представляет собой 3-8-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

Z^{10} представляет собой C_1-C_6 $_{алкил}$, замещенный одним или более независимо выбранными C_6-C_{12} арильными заместителями;

Z^{11} выбран из группы, состоящей из C_3-C_{10} циклоалкила и C_1-C_6 $_{алкила,}$ замещенных одним или более независимо выбранными 3-10-членными гетероциклоалкильными или гетероциклоалкенильными заместителями при условии, что, когда Z^{11} представляет собой циклопропил, тогда R^1 отличен от метокси;

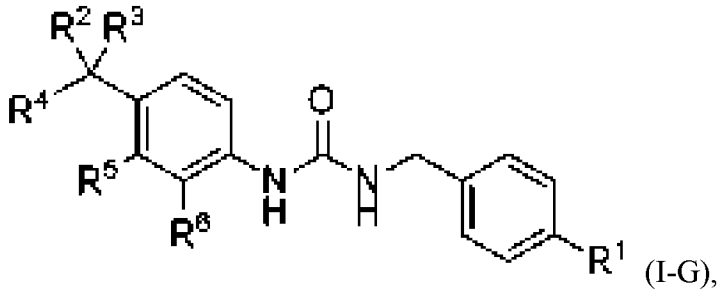
Z^{12} выбран из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, 5-10-членного гетероарила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, C_1-C_6 $_{алкила,}$ замещенного одним или более независимо выбранными 3-10-членными гетероциклоалкильными или гетероциклоалкенильными заместителями или 5-10-членными гетероарильными заместителями и -C(O)-(3-10-членным гетероциклоалкилом или гетероциклоалкенилом);

Z^{13} представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный одним или более независимо выбранными -C(O)-NH(C_1-C_6 $_{алкильными}$) заместителями; и

Z^{14} представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 $_{алкильными\ заместителями}$; и

R^5 представляет собой водород.

[53] В одном аспекте предложены соединения формулы (I-G):



(I-G),

или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой галоген или метокси;

R^2 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с Z^4 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

R^3 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^4 представляет собой

a) $Z^1NR^aC(O)$-,

b) $Z^2C(O)NR^b$-,

c) $Z^3(CR^cR^d)_mNR^e$-,

d) $Z^4S(O)_2(CH_2)_n$-,

e) $Z^5OC(O)$-,

f) $NR^fR^gC(O)$-,

g) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными или C_3-C_6 циклоалкильными заместителями,

h) 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^y, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -$C(O)OC_1$-C_6 алкила, -$C(O)C_1$-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными оксо, 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми или -C_1-C_6 алкильными заместителями, и C_3-C_6 циклоалкила,

i) $Z^6S(O)_2N(R^s)$-,

j) $Z^7N(R^t)S(O)_2$-, или

k) Z^8-O-$(CH_2)_q$-; где

каждый R^a и R^e независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^b представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с R^5 и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил, или R^c и R^d вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил;

R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -$C(O)R^h$, -$NHC(O)OC_1$-C_6 алкила, -NR^jR^k, -$C(O)NR^mR^n$, 3- 6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^h независимо представляет собой -C_1-C_6 алкил, -O-C_1-C_6 алкил или C_6-C_{12} арил, необязательно замещенные одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями;

каждый R^x независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -NR^oR^p, 3-6-членного гетероциклоалкила или

гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^y независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)NR^qR^r, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^j, R^k, R^m, R^n, R^o, R^p, R^q и R^r независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^s представляет собой водород или -C_1-C_6 алкил;

R^t представляет собой водород или -C_1-C_6 алкил;

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2;

q равно 0 или 1;

каждый Z^2 и Z^3 независимо представляет собой водород или R^z;

Z^4 представляет собой водород или R^z или взят вместе с R^2 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

Z^6 выбран из группы, состоящей из 5-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, 5-6-членного гетероарила и C_1-C_6 алкила;

Z^7 представляет собой C_6-C_{12} арил;

Z^8 выбран из группы, состоящей из 5-6-членного гетероарила и C_3-C_6 циклоалкила, и

R^z выбран из группы, состоящей из:

a) C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -CN, C_3-C_6 циклоалкила, -NHC_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-10-членного гетероарила, причем каждый C_6-C_{12} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил и 5-10-членный гетероарил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

b) C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных 5- или 10-членным гетероарилом, причем 5- или 10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

c) C_1-C_6 алкокси;

d) 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^w, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -C(O)OC_1-C_6 алкила, -C(O)C_1-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-

членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями; причем каждый R^w независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)NR^uR^v, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила; и при этом каждый R^u и R^v независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

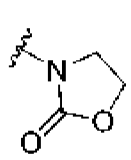
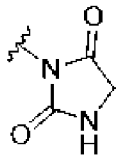
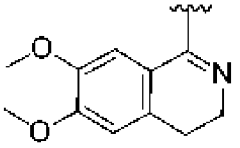
e) C_6-C_{12} арила; и

f) 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями,

R^5 представляет собой водород, галонен или взят вместе с R^b и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца; и

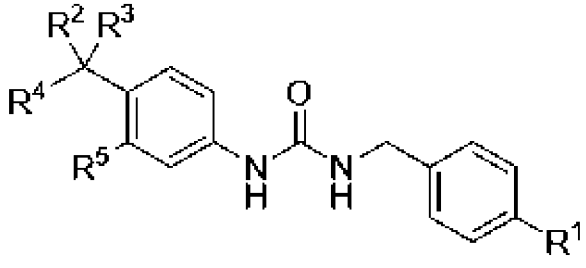
R^6 представляет собой водород или галоген, каждый Z^1 и Z^5 независимо представляет собой R^z, при условии, что

(1) когда R^4 представляет собой $Z^1NR^aC(O)$-, Z^1 отличен от метила, незамещенного циклопропила, -$C(CH_3)_2CH_2OH$ и -CH_2-тиофурана;

(2) R^4 отличен от 4-метилпиперазинила, 4-фенилпиперазинила, 4-пиридилпиперазинила, 4-(фуранилметил)пиперазинила,  ,  и  ; и

(3) соединение формулы (I-G) не представляет собой соединение таблицы 1X.

[54] В одном аспекте предложены соединения формулы (I):

 (I),

или их фармацевтически приемлемая соль;

где:

R^1 представляет собой галоген или метокси;

R^2 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с Z^4 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

R^3 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^4 представляет собой

a) $Z^1NR^aC(O)$-,

b) $Z^2C(O)NR^b$-,

c) $Z^3(CR^cR^d)_mNR^e$-,

d) $Z^4S(O)_2(CH_2)_n$-,

e) $Z^5OC(O)$-,

f) $NR^fR^gC(O)$-,

g) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями, или

h) 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^y, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -$C(O)OC_1$-C_6 алкила, -$C(O)C_1$-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями; где

каждый R^a и R^e независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^b представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с R^5 и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил, или R^c и R^d вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил;

R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -$C(O)R^h$, -$NHC(O)OC_1$-C_6 алкила, -NR^jR^k, -$C(O)NR^mR^n$, 3- 6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^h независимо представляет собой -C_1-C_6 алкил, -O-C_1-C_6 алкил или C_6-C_{12} арил, необязательно замещенные одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями;

каждый R^x независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -NR^oR^p, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^y независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -$C(O)NR^qR^r$, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^j, R^k, R^m, R^n, R^o, R^p, R^q и R^r независимо представляет собой водород или C_1-

C_6 алкил;

m равно 0 или 1; и

n равно 0, 1 или 2;

R^5 представляет собой водород или взят вместе с R^b и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

каждый Z^1 и Z^5 независимо представляет собой R^z;

каждый Z^2 и Z^3 независимо представляет собой водород или R^z;

Z^4 представляет собой водород или R^z или взят вместе с R^2 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца; и

R^z выбран из группы, состоящей из:

a) C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -CN, C_3-C_6 циклоалкила, -NHC_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-10-членного гетероарила, причем каждый C_6-C_{12} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил и 5-10-членный гетероарил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

b) C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных 5- или 10-членным гетероарилом, причем 5- или 10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

c) C_1-C_6 алкокси;

d) 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^w, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -C(O)OC_1-C_6 алкила, -C(O)C_1-C_6 алкила, -S(O)$_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями; причем каждый R^w независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)N$R^u$$R^v$, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила; и при этом каждый R^u и R^v независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

e) C_6-C_{12} арила; и

f) 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями.

[55] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или

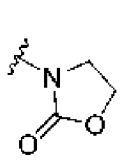
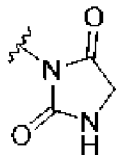
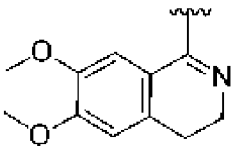
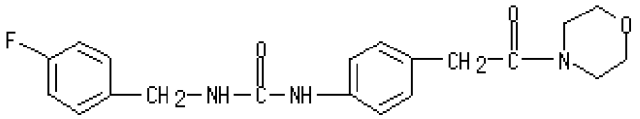
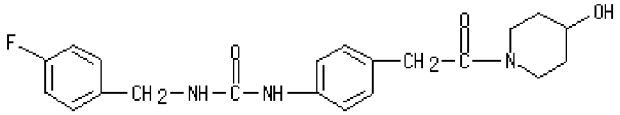
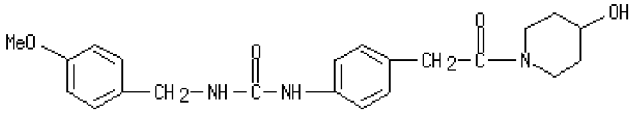
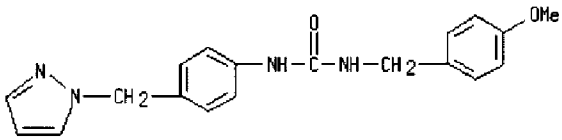
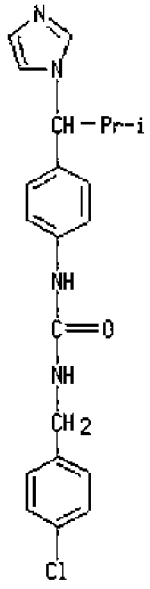
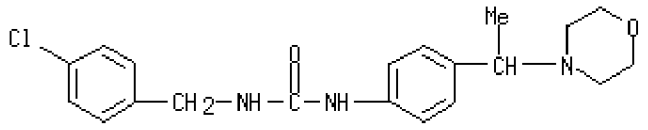
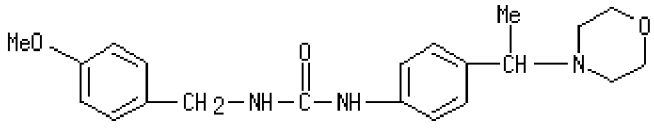
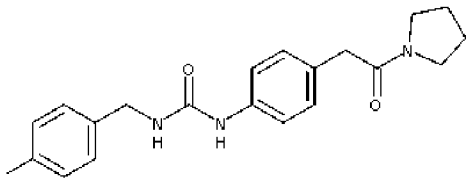
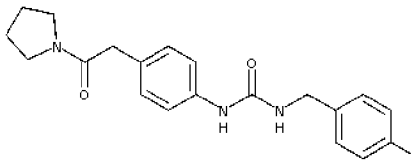
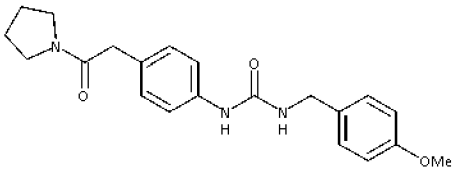
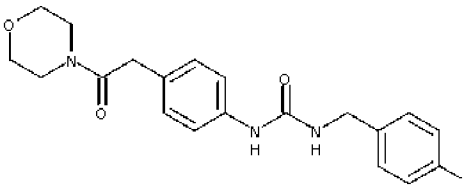
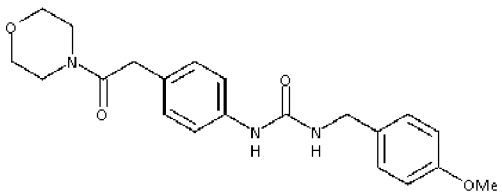
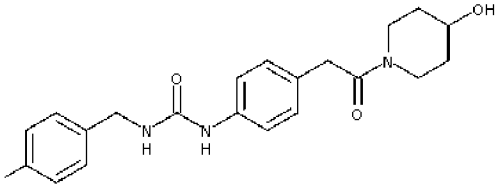
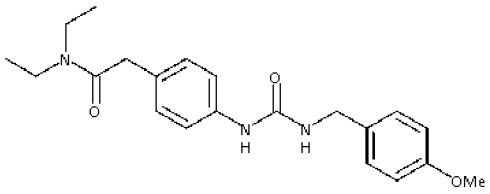
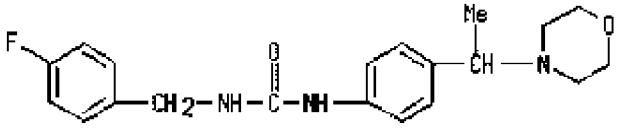
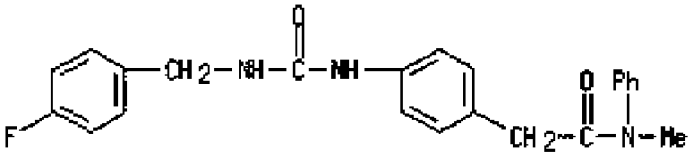
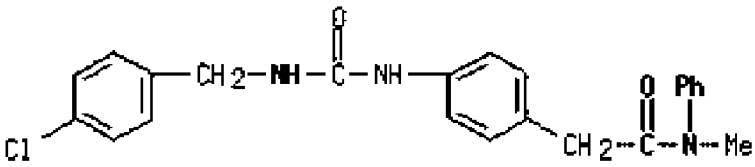
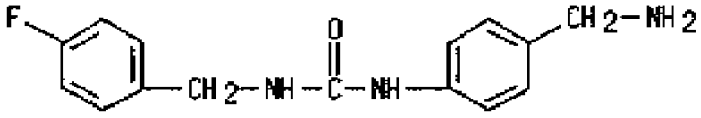
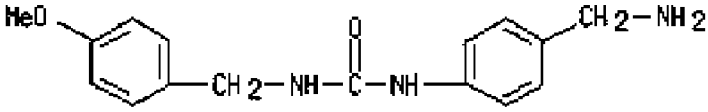
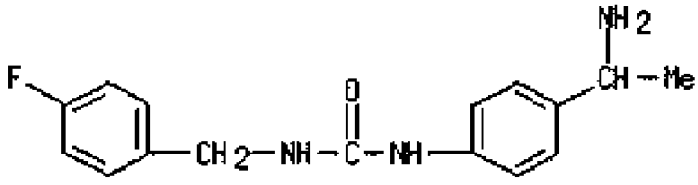
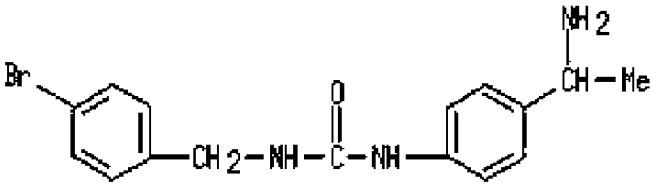
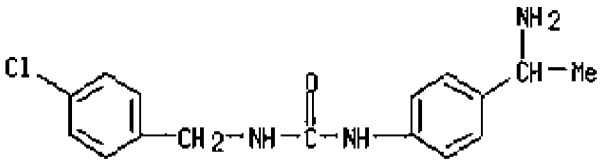
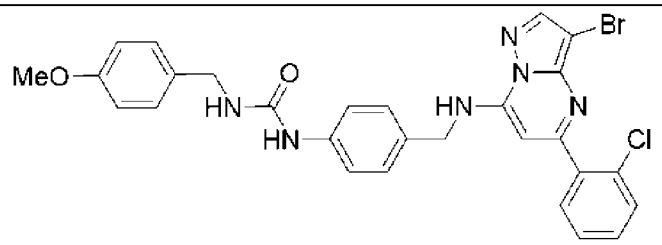
формулы (I), (1) когда R^4 представляет собой $Z^1NR^aC(O)$-, Z^1 отличен от метила, незамещенного циклопропила, $-C(CH_3)_2CH_2OH$ и $-CH_2$-тиофурана; (2) R^4 отличен от 4-метилпиперазинила, 4-фенилпиперазинила, 4-пиридилпиперазинила, 4-(фуранилметил)пиперазинила,  ,  и  ; и (3) соединение формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) не представляет собой соединение таблицы 1X.

Таблица 1X.

Соединение №	**Структура**
X1	
X2	
X3	
X4	
X5	

X6	
X7	
X8	
X9	
X10	
X11	
X12	
X13	

X14	
X15	
X16	
X17	
X18	
X19	
X20	
X21	
X22	

X23	

[56] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) R^1 представляет собой галоген. Например, в некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой бром. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой иод.

[57] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I), R^1 представляет собой метокси.

[58] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил.

[59] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил.

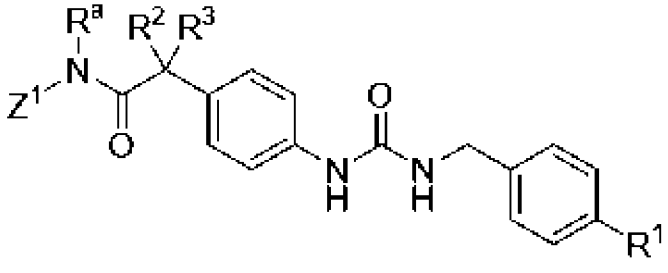
[60] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^b, если присутствует, взят вместе с R^5 и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой иод.

[61] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) R^6 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) R^6 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) R^6 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) R^6 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) R^6 представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) R^6 представляет собой иод.

[62] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) p равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) p равно 1, а соединение имеет формулу (I-G): В других вариантах осуществления соединения формулы (II) p равно 1, а соединение имеет формулу (I):

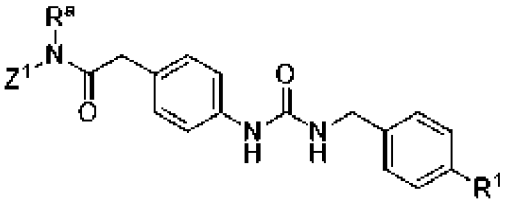
[63] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) R^4 выбран из группы, состоящей из $Z^1NR^aC(O)$-, $Z^2C(O)NR^b$-, $Z^3(CR^cR^d)_mNR^e$-, $Z^4S(O)_2(CH_2)_n$-, $Z^5OC(O)$- и $NR^fR^gC(O)$-. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $Z^1NR^aC(O)$- или $NR^fR^gC(O)$-. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $Z^1NR^aC(O)$- или $Z^2C(O)NR^b$-.

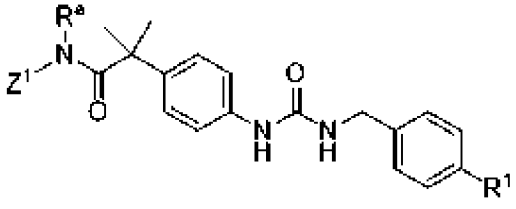
[64] В другом аспекте соединение формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-A):

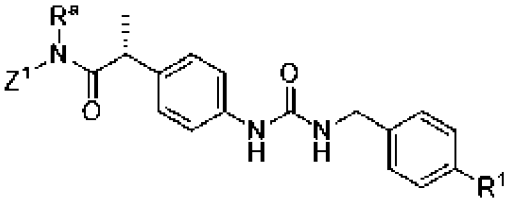

(I-A),

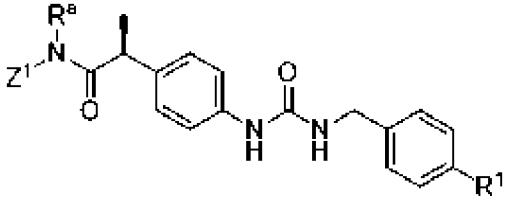
или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1, R^2, R^3, R^a и Z^1 являются такими, как определено для формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) или любой ее вариации, или ее варианта осуществления изобретения.

[65] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-A1), (I-A2), (I-A3) или (I-A4):


(I-A1).


(I-A2).


(I-A3) или


(I-A4).

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1, R^a и Z^1 являются такими, как определено для формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-A) или любой ее вариации, или ее варианта осуществления изобретения.

[66] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-A) R^a представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой C_1-C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил.

[67] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-A) Z^1 представляет собой R^z. В некоторых вариантах осуществления Z^1 выбран из группы, состоящей из:

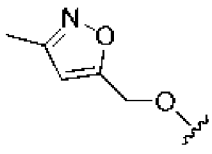
C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, C_3-C_6 циклоалкила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-10-членного гетероарила, причем C_6-C_{12} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил и 5-10-членный гетероарил каждый независимо необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

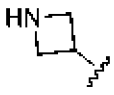
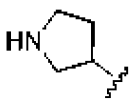
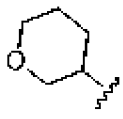
C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных 5- или 10-членным гетероарилом, причем 5- или 10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен C_1-C_6 алкилом; и

3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -C_1-C_6 алкила и -C(O)OC_1-C_6 алкила, причем -C_1-C_6 алкил необязательно замещен C_6-C_{12} арилом.

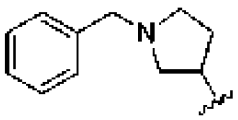
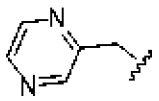
[68] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-A) Z^1 представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления Z^1 представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления Z^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, C_3-C_6 циклоалкила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-10-членного гетероарила, причем C_6-C_{12} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил и 5-10-членный гетероарил каждый независимо необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

[69] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-A) Z^1 представляет собой C_3-C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления Z^1 представляет собой незамещенный C_3-C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления Z^1 представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных 5- или 10-членным гетероарилом,

причем 5- или 10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен C_1-C_6 алкилом. В некоторых вариантах осуществления Z^1 представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из метокси, этокси и фенила. В некоторых вариантах осуществления Z^1 представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенный 5- или 10-членным гетероарилом, причем 5- или 10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен C_1-C_6 алкилом (например, ). В некоторых вариантах осуществления Z^1 представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный фенилом. В некоторых вариантах осуществления Z^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных 5- или 10-членным гетероарилом, причем 5- или 10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен C_1-C_6 алкилом.

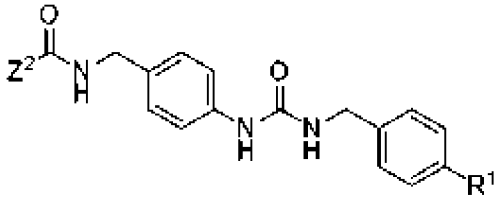
[70] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-A), Z^1 представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления Z^1 представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления Z^1 представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления Z^1 представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -C_1-C_6 алкила и -C(O)OC_1-C_6 алкила, причем -C_1-C_6 алкил необязательно замещен C_6-C_{12} арилом. В некоторых вариантах осуществления каждый Z^1представляет собой  ,  ,  или  , каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -C_1-C_6 алкила и -C(O)OC_1-C_6 алкила, причем -C_1-C_6 алкил необязательно замещен C_6-C_{12} арилом.

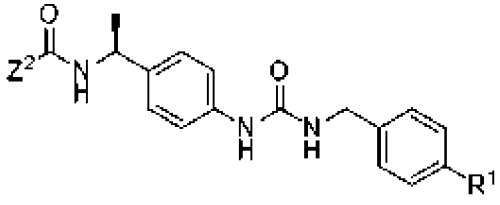
[71] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-A) Z^1 представляет собой C_1-C_6 алкил. В определенных вариантах

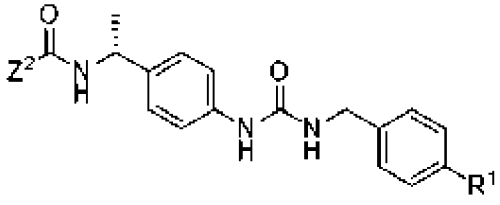
осуществления Z^1 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления Z^1 выбран из группы, состоящей из этила,  ,  , 

осуществления R^5 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой иод.

[74] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-B1), (I-B2) или (I-B3):


(I-B1),


(I-B2) или


(I-B3).

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и Z^2 являются такими, как определено для формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-B) или любой ее вариации, или ее варианта осуществления изобретения.

[75] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-B) Z^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления Z^2 представляет собой R^z. В некоторых вариантах осуществления Z^2 выбран из группы, состоящей из

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_3-C_6 циклоалкила и 5-10-членного гетероарила;

C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

C_1-C_6 алкокси.

3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями;

C_6-C_{12} арила; и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями.

[76] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-B), Z^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_3-C_6

циклоалкила и 5-10-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления Z^2 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_3-C_6 циклоалкила и 5-10-членного гетероарила.

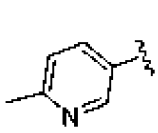
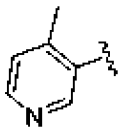
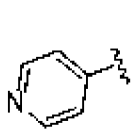
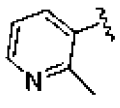
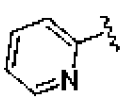
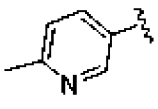
[77] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-B) Z^2 представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления Z^2 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

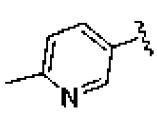
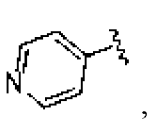
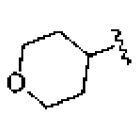
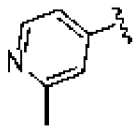
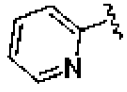
[78] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-B), Z^2 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления Z^2 является метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси или трет-бутокси.

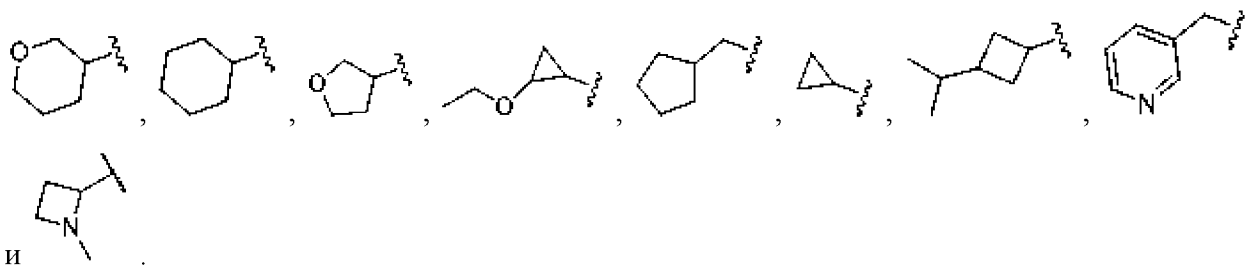
[79] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-B), Z^2 представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления Z^2 представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления Z^2 представляет собой азетидинильную группу, необязательно замещенную одним или более -C_1-C_6 алкильными заместителями или тетрагидрофуранильной группой, необязательно замещенными одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления Z^2 представляет собой  ,  ,  ,  или  , каждый необязательно, замещенный одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления Z^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления Z^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления Z^2 представляет собой  ,  ,  ,  или  , каждый необязательно, замещенный одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых

вариантах осуществления Z^2 представляет собой  , необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления Z^2 представляет собой  .

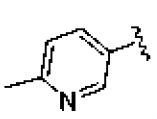
[80] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-B) Z^2 представляет собой C_6-C_{12} арил. Например, в некоторых вариантах осуществления Z^2 представляет собой фенил или нафтил.

[81] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-B), Z^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления Z^2 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления Z^2представляет собой пиридильную группу, необязательно замещенную одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления Z^2 представляет собой пиридильную группу, необязательно замещенную метилом, этилом или изопропилом. В некоторых вариантах осуществления Z^2 представляет собой пиридильную группу, замещенную метилом. В других вариантах осуществления Z^2 представляет собой пиридильную группу, замещенную изопропилом. В некоторых вариантах осуществления Z^2 выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  и  . В некоторых вариантах осуществления Z^2 представляет собой  .

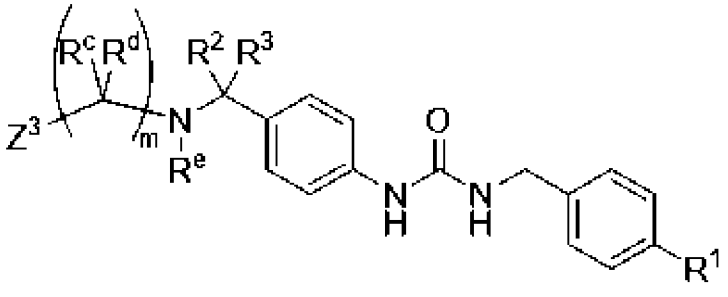
[82] В некоторых вариантах осуществления Z^2 выбран из группы, состоящей из этила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



и .

[83] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Z^2 представляет собой  ,  или  .

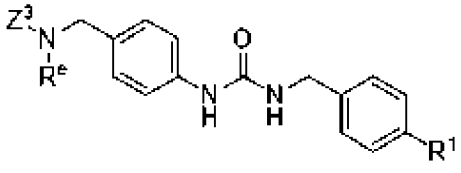
[84] В другом аспекте соединение формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-C):

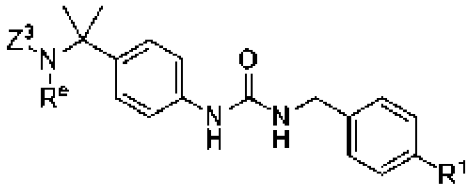

(I-C),

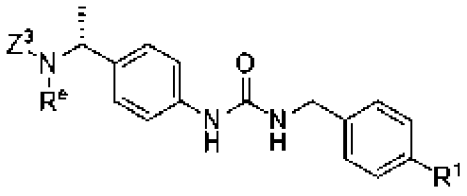
или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1, R^2, R^3, R^c, R^d, R^e, m и Z^3 являются такими, как определено для формулы (I-G) или формулы (I) или любой ее вариации, или ее варианта осуществления изобретения.

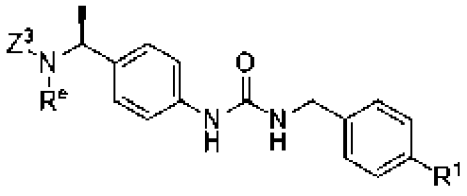
[85] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-C) m равно 0. В других вариантах осуществления m равно 1. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-C) R^c представляет собой водород. В других вариантах осуществления R^c представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-C) R^d представляет собой водород. В других вариантах осуществления R^d представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^c и R^d вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил.

[86] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-C1), (I-C2), (I-C3) или (I-C4):


(I-C1).

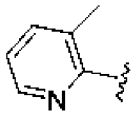
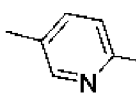
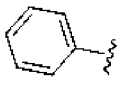
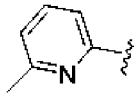
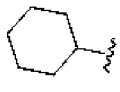
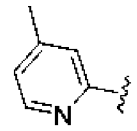
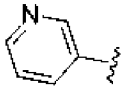
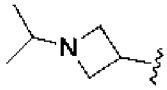
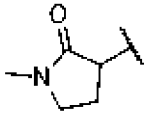
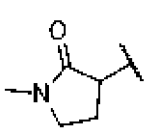

(I-C2).

 **(I-C3) ИЛИ**

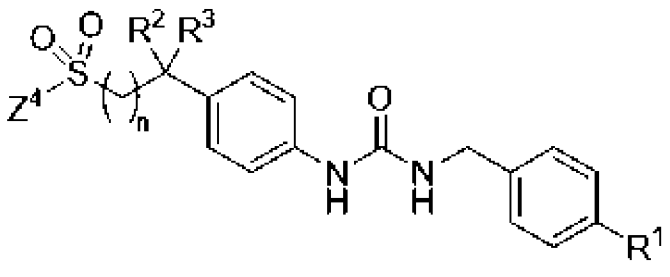
 **(I-C4).**

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1, R^e и Z^3 являются такими, как определено для формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-C) или любой ее вариации, или ее варианта осуществления изобретения.

[87] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-C) R^e представляет собой водород. В других вариантах осуществления R^e представляет собой C_1-C_6 алкил.

[88] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-C) Z^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления Z^3 представляет собой R^z. В некоторых вариантах осуществления Z^3 выбран из группы, состоящей из C_3-C_6 циклоалкила; 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенных -C_1-C_6 алкилом или оксо; C_6-C_{12} арила; и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления Z^3 представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный -C_1-C_6 алкил или оксо. В некоторых вариантах осуществления Z^3 выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  . В некоторых вариантах осуществления Z^3 представляет собой  .

[89] В другом аспекте соединение формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) представляет собой соединение формулы (ID):

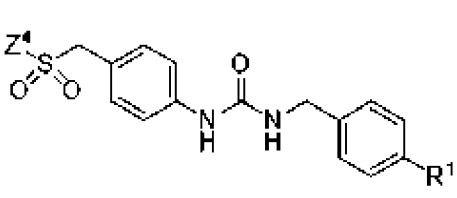


(I-D),

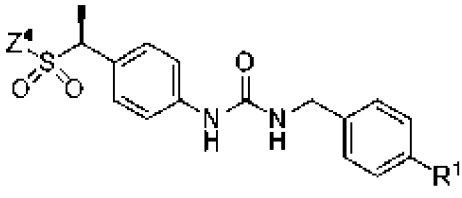
или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1, R^2, R^3, n и Z^4 являются такими, как определено для формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) или любой ее вариации, или ее варианта осуществления изобретения.

[90] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-D), n равно 0. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В других вариантах осуществления n равно 2.

[91] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-D1) или (I-D2):



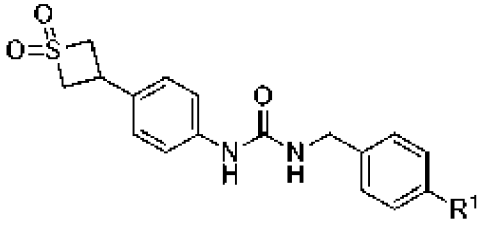
(I-D1) ИЛИ



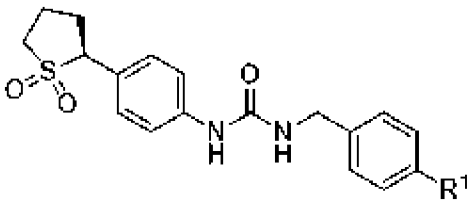
(I-D2),

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 и Z^4 являются такими, как определено для формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-D) или любой ее вариации, или ее варианта осуществления изобретения.

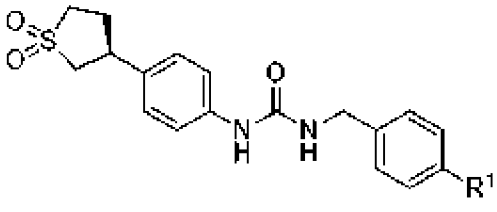
[92] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6) или (I-D7):



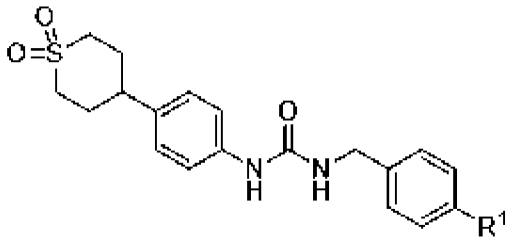
(I-D3).

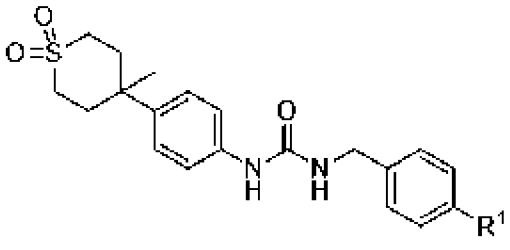


(I-D4).



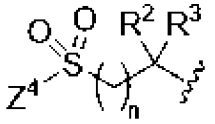
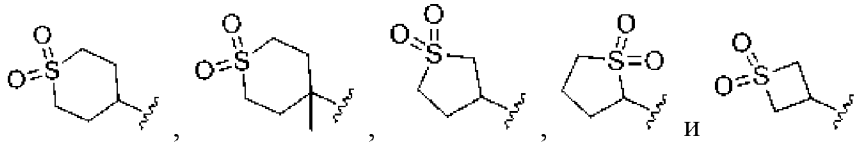
(I-D5).

 (I-D6) или

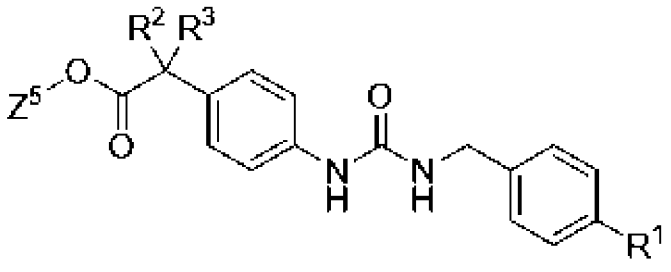
 (I-D7).

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 является таким, как определено для формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-D) или любой ее вариации, или ее варианта осуществления изобретения.

[93] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-D), Z^4 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления Z^4 представляет собой R^z. В других вариантах осуществления Z^4 представляет собой C_1-C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления Z^4 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления Z^4 взят вместе с R^2 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца.

В некоторых вариантах осуществления изобретения  выбран из группы, состоящей из:  .

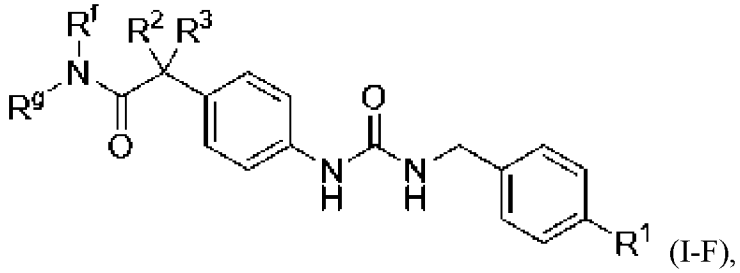
[94] В другом аспекте соединение формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) представляет собой соединение формулы (IE):

 (I-E),

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1, R^2, R^3 и Z^5 являются такими, как определено для формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или любой ее вариации, или ее варианта осуществления изобретения.

[95] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-E), Z^5 представляет собой C_1-C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления Z^5 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления Z^5 представляет собой этил.

[96] В другом аспекте соединение формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) представляет собой соединение формулы (IF):

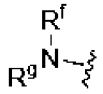
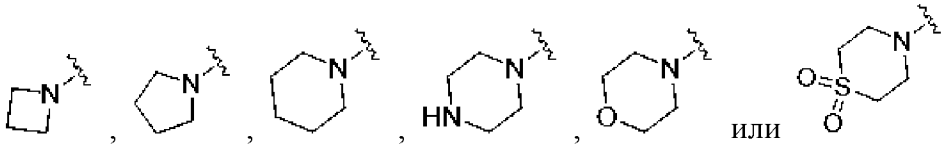
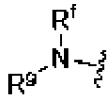
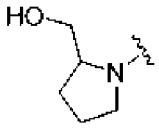


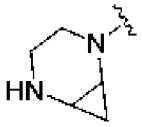
(I-F),

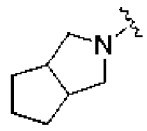
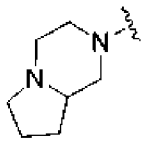
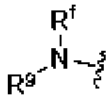
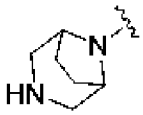
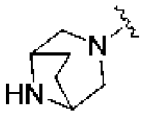
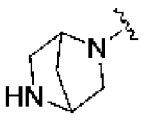
или его соль, где R^1, R^2, R^3, R^f и R^g являются такими, как определено для формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) или любой ее вариации, или ее варианта осуществления изобретения.

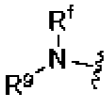
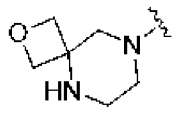
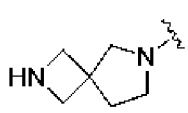
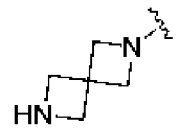
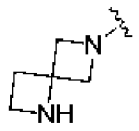
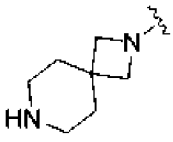
[97] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-F) R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)R^h, -NHC(O)OC_1-C_6 алкила, -NR^jR^k, -C(O)NR^mR^n, 3- 6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила.

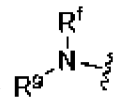
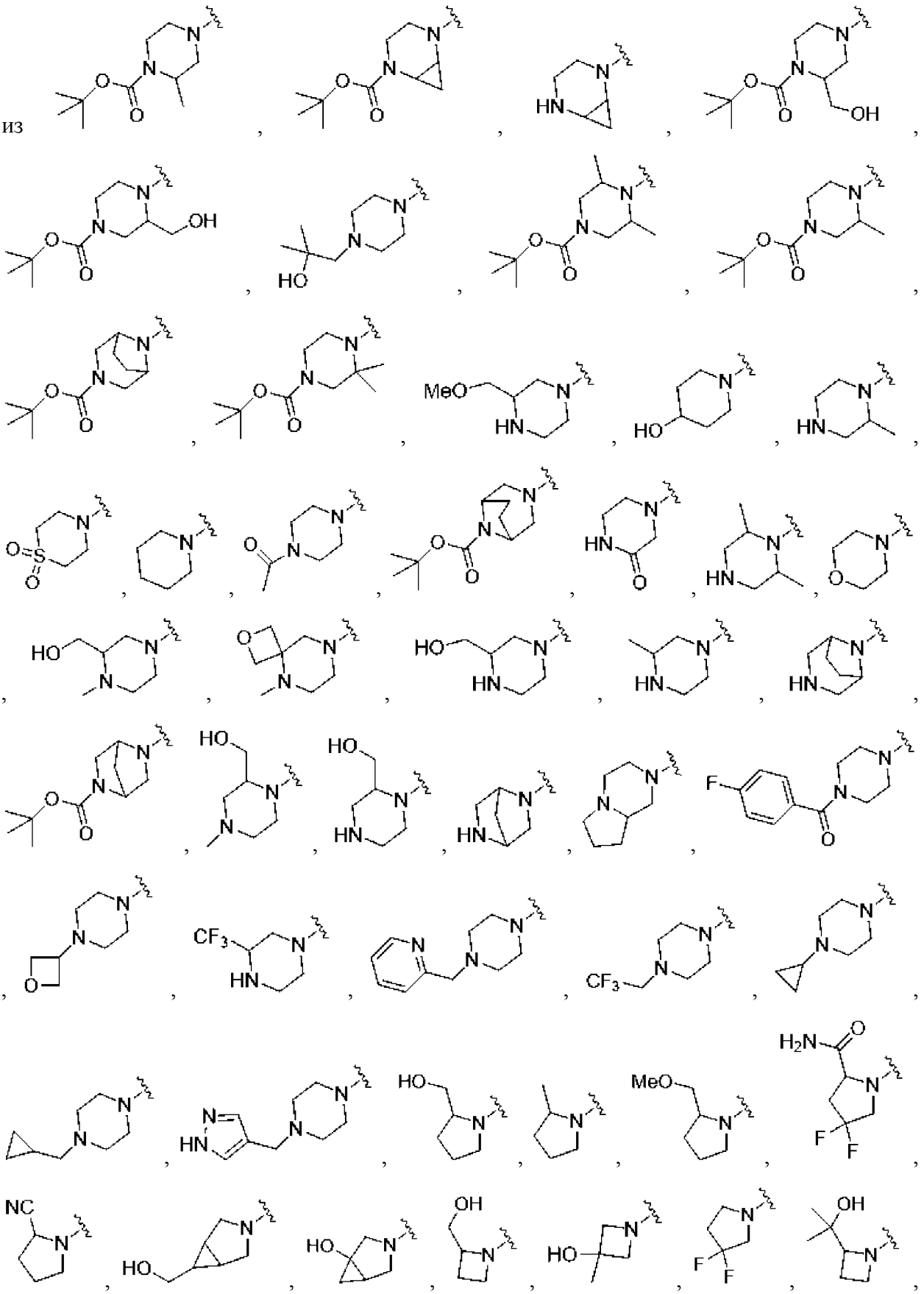
[98] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-F) R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)R^h, -NHC(O)OC_1-C_6 алкила, -NR^jR^k, -C(O)NR^mR^n, 3- 6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, выбранный из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила и пиперидинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)R^h, -NHC(O)OC_1-C_6 алкила, -

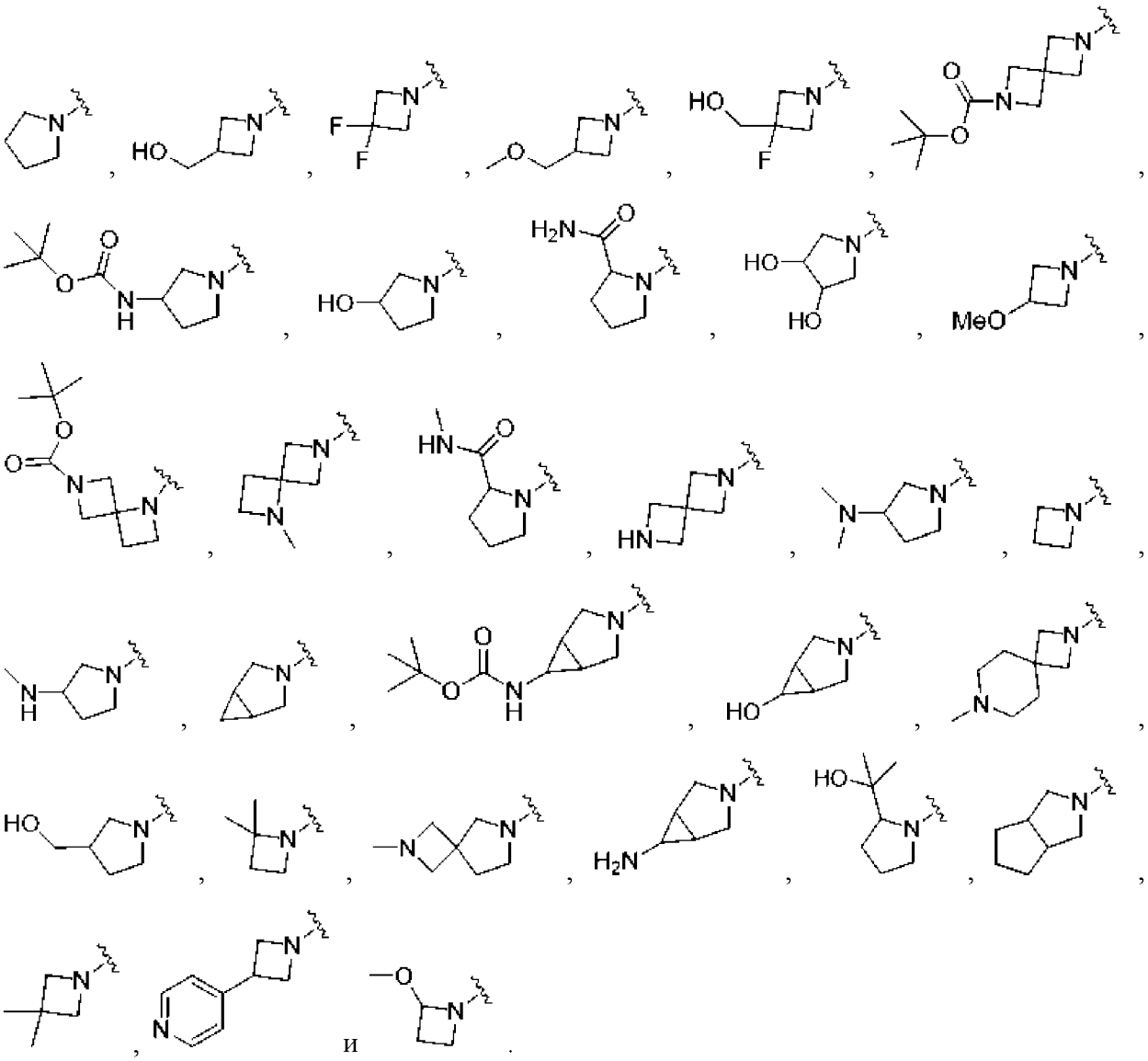
NR^jR^k, $-C(O)NR^mR^n$, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой  или , каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, $-C_1$-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, $-C_3$-C_6 циклоалкила, $-C_1$-C_6 алкокси, $-C(O)R^h$, $-NHC(O)OC_1$-C_6 алкила, $-NR^jR^k$, $-C(O)NR^mR^n$, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R^f и R^g вместе с азотом, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный $-C_1$-C_6 алкил, причем $-C_1$-C_6 алкил необязательно замещен -OH. В некоторых вариантах осуществления R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, с образованием пирролидинила, необязательно замещенного $-C_1$-C_6 алкила, причем $-C_1$-C_6 алкил необязательно замещен -OH. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой  .

[99] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G), формулы (I) или формулы (I-F) R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 6-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, $-C_1$-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, $-C_3$-C_6 циклоалкила, $-C_1$-C_6 алкокси, $-C(O)R^h$, $-NHC(O)OC_1$-C_6 алкила, $-NR^jR^k$, $-C(O)NR^mR^n$, 3- 6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, с образованием бициклического 6-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила. Например, в некоторых вариантах осуществления R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 

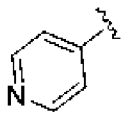
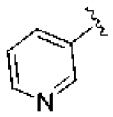
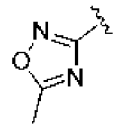
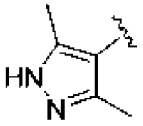
 ,  или  , каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -$C(O)R^h$, -$NHC(O)OC_1$-C_6 алкила, -NR^jR^k, -$C(O)NR^mR^n$, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, с образованием мостикового 6-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила. Например, в некоторых вариантах осуществления  выбран из группы, состоящей из  ,  , и  , каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -$C(O)R^h$, -$NHC(O)OC_1$-C_6 алкила, -NR^jR^k, -$C(O)NR^mR^n$, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила.

[100] В некоторых вариантах осуществления R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, с образованием спироциклического 6-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила. Например, в некоторых вариантах осуществления  выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  и  , каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -$C(O)R^h$, -$NHC(O)OC_1$-C_6 алкила, -NR^jR^k, -$C(O)NR^mR^n$, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила.

[101] В некоторых вариантах осуществления  выбран из группы, состоящей из 

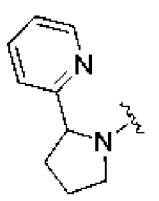
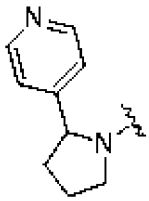
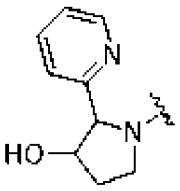
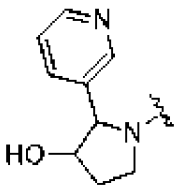
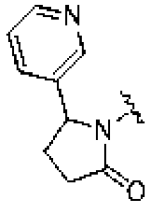
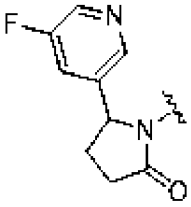
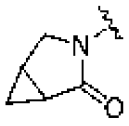
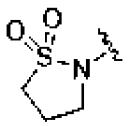
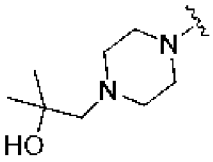
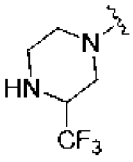
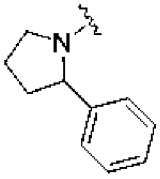
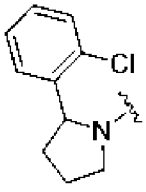
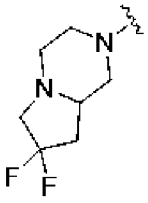
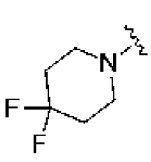
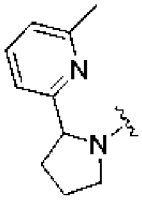
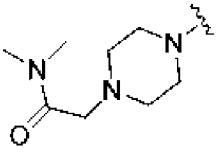
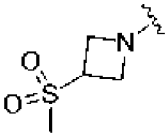
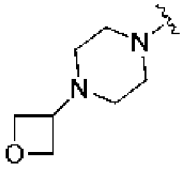
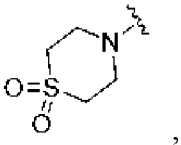
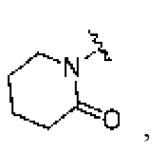
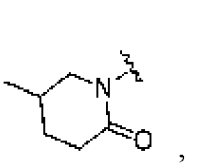
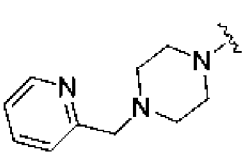
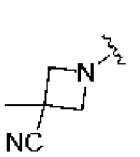
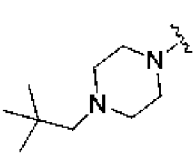
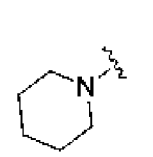
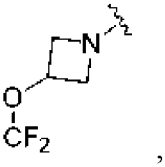
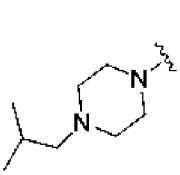
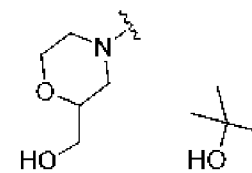
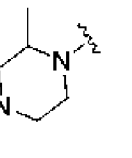
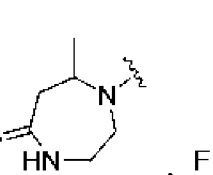
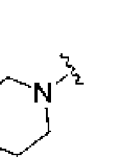
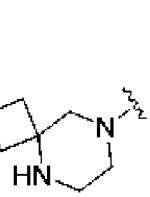
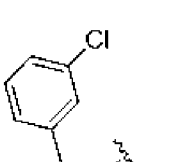
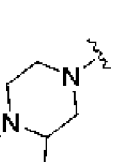
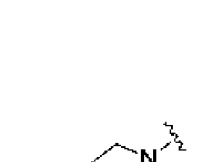
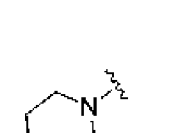
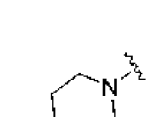


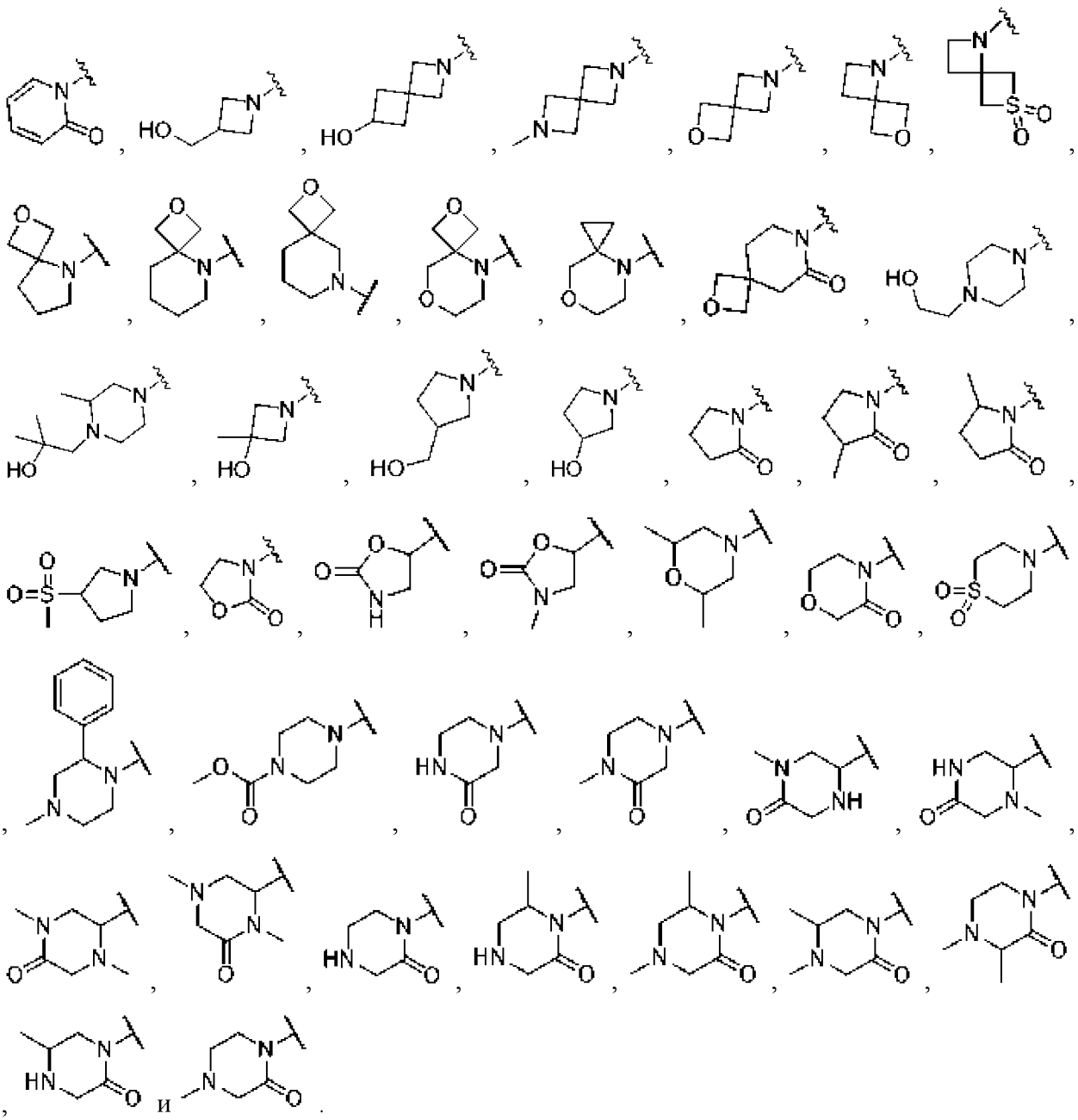
[102] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) R^4 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из пиридила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, циннолинила, хиназолинила, нафтиридинила, бензоксазолила, бензотиазолила, бензоимидазолила, пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, тетразолила, фуранила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, тиофенила, изотиазолила, тиазолила, тиадиазолила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, триазинила, тетразинила, индолила, изоиндолила, индазолила, бензотриазолила, бензофуранила, бензоизоксазолила, бензоксадиазолила, бензотиофенила, бензоизотиазолила, бензотиадиазолила, пирролопиридинила, пиразолопиридинила, имидазопиридинила, триазолопиридинила, фуропиридинила, оксазолопиридинила, изоксазолопиридинила, оксадиазолопиридинила, тиенопиридинила, тиазолопиридинила, изотиазолопиридинила, тиадиазолопиридинила, тиенопиридинила, фталазинила,

пиразолотиазолила, пиразолотиазолила и имидазотиазолила, каждый необязательно, замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой пиразолил, пиридинил или оксадиазол, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями. В определенных вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из  ,  ,  и  .

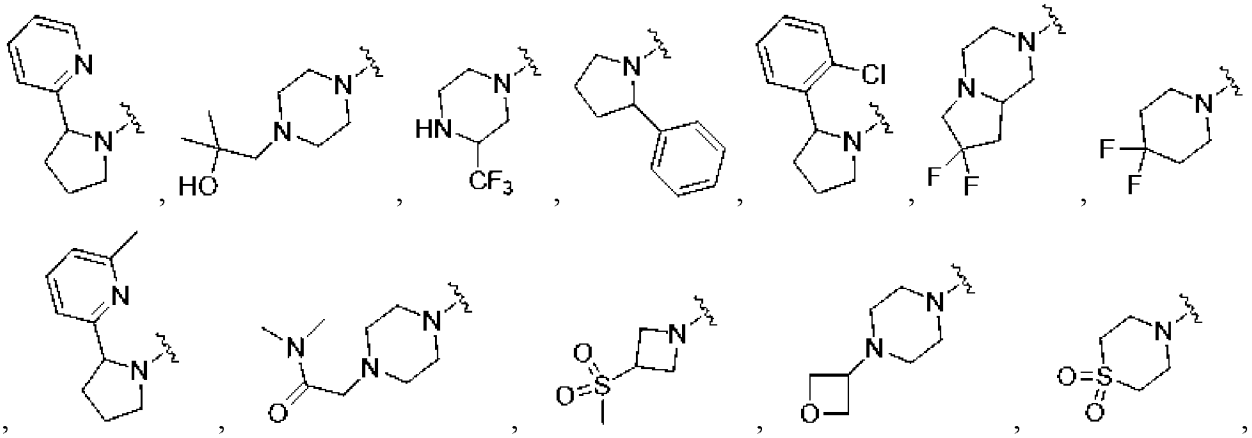
[103] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) R^4 представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^y, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -C(O)OC_1-C_6 алкила, -C(O)C_1-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенными одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкилом или -C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным -OH. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой азетидинил или пиперазинил, необязательно замещенный -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкилом или -C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным -OH. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой азетидинил, необязательно замещенный -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой азетидинил, замещенный -$S(O)_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный -C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный -OH. В определенных вариантах осуществления R^4представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный -$CH_2C(CH_3)_2OH$.

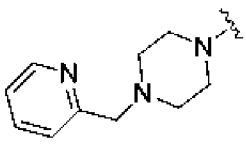
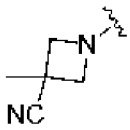
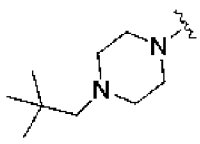
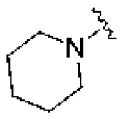
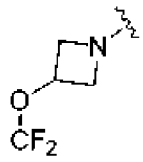
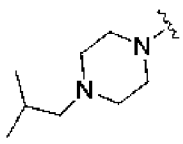
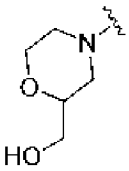
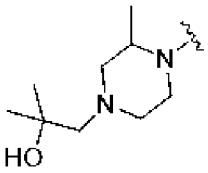
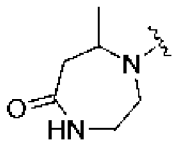
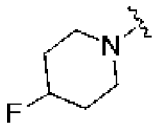
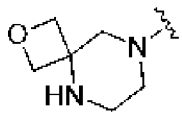
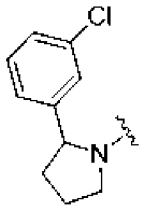
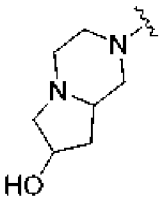
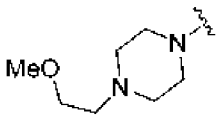
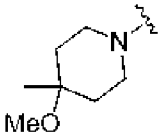
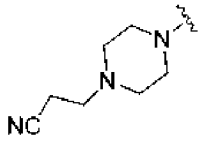
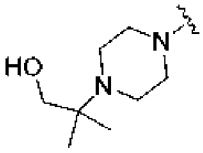
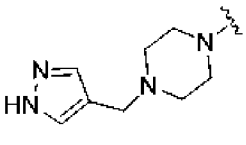
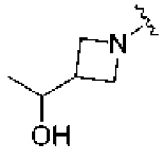
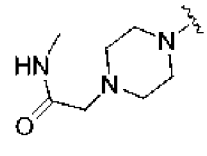
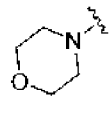
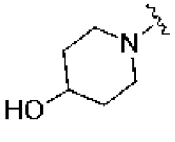
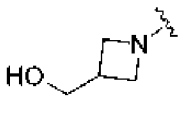
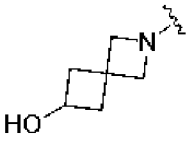
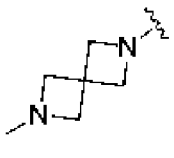
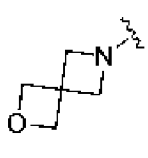
[104] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или

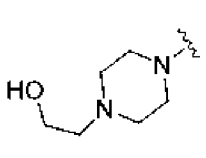
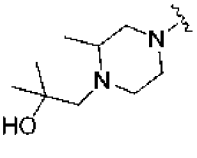
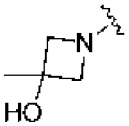
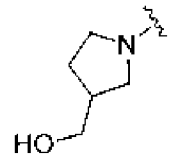
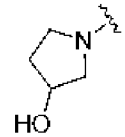
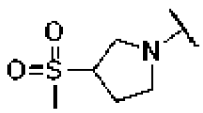
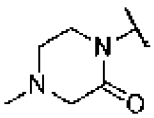
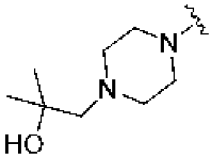
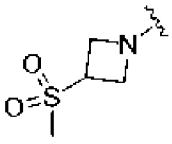
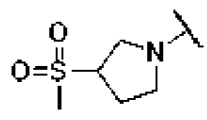
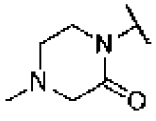
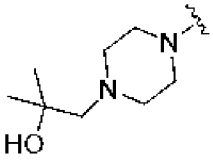
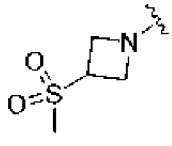
формулы (I) R^4 выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,



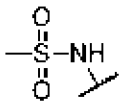
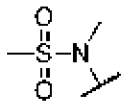
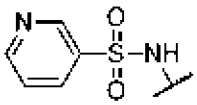
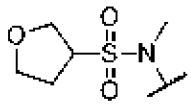
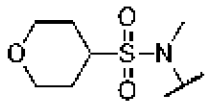
[105] В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из



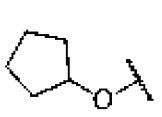
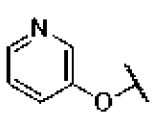
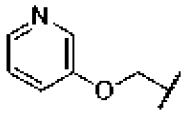
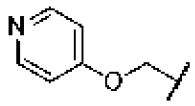

































и  . В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^4 представляет собой  ,
 ,  или  , В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^4 представляет собой  или  .

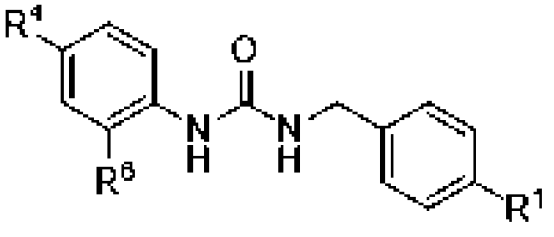
[106] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) R^4 представляет собой $Z^6S(O)_2N(R^s)$-. В некоторых вариантах осуществления Z^6 представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил. В других вариантах осуществления Z^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил. В некоторых

вариантах осуществления Z^6 представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления Z^6 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления вышеизложенного R^s представляет собой водород. В других вариантах осуществления R^s представляет собой C_1-C_6 алкил. В еще других вариантах осуществления R^s представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^4 представляет собой  ,  ,  ,  или 
,

[107] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) R^4 представляет собой $Z^7N(R^t)S(O)_2$-. В некоторых вариантах осуществления Z^7 представляет собой C_6-C_{12} арил. В некоторых вариантах осуществления Z^7 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^t представляет собой водород. В других вариантах осуществления R^t представляет собой C_1-C_6 алкил. В еще других вариантах осуществления R^t представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -$S(O)_2$-NH-фенил.

[108] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (I-G) или формулы (I) R^4 представляет собой Z^8-O-$(CH_2)_q$-. В некоторых вариантах осуществления q равно 0, так, что R^4 представляет собой Z^8-O-. В других вариантах осуществления q равно 1, так что R^4 представляет собой Z^8-O-(CH_2)-. В некоторых вариантах осуществления вышеизложенного Z^8 представляет собой 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления Z^8 представляет собой пиридинил. В некоторых вариантах осуществления вышеизложенного Z^8 представляет собой C_3-C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления Z^8 представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой  ,  ,  или  .

[109] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), p равно 0. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), p равно 0, а соединение имеет формулу (II-A):

 (II-A),

или его фармацевтически приемлемой соли, где

R^1 представляет собой галоген или метокси;

R^4 представляет собой

l) 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно два

аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил замещен одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями и необязательно дополнительно замещен одним или более оксо-заместителями,

m) 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно один аннулярный гетероатом, который представляет собой атом кислорода, причем 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 $_{\text{алкильными}}$ заместителями,

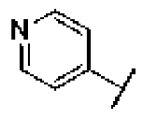
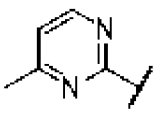
n) 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, замещенные одним или более независимо выбранными -$S(O)_2$-C_1-C_6алкильными заместителями, и необязательно дополнительно замещенные одним или более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 $_{\text{алкильными}}$ заместителями,

o) 5-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащие ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом азота, а другой из которых представляет собой атом кислорода, причем 5-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо, -C_1-C_6 $_{\text{алкильными}}$ или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 $_{\text{алкильными}}$) заместителями,

p) 6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащие ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом серы, а другой из которых представляет собой атом азота, причем 6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо, C_1-C_6 $_{\text{алкильными}}$ или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 $_{\text{алкильными}}$) заместителями,

q) 5-членный гетероарил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом азота, а другой из которых представляет собой атом кислорода, причем 5-членный гетероарил замещен ровно одним метильным заместителем,

r) 5-членный гетероарил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 5-членный гетероарил замещен одним или более метильными заместителями,

s) 6-членный гетероарил, содержащий один или два аннулярных гетероатома и необязательно замещенный одним или более метильными заместителями, причем 6-членный гетероарил отличен от  или  ,

t) Z^9-$S(O)_2$-,

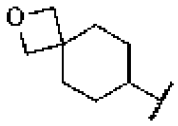
u) Z^{10}-$S(O)_2$-NH-,

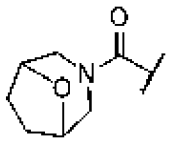
v) Z^{11}-C(O)-NH-,

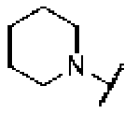
w) Z^{12}-CH_2-O-,

x) Z^{13}-O-,

y) Z^{14}-C(H)(C_1-C_6 $_{\text{алкил}}$)-NH-C(O)-,

z)  или

aa)  , где

Z^9 выбран из группы, состоящей из циклопропила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^A, -NH(C_1-C_6 алкилом), -NH_2, замещенной одним или более независимо выбранными заместителями R^B, и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^C, при условии, что Z^9 отличен от  , незамещенного метила или незамещенного этила, где:

R^A представляет собой -C_1-C_6 алкил или -CN; и

R^B представляет собой (i) -C_1-C_6 алкил-(5-10-членный гетероарил) или (ii) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_6-C_{12} арилами; и

R^C представляет собой 3-8-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

Z^{10} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним или более независимо выбранными C_6-C_{12} арильными заместителями;

Z^{11} выбран из группы, состоящей из C_3-C_{10} циклоалкила и C_1-C_6 алкила, замещенных одним или более независимо выбранными 3-10-членными гетероциклоалкильными или гетероциклоалкенильными заместителями при условии, что, когда Z^{11} представляет собой циклопропил, тогда R^1 отличен от метокси;

Z^{12} выбран из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, 5-10-членного гетероарила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, C_1-C_6 алкила, замещенного одним или более независимо выбранными 3-10-членными гетероциклоалкильными или гетероциклоалкенильными заместителями или 5-10-членными гетероарильными заместителями и -C(O)-(3-10-членным гетероциклоалкилом или гетероциклоалкенилом);

Z^{13} представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный одним или более независимо выбранными -C(O)-NH(C_1-C_6 алкильными) заместителями; и

Z^{14} представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями ; и

R^6 представляет собой водород или галоген.

[110] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 выбран из группы, состоящей из:

3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, содержащего ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 3-6-

членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил замещен одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями и необязательно дополнительно замещен одним или более оксо-заместителями,

3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, содержащего ровно один аннулярный гетероатом, который представляет собой атом кислорода, причем 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 алкильными заместителями,

3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, замещенного одним или более независимо выбранными -$S(O)_2$-C_1-C_6алкильными заместителями, и необязательно дополнительно замещенного одним или более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 алкильными заместителями,

5-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, содержащего ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом азота, а другой из которых представляет собой атом кислорода, причем 5-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо, C_1-C_6 алкильными или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 алкильными) заместителями, и

6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, содержащего ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом серы, а другой из которых представляет собой атом азота, причем 6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо, C_1-C_6 алкильными или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 алкильными) заместителями.

[111] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащие ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил замещен одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями и необязательно дополнительно замещен одним или более оксо-заместителями, В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащие ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 5-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил замещен одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями и необязательно дополнительно замещен одним или более оксо-заместителями,

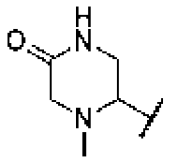
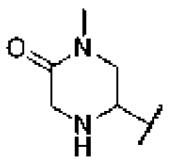
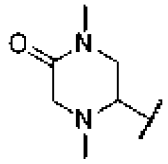
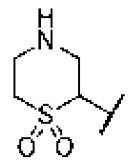
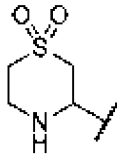
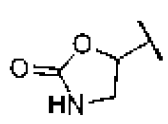
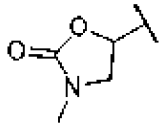
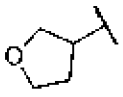
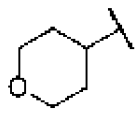
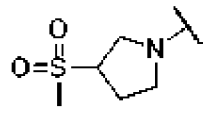
[112] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно один аннулярный гетероатом, который представляет собой атом кислорода, причем 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления R^4 5-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно один аннулярный гетероатом, который представляет собой атом кислорода, причем 5-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или

более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 $_{алкильными}$ заместителями.

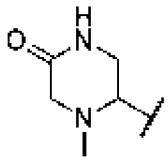
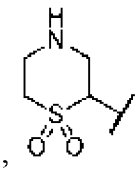
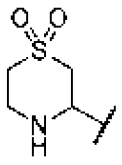
[113] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, замещенные одним или более независимо выбранными -$S(O)_2$-C_1-C_6алкильными заместителями, и необязательно дополнительно замещенные одним или более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 $_{алкильными}$ заместителями. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, замещенный одним или более независимо выбранными -$S(O)_2$-C_1-C_6алкильными заместителями и необязательно дополнительно замещенный одним или более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 $_{алкильными}$ заместителями.

[114] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 представляет собой 5-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом азота, а другой из которых представляет собой атом кислорода, причем 5-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо, -C_1-C_6 $_{алкильными}$ или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 $_{алкильными}$) заместителями.

[115] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 представляет собой 6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом серы, а другой из которых представляет собой атом азота, причем 6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо, -C_1-C_6 $_{алкильными}$ или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 $_{алкильными}$) заместителями.

[116] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  .

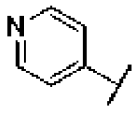
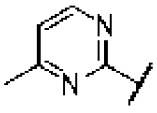
[117] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащие ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил замещен одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 $_{алкильными}$ заместителями и необязательно дополнительно замещен одним или более независимо выбранными оксо-заместителями, или 6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно два кольцевых гетероатома, один из которых представляет собой атом серы, а другой представляет собой атом азота,

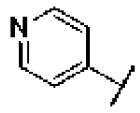
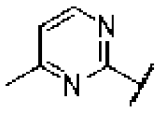
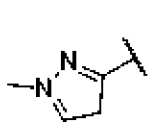
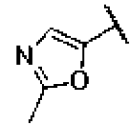
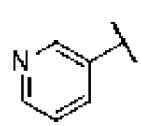
причем 6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксогруппами, -C_1-C_6 алкильными или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 алкильными) заместителями. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^4 представляет собой  ,  или  .

[118] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 выбран из группы, состоящей из:

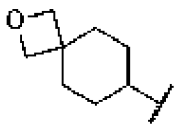
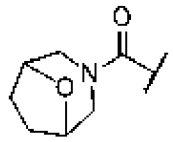
5-членного гетероарила, содержащего ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом азота, а другой из которых представляет собой атом кислорода, причем 5-членный гетероарил замещен ровно одним метильным заместителем,

5-членного гетероарила, содержащего ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 5-членный гетероарил замещен одним или более метильными заместителями, и

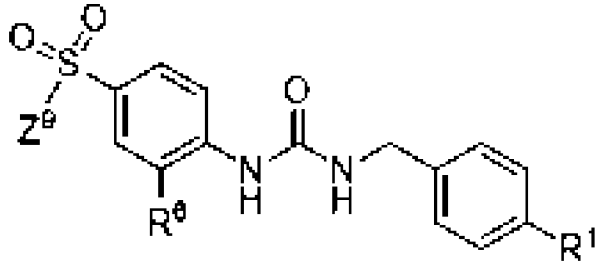
6-членного гетероарила, содержащего один или два аннулярных гетероатома и необязательно замещенного одним или более метильными заместителями, причем 6-членный гетероарил отличен от  или  .

[119] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 представляет собой 5-членного гетероарила, содержащего ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом азота, а другой из которых представляет собой атом кислорода, причем 5-членный гетероарил замещен ровно одним метильным заместителем. В других вариантах осуществления R^4 представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 5-членный гетероарил замещен одним или более метильными заместителями. В других вариантах осуществления R^4 представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один или два аннулярных гетероатома и необязательно замещенный одним или более метильными заместителями, причем 6-членный гетероарил отличен от  или  . В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из  ,  и  .

[120] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 представляет собой Z^9-$S(O)_2$-, Z^{10}-$S(O)_2$-NH-, Z^{11}-C(O)-NH-, Z^{12}-CH_2-O-, Z^{13}-O-, Z^{14}-

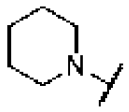
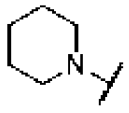
C(H)(C_1-$C_{6\ алкил}$)-NH-C(O)-,  или  .

[121] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 представляет собой Z^9-$S(O)_2$-. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) или формулы (II-A) представляет собой соединение формулы (II-A1):



(II-A1).

или его фармацевтически приемлемую соль;

[122] В некоторых вариантах осуществления формулы (II), формулы (II-A) или формулы (II-A1) Z^9 представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенные одним или более независимо выбранными заместителями R^A, при условии, что Z^9 отличен от  . В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенные одним или более независимо выбранными заместителями R^A, при условии, что Z^9 отличен от  . В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой метил или -CN. В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой незамещенный 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил.

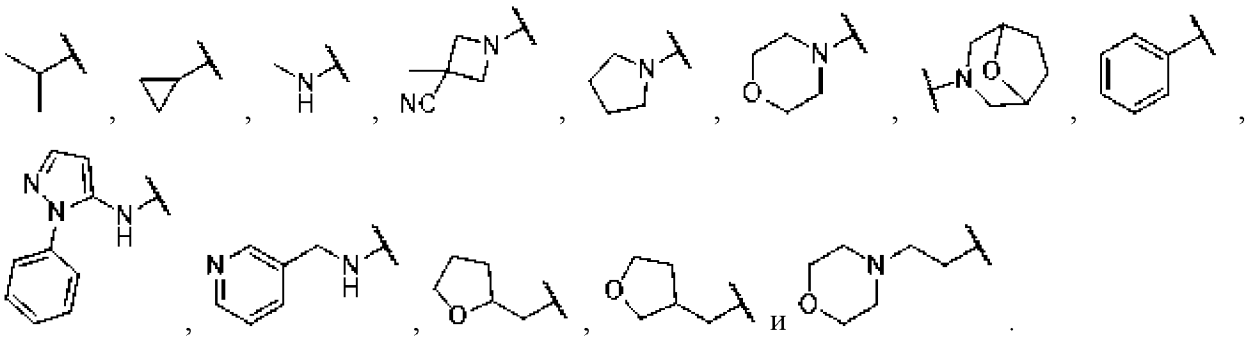
[123] В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^C при условии, что Z^9 отличен от незамещенного метила или незамещенного этила. В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой C_1-C_3 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^C при условии, что Z^9 отличен от незамещенного метила или незамещенного этила. В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой незамещенный C_3-$C_{6\ алкил}$. В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой незамещенный пропил. В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными 3-8-членными гетероциклоалкилом или

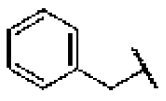
гетероциклоалкенилом. В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными 5-6-членными гетероциклоалкилом или гетероциклоалкенилом.

[124] В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой -NH(C_1-$C_{6\ алкил}$). В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой -NH(CH_3). В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой -NH_2, замещенную одним или более независимо выбранными заместителями R^B. В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой -NH_2, замещенную одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 $_{алкил}$-(5-10-членными гетероарилами). В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой -NH_2, замещенную одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 $_{алкил}$-(5-6-членными гетероарилами). В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой -NH_2, замещенную одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 $_{алкил}$-пиридинилами. В других вариантах осуществления Z^9 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_6-C_{12} арилами. В других вариантах осуществления Z^9 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более фенилами.

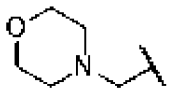
[125] В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой C_6-C_{12} арил. В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой фенил.

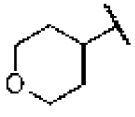
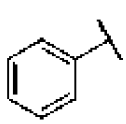
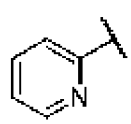
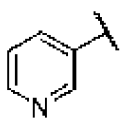
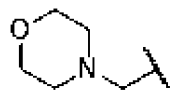
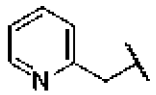
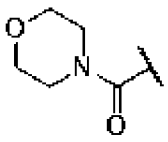
[126] В некоторых вариантах осуществления Z^9 выбран из группы, состоящей из



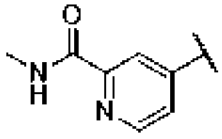
[127] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 представляет собой Z^{10}-$S(O)_2$-NH-. В некоторых вариантах осуществления Z^{10} представляет собой C_1-$C_{6\ алкил}$, замещенный одним или более фенильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления Z^{10} представляет собой  .

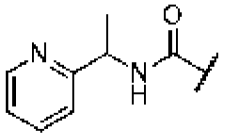
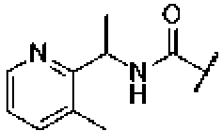
[128] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 представляет собой Z^{11}-C(O)-NH-. В некоторых вариантах осуществления Z^{11} представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, при условии, что когда Z^{11} представляет собой циклопропил, тогда R^1 отличается от метокси. В некоторых вариантах осуществления Z^{11} представляет собой C_1-$C_{6\ алкил,}$ замещенный одним или более независимо выбранными 3-10-членными гетероциклоалкильными или гетероциклоалкенильными заместителями. В некоторых

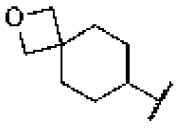
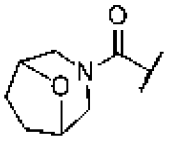
вариантах осуществления Z^{11} представляет собой C_1-$C_{6\ алкил}$, замещенный одним или более независимо выбранными 5-6-членными гетероциклоалкильными или гетероциклоалкенильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления Z^{11} представляет собой  или  .

[129] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 представляет собой Z^{12}-CH_2-O-. В некоторых вариантах осуществления Z^{12} выбран из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, 5-10-членного гетероарила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, C_1-$C_{6\ алкила,}$ замещенного одним или более независимо выбранными 3-10-членными гетероциклоалкильными или гетероциклоалкенильными заместителями или 5-10-членными гетероарильными заместителями и -C(O)-(3-10-членным гетероциклоалкилом или гетероциклоалкенилом); В некоторых вариантах осуществления Z^{12} представляет собой C_6-C_{12} арил. В некоторых вариантах осуществления Z^{12} представляет собой 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления Z^{12} представляет собой 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления Z^{12} представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил. В других вариантах осуществления Z^{12} представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления Z^{12} представляет собой C_1-$C_{6\ алкил,}$ замещенный одним или более независимо выбранными 3-10-членными гетероциклоалкильными или гетероциклоалкенильными заместителями или 5-10-членными гетероарильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления Z^{12} представляет собой C_1-$C_{6\ алкил,}$ замещенный одним или более независимо выбранными 5-6-членными гетероциклоалкильными или гетероциклоалкенильными заместителями или 5-6-членными гетероарильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления Z^{12} представляет собой -C(O)-(3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил). В других вариантах осуществления Z^{12} представляет собой -C(O)-(5-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил). В некоторых вариантах осуществления Z^{12} выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

[130] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 представляет собой Z^{13}-O-. В некоторых вариантах осуществления Z^{13} представляет собой

5-6-членный гетероарил, замещенный одним или более независимо выбранными заместителями -C(O)-NH(C_1-C_6 $_{алкил}$). В некоторых вариантах осуществления Z^{13} представляет собой пиридинил, замещенный одним или более независимо выбранными -C(O)-NH(C_1-C_6 $_{алкильными}$) заместителями. В некоторых вариантах осуществления Z^{13} представляет собой  .

[131] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 представляет собой Z^{14}-C(H)(C_1-C_6 $_{алкил}$)-NH-C(O)-. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой Z^{14}-C(H)(CH_3)-NH-C(O)-. В некоторых вариантах осуществления Z^{14} представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления Z^{14} представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 $_{алкильными}$ заместителями. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 представляет собой  или  .

[132] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или формулы (II-A) R^4 представляет собой  . В других вариантах осуществления R^4 представляет собой  .

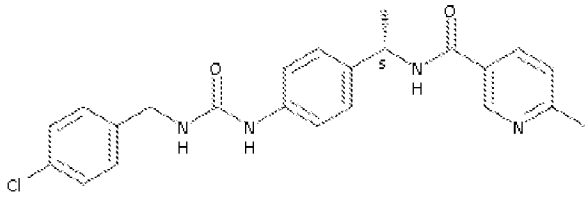
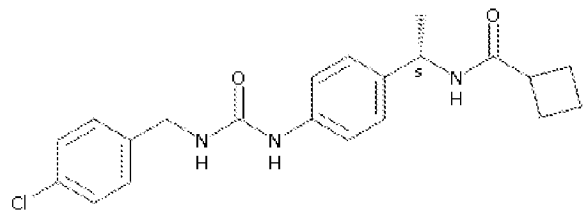
[133] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или любой их вариации, включая формулу (I-G), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F), (II-A) и (II-A1) R^1 представляет собой галоген. Например, в некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой бром. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой иод. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метокси В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или любой их вариации, включая формулу (I-G), (I)

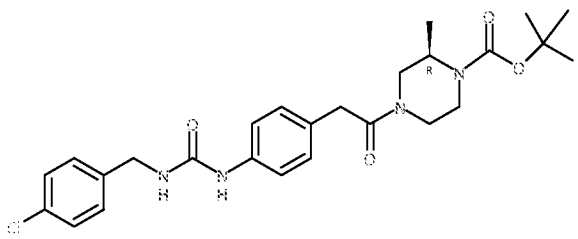
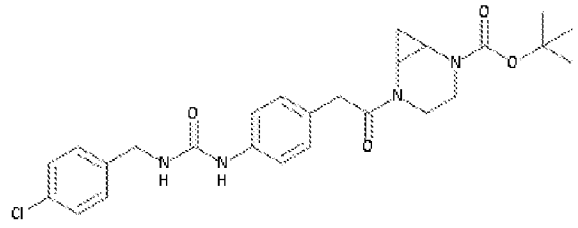
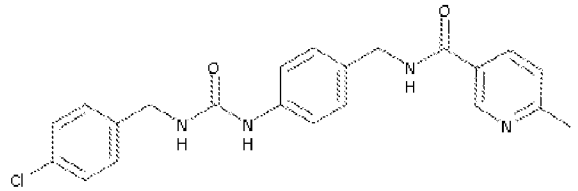
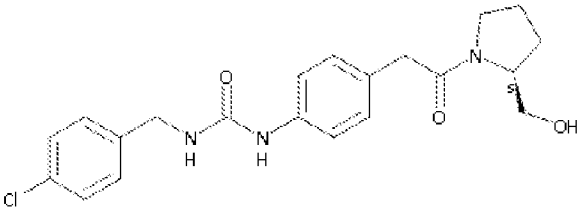
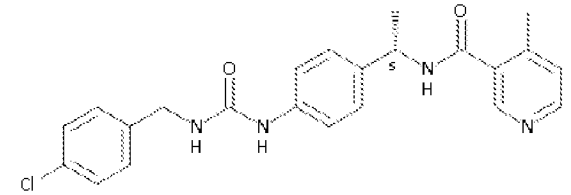
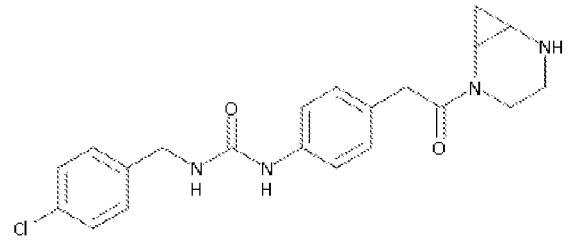
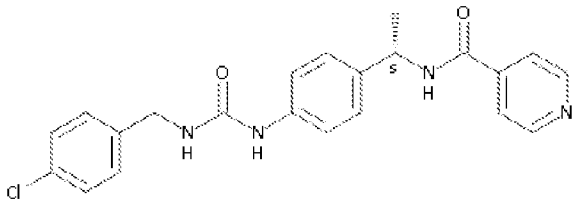
(I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E) и (I-F) R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или любой их вариации, включая формулу (I-G), (I) (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E) и (I-F) R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил.

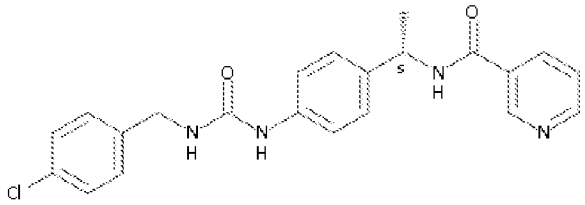
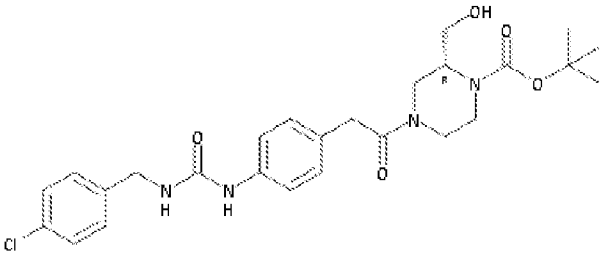
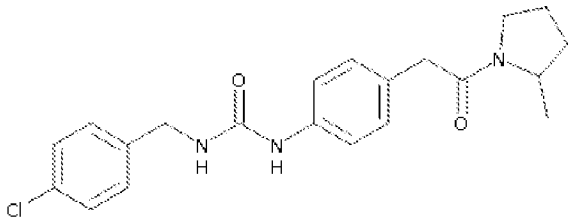
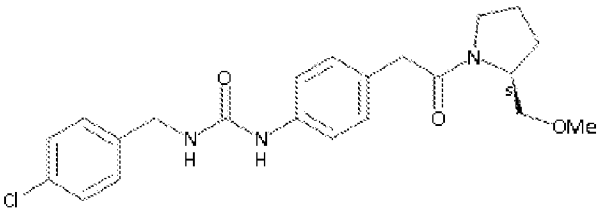
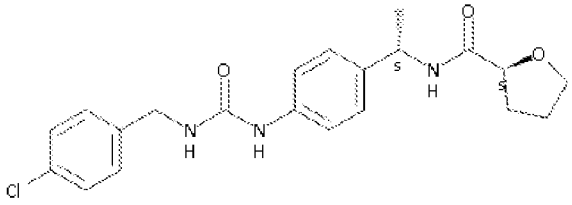
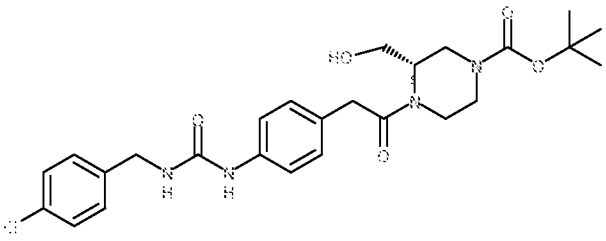
[134] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или любой их вариации, включая формулу (I-G), (I) (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E) и (I-F) каждый R^2 и R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил и R^3 представляет собой водород. Например, в некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил и R^3 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой метил и R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород и R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород и R^3 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой водород и R^3 представляет собой метил.

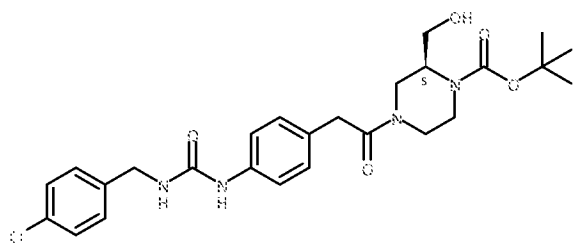
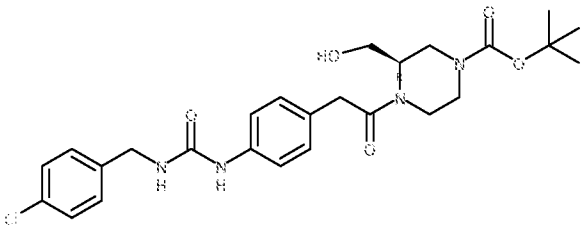
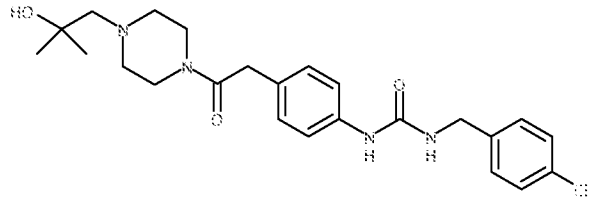
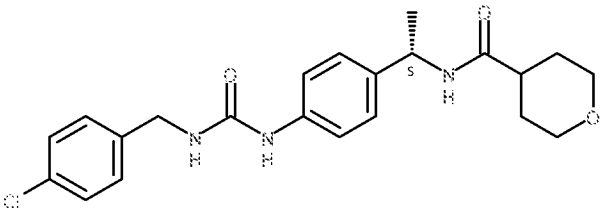
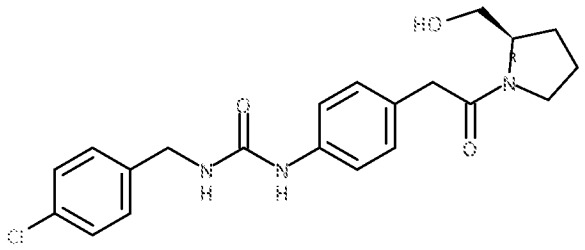
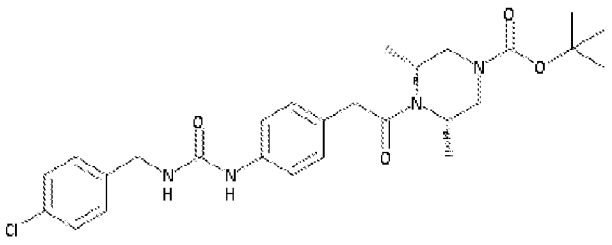
[135] В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения и их соли, описанные в Таблице 1.

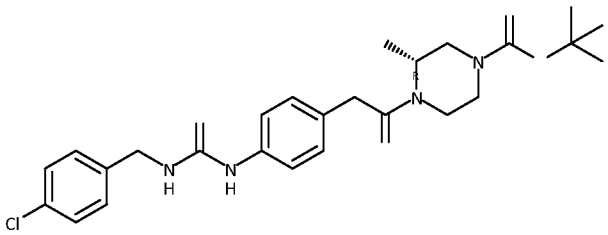
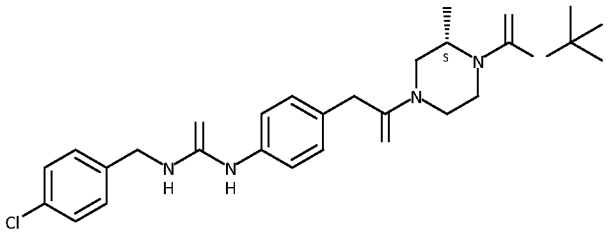
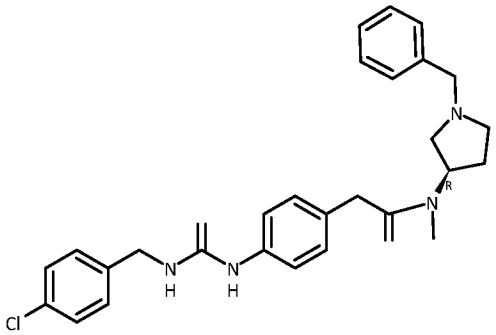
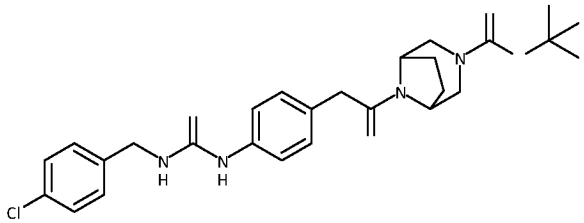
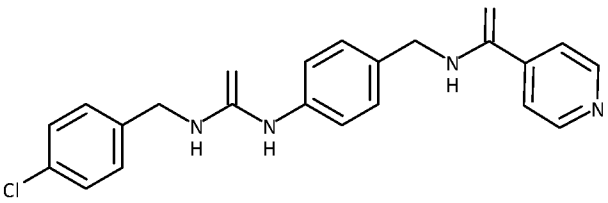
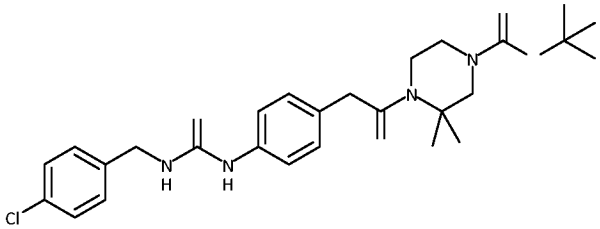
Таблица 1.

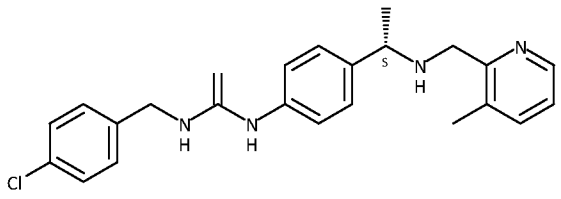
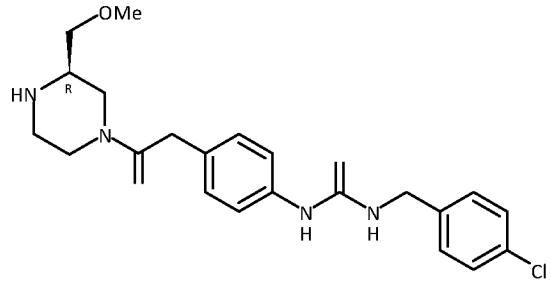
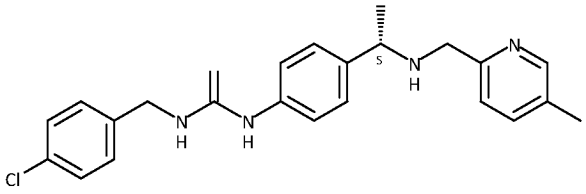
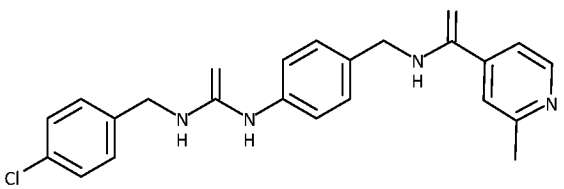
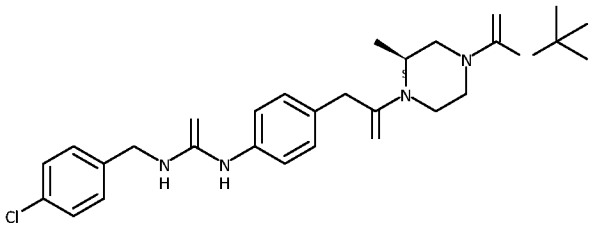
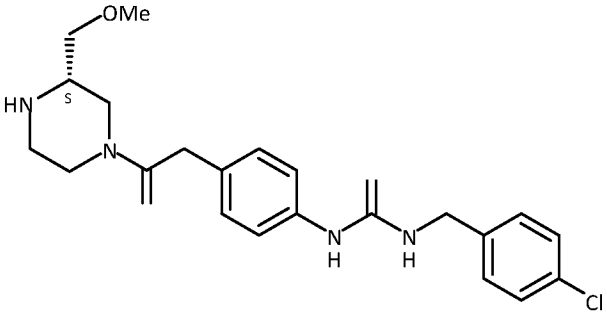
Соединение №	**Структура**	**Название**
1		[(4-{(1S)-1-[(6-метил(3-пиридил))карбониламино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
2		({4-[(1S)-1-(циклобутилкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид

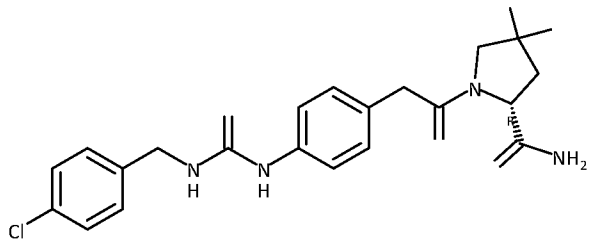
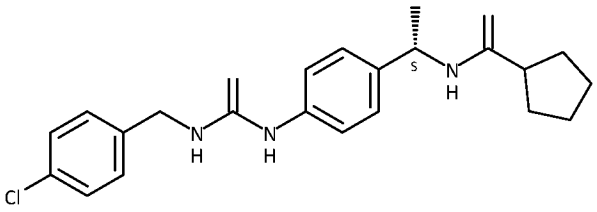
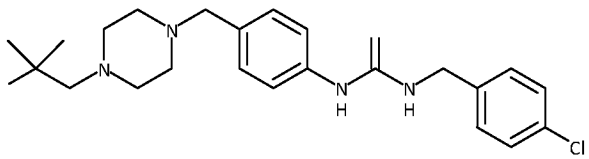
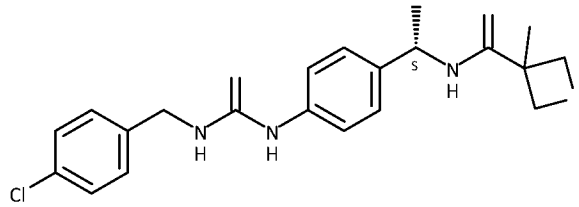
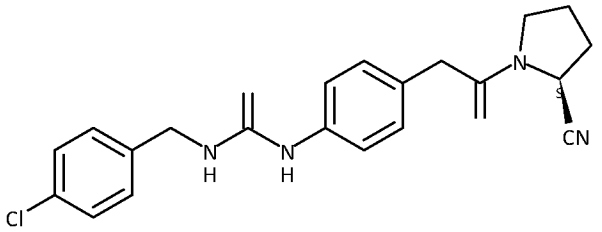
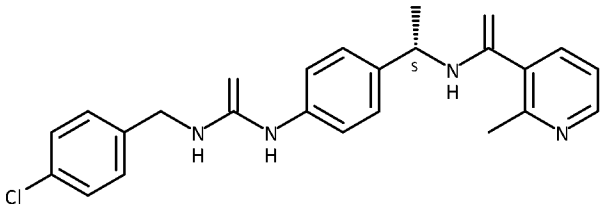
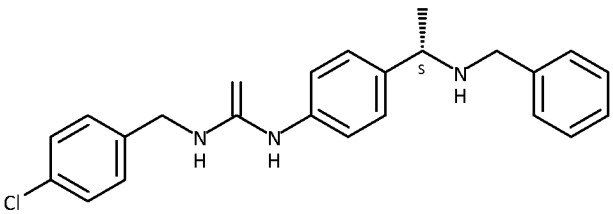
3		трет-бутил-(2R)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2-метилпиперазинкарбоксилат
4		трет-бутил-5-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2,5-диазабицикло[4.1.0]гептан-2-карбоксилат
5		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{[(6-метил(3-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид
6		N-(4-{2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
7		[(4-{(1S)-1-[(4-метил(3-пиридил))карбониламино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
8		N-{4-[2-(2,5-диазабицикло[4.1.0]гепт-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
9		({4-[(1S)-1-(4-пиридилкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид

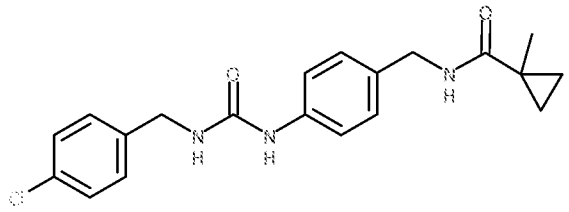
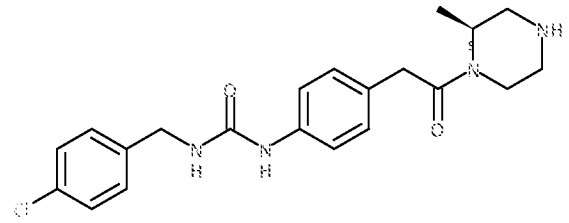
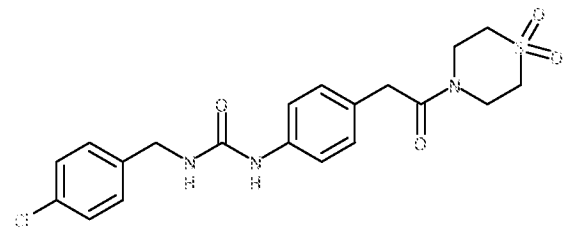
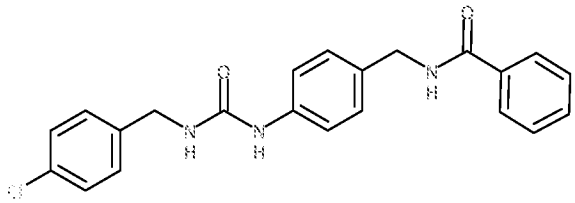
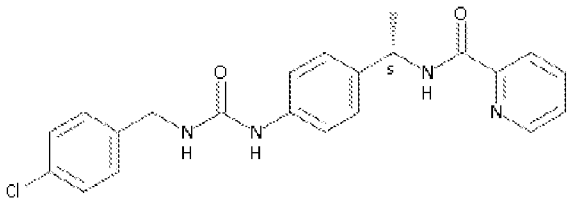
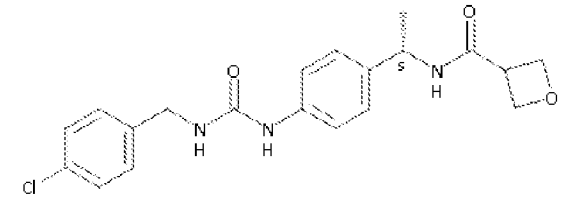
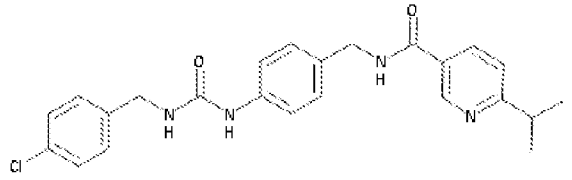
10		({4-[(1S)-1-(3-пиридилкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
11		трет-бутил-(2R)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2-(гидроксиметил)пиперазинкарбоксилат
12		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[2-(2-метилпирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}карбоксамид
13		N-(4-{2-[(2S)-2-(метоксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
14		[(4-{(1S)-1-[((2S)оксолан-2-ил)карбониламино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
15		трет-бутил-(3S)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-3-(гидроксиметил)пиперазинкарбоксилат

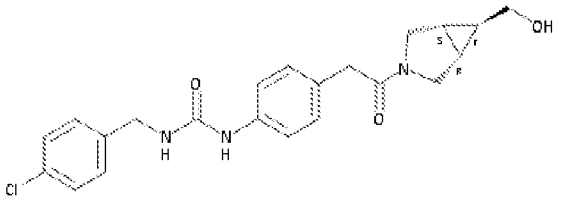
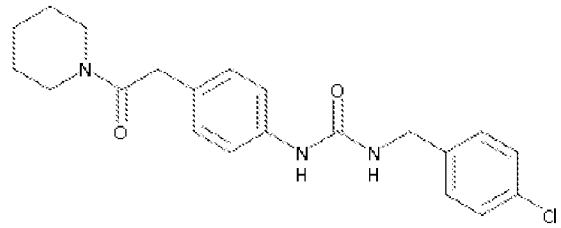
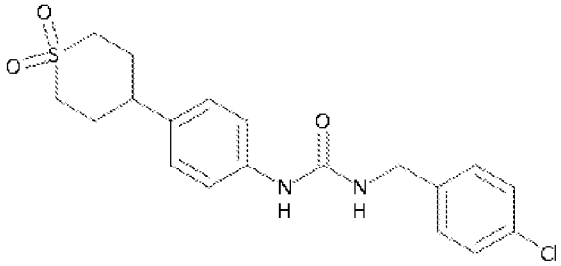
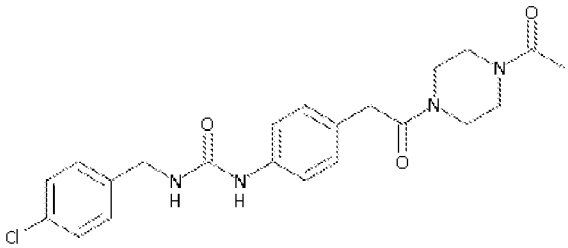
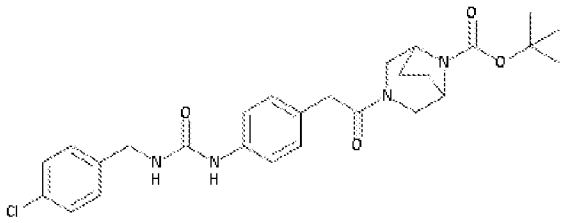
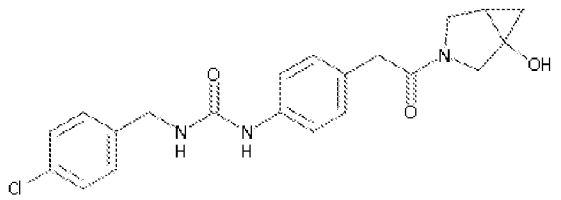
16		трет-бутил-(2S)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2-(гидроксиметил)пиперазинкарбоксилат
17		трет-бутил-(3R)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-3-(гидроксиметил)пиперазинкарбоксилат
18		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил)карбоксамид
19		({4-[(1S)-1-(2H-3,4,5,6-тетрагидропиран-4-илкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
20		[(4-{2-[(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
21		трет-бутил-(3S,5R)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-3,5-диметилпиперазинкарбоксилат

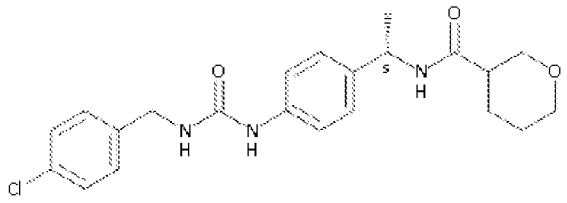
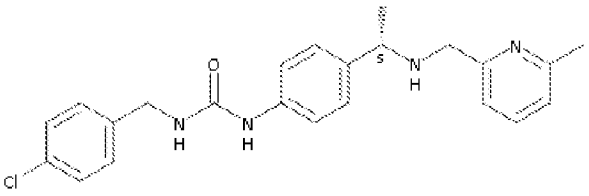
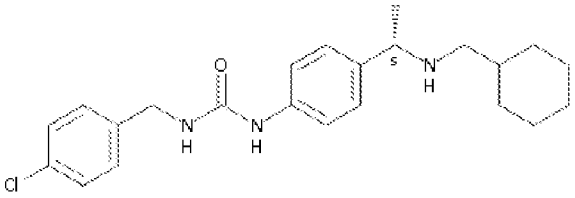
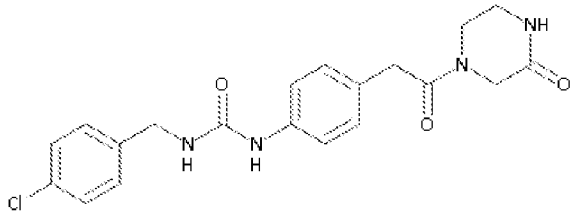
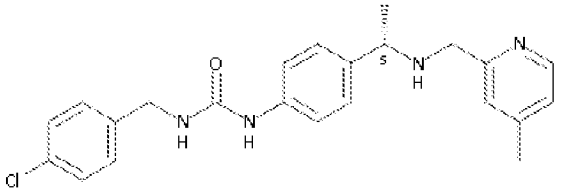
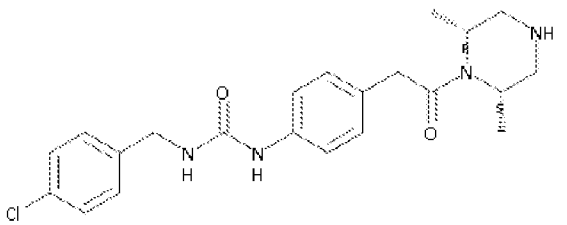
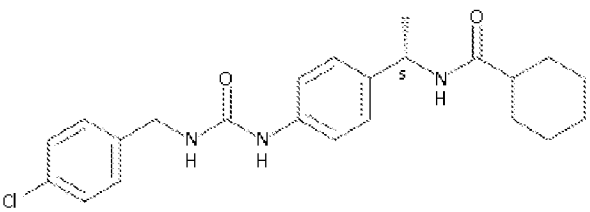
22		трет-бутил-(3R)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-3-метилпиперазинкарбоксилат
23		трет-бутил-(2S)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2-метилпиперазинкарбоксилат
24		N-[(3R)-1-бензилпирролидин-3-ил]-2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]-N-метилацетамид
25		трет-бутил-8-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат
26		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(4-пиридилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
27		трет-бутил-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-3,3-диметилпиперазинкарбоксилат

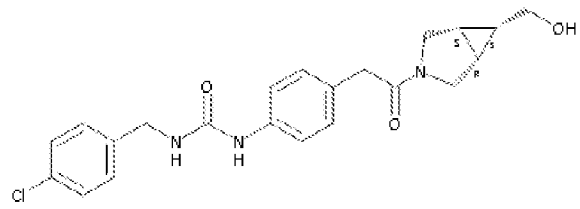
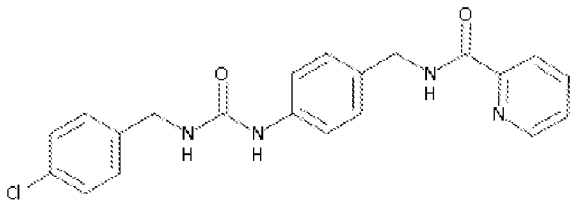
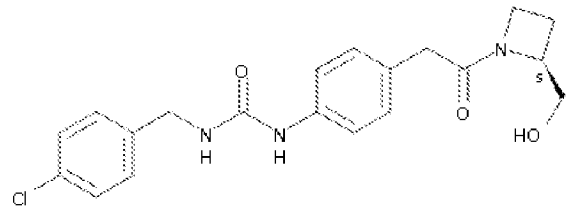
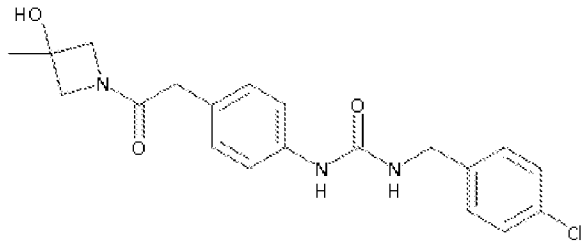
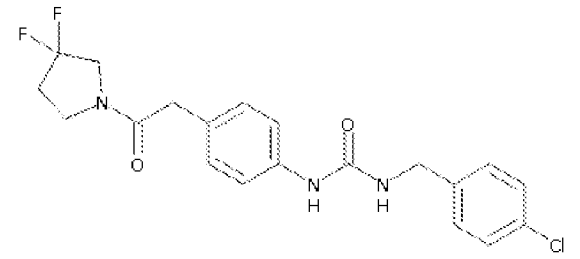
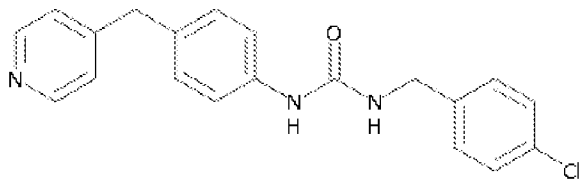
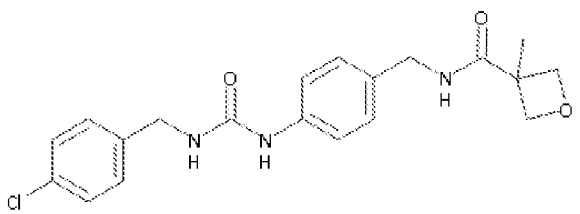
28		{[4-((1S)-1-{[(3-метил(2-пиридил))метил]амино}этил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
29		[(4-{2-[(3R)-3-(метоксиметил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
30		{[4-((1S)-1-{[(5-метил(2-пиридил))метил]амино}этил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
31		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{[(2-метил(4-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид
32		трет-бутил-(3S)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-3-метилпиперазинкарбоксилат
33		[(4-{2-[(3S)-3-(метоксиметил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид

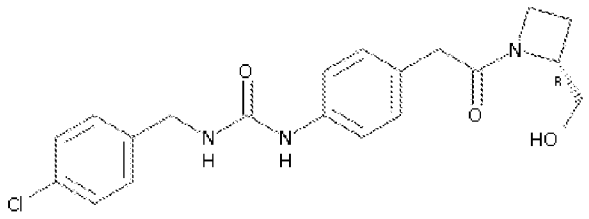
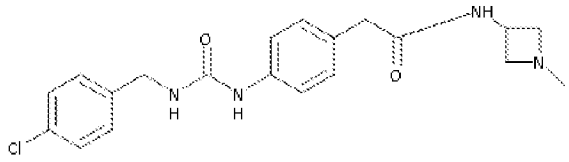
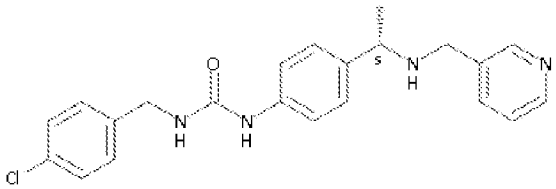
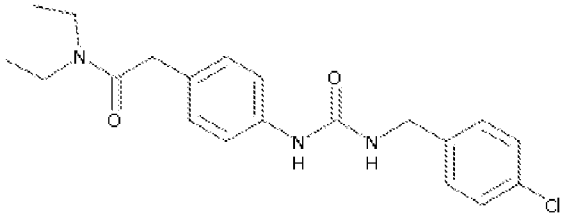
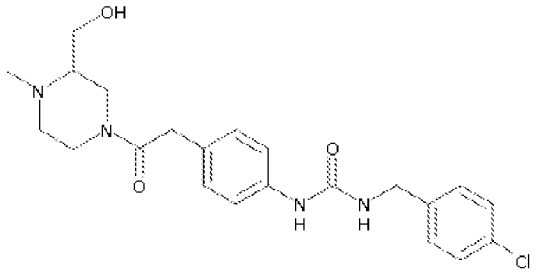
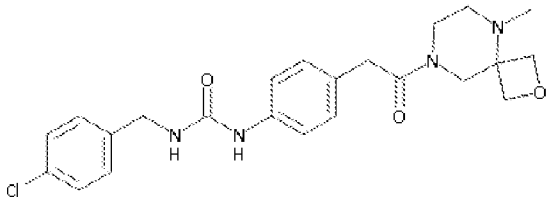
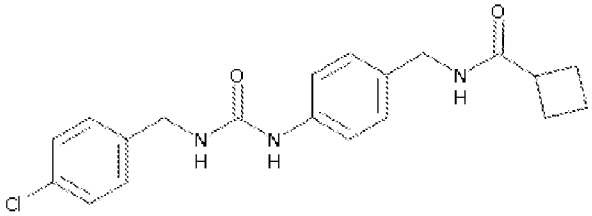
34		(2R)-1-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид
35		({4-[(1S)-1-(циклопентилкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
36		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазинил]метил}фенил)карбоксамид
37		[(4-{(1S)-1-[(3-метилоксетан-3-ил)карбониламино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
38		N-{4-[2-((2S)-2-цианопирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
39		[(4-{(1S)-1-[(2-метил(3-пиридил))карбониламино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
40		[(4-{(1S)-1-[бензиламино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид

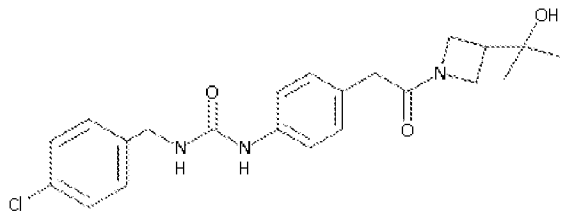
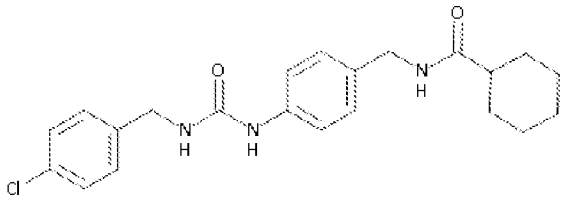
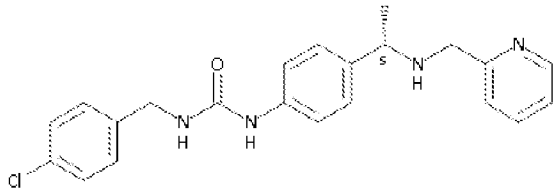
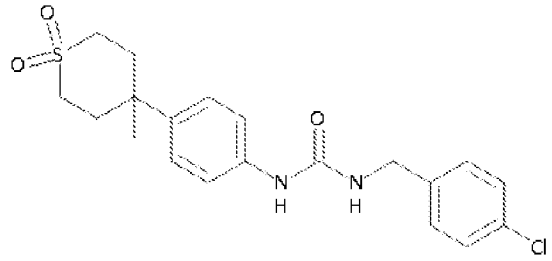
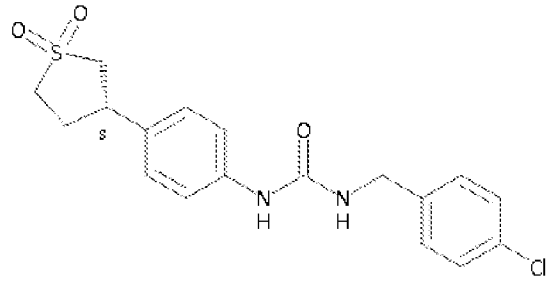
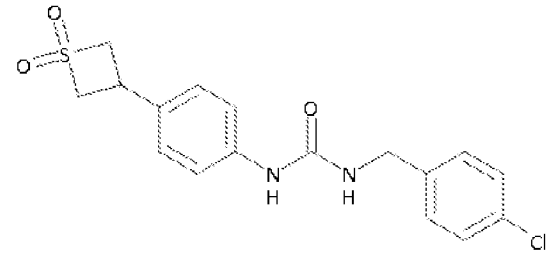
41		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{[(метилциклопропил)карбониламино]метил}фенил)карбоксамид
42		N-{4-[2-((2S)-2-метилпиперазинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
43		N-{4-[2-(1,1-диоксо(1,4-тиазапергидроин-4-ил))-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
44		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(фенилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
45		({4-[(1S)-1-(2-пиридилкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
46		({4-[(1S)-1-(оксетан-3-илкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
47		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-[4-({[6-(метилэтил)(3-пиридил)]карбониламино}метил)фенил]карбоксамид

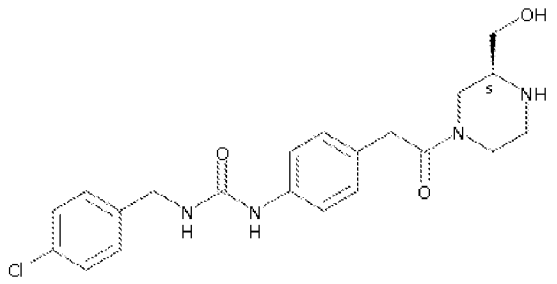
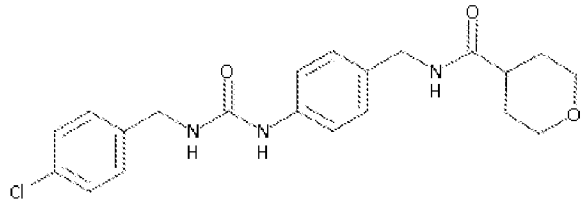
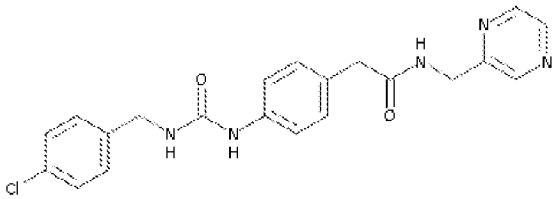
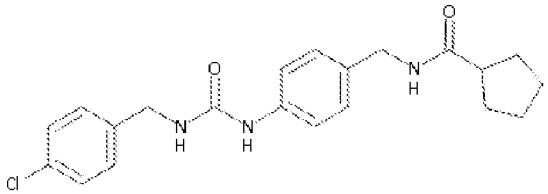
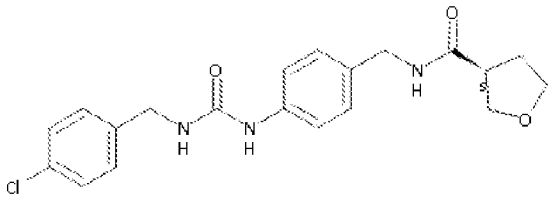
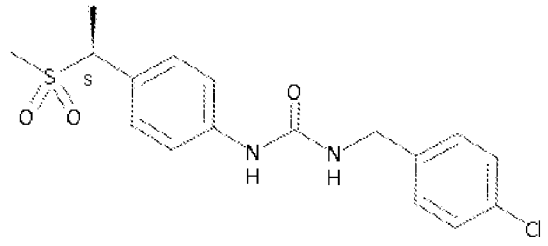
48		[(4-{2-[(5S,1R)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
49		N-[(4-хлорфенил)метил]{[4-(2-оксо-2-пиперидилэтил)фенил]амино}карбоксамид
50		{[4-(1,1-диоксатиан-4-ил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
51		N-{4-[2-(4-ацетилпиперазинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
52		трет-бутил-3-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат
53		N-[(4-хлорфенил)метил]({4-[2-(1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид

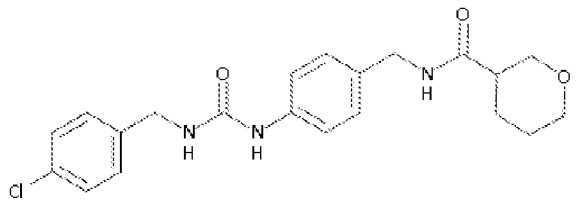
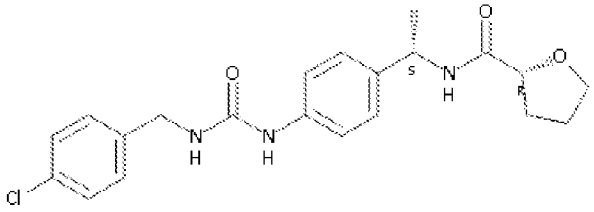
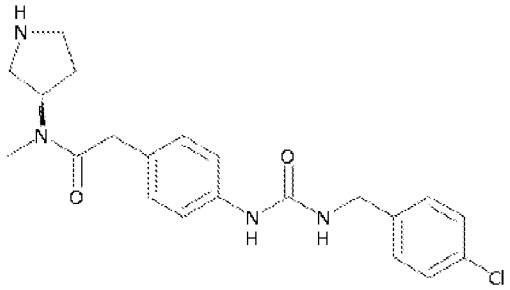
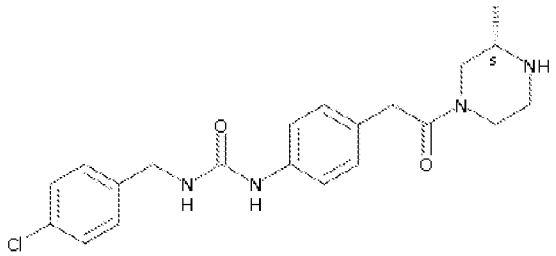
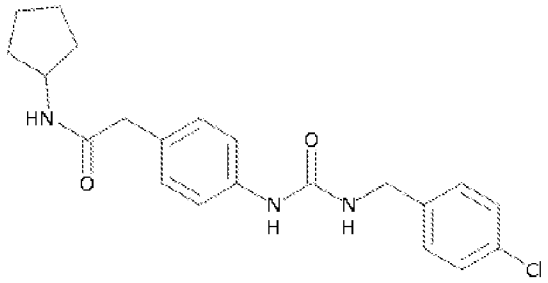
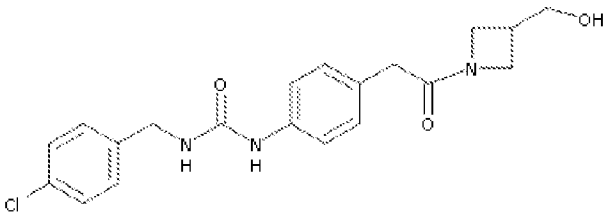
54		({4-[(1S)-1-(2H-3,4,5,6-тетрагидропиран-3-илкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
55		{[4-((1S)-1-{[(6-метил(2-пиридил))метил]амино}этил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
56		[(4-{(1S)-1-[(циклогексилметил)амино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
57		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[2-оксо-2-(3-оксопиперазинил)этил]фенил}карбоксамид
58		{[4-((1S)-1-{[(4-метил(2-пиридил))метил]амино}этил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
59		N-{4-[2-((2S,6R)-2,6-диметилпиперазинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
60		({4-[(1S)-1-(циклогексилкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид

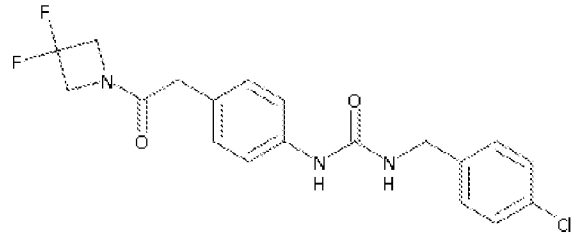
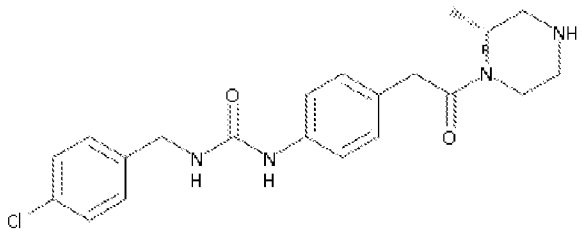
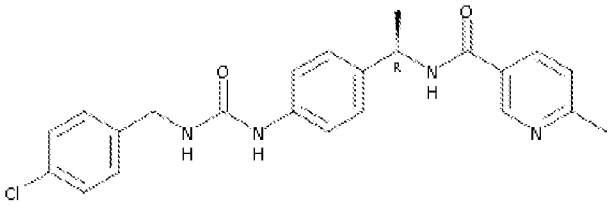
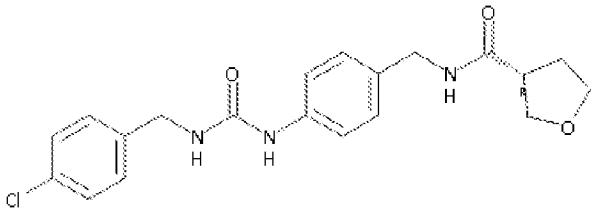
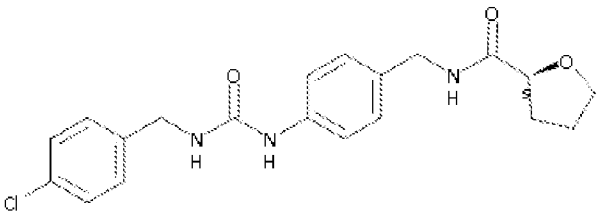
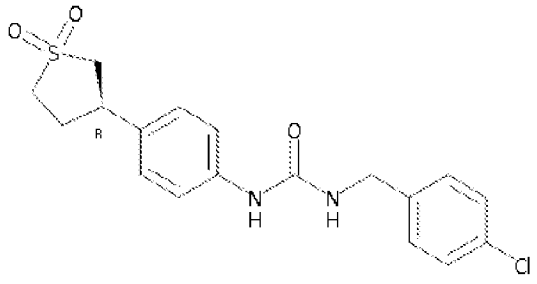
61		[(4-{2-[(5S,1R)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
62		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(2-пиридилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
63		N-(4-{2-[(2S)-2-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
64		N-[(4-хлорфенил)метил]({4-[2-(3-гидрокси-3-метилазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид
65		({4-[2-(3,3-дифторпирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
66		N-[(4-хлорфенил)метил]{[4-(4-пиридилметил)фенил]амино}карбоксамид
67		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{[(3-метилоксетан-3-ил)карбониламино]метил}фенил)карбоксамид

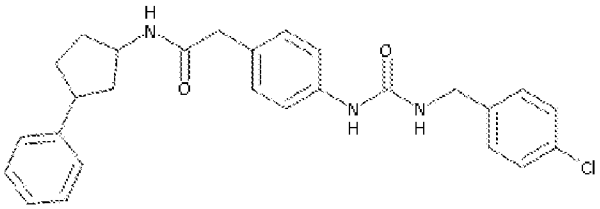
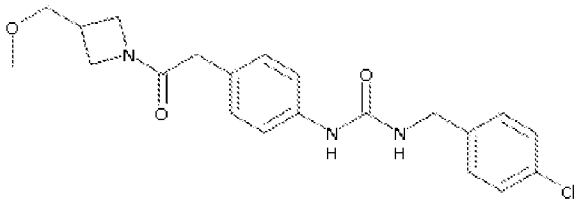
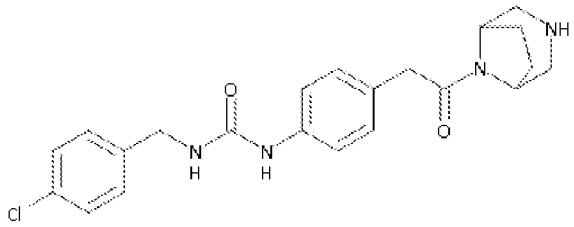
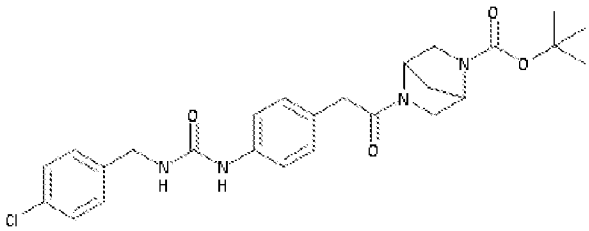
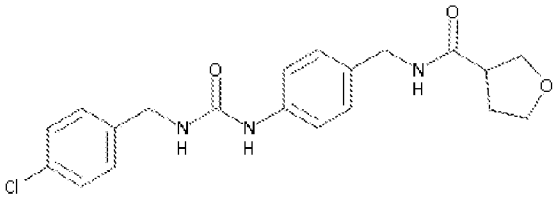
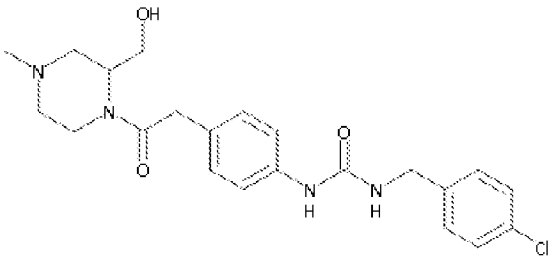
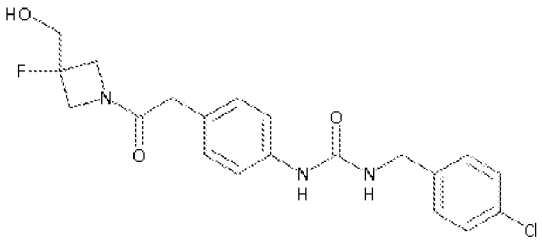
68		N-(4-{2-[(2R)-2-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
69		2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)ацетамид
70		[(4-{(1S)-1-[(3-пиридилметил)амино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
71		2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N,N-диэтилацетамид
72		N-[(4-хлорфенил)метил][(4-{2-[3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]карбоксамид
73		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[2-(9-метил-2-окса-6,9-диазаспиро[3.5]нон-6-ил)-2-оксоэтил]фенил}карбоксамид
74		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(циклобутилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид

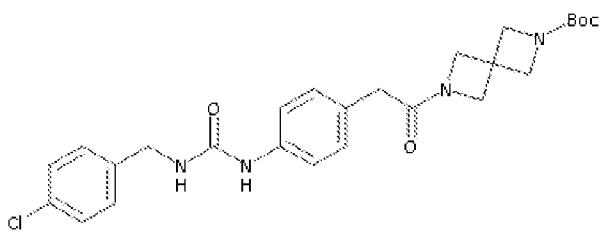
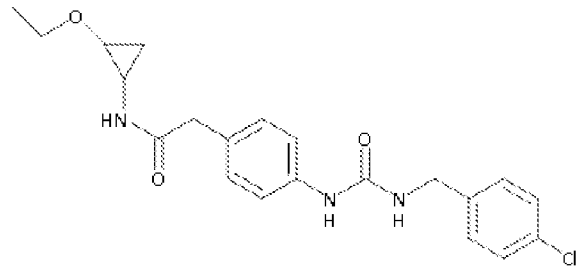
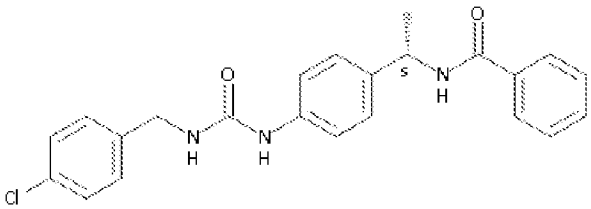
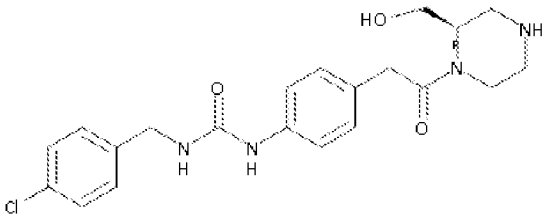
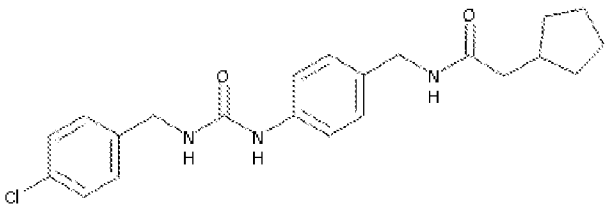
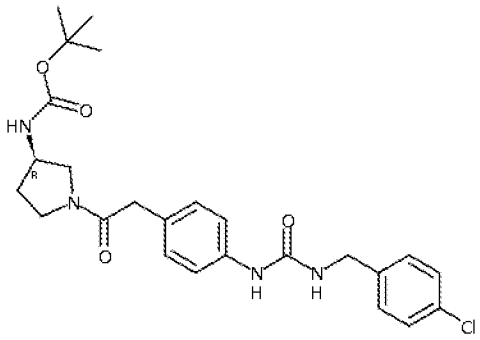
75		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{2-[3-(1-гидрокси-изопропил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил)карбоксамид
76		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(циклогексилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
77		[(4-{(1S)-1-[(2-пиридилметил)амино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
78		N-[(4-хлорфенил)метил]{[4-(4-метил-1,1-диоксатиан-4-ил)фенил]амино}карбоксамид
79		{[4-((3S)-1,1-диоксотиолан-3-ил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
80		{[4-(1,1-диоксотиетан-3-ил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид

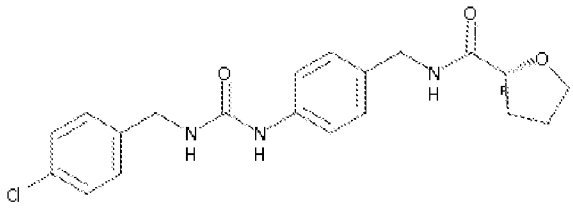
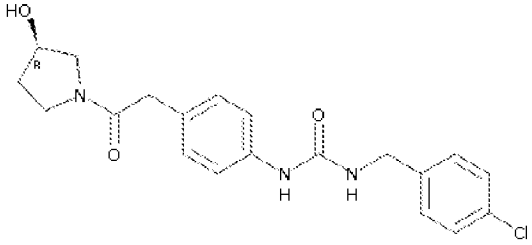
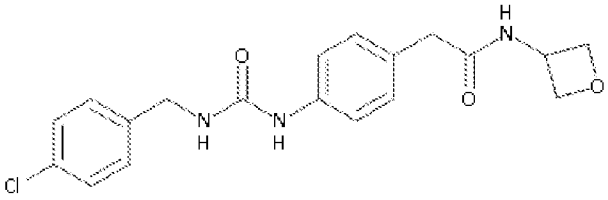
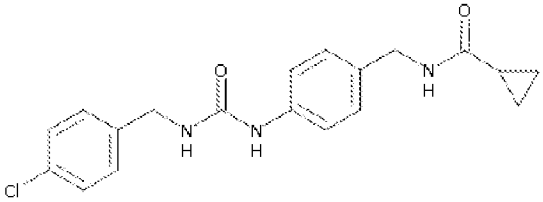
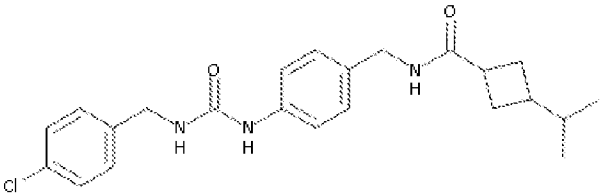
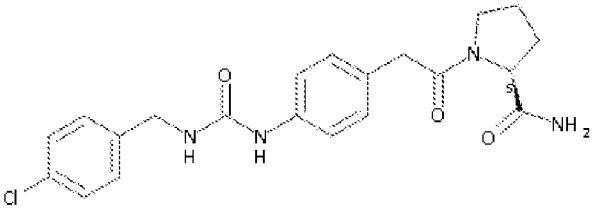
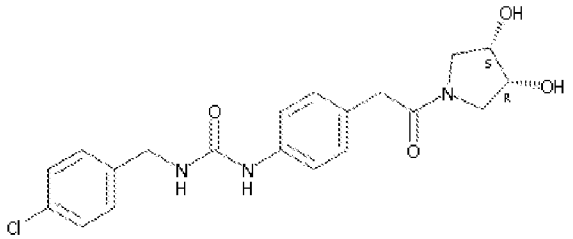
81		N-(4-{2-[(3S)-3-(гидроксиметил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
82		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(2H-3,4,5,6-тетрагидропиран-4-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
83		2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(пиразин-2-илметил)ацетамид
84		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(циклопентилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
85		N-(4-{[((3S)оксолан-3-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
86		N-{4-[(1S)-1-(метилсульфонил)этил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид

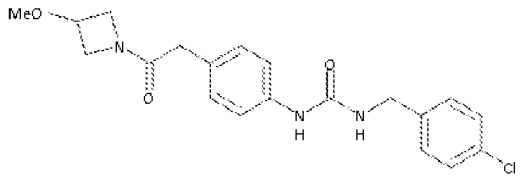
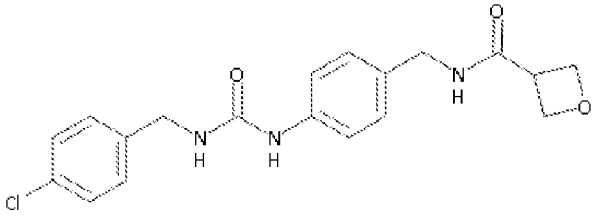
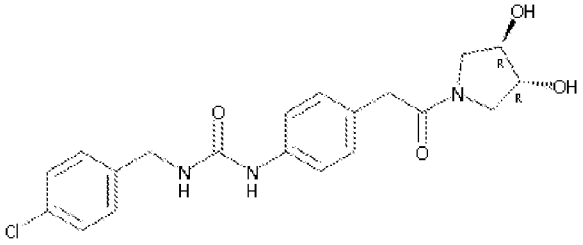
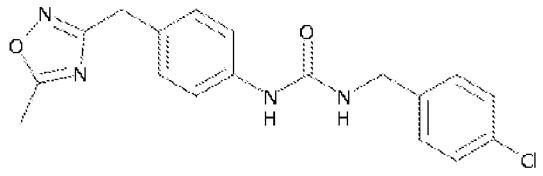
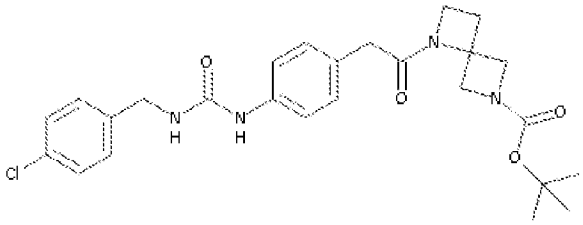
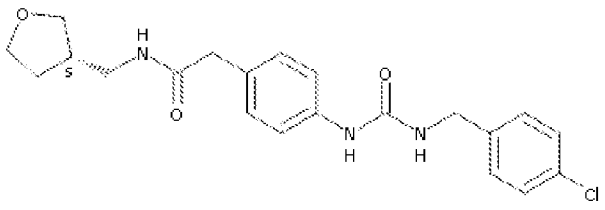
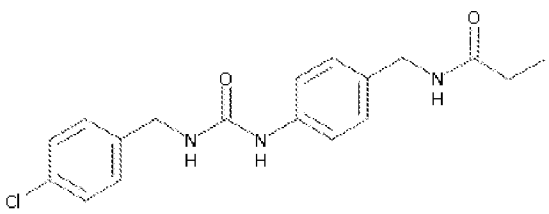
87		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(2H-3,4,5,6-тетрагидропиран-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
88		[(4-{1-[((2R)оксолан-2-ил)карбониламино](1S)этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
89		N-((3R)пирролидин-3-ил)-2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-метилацетамид
90		N-{4-[2-((3S)-3-метилпиперазинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
91		2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-циклопентилацетамид
92		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{2-[3-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил)карбоксамид

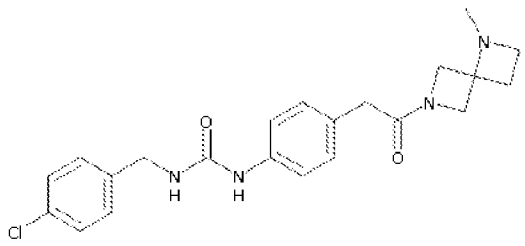
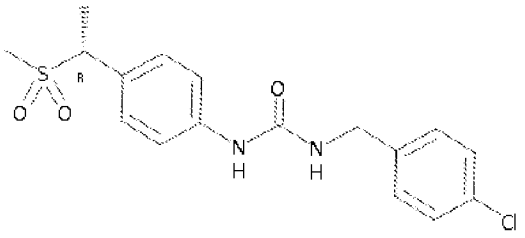
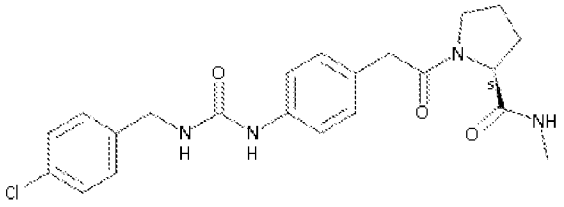
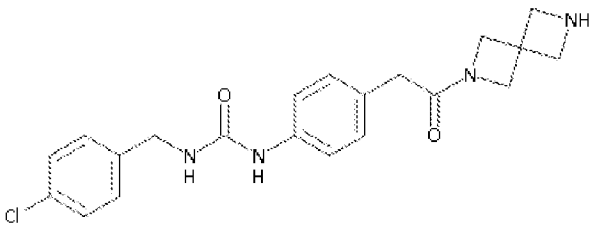
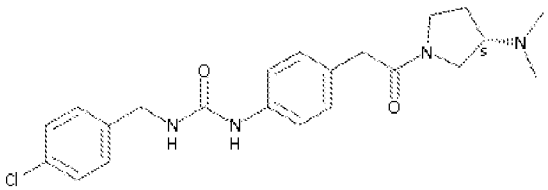
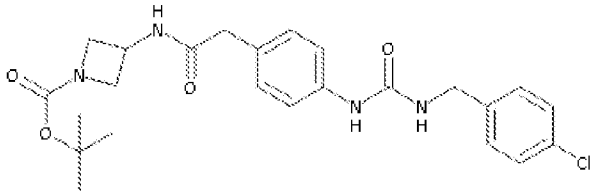
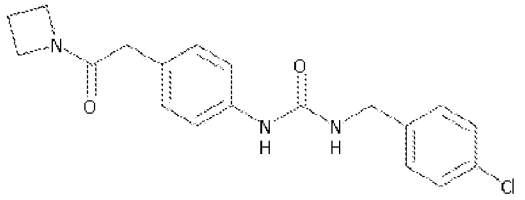
93		N-{4-[2-(3,3-дифторазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
94		N-{4-[2-((2R)-2-метилпиперазинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
95		[(4-{(1R)-1-[(6-метил(3-пиридил))карбониламино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
96		N-(4-{[((3R)оксолан-3-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
97		N-(4-{[((2S)оксолан-2-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
98		{[4-((3R)-1,1-диоксотиолан-3-ил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид

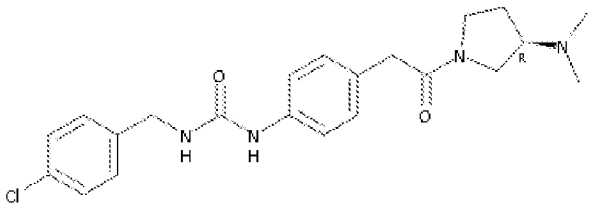
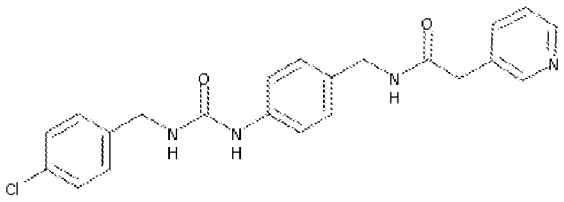
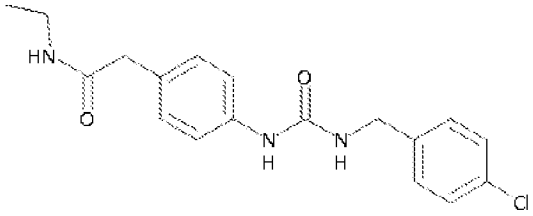
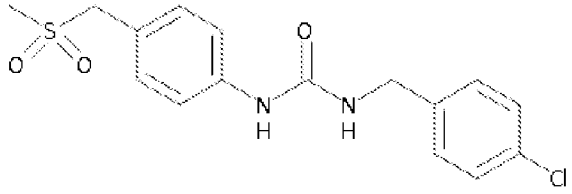
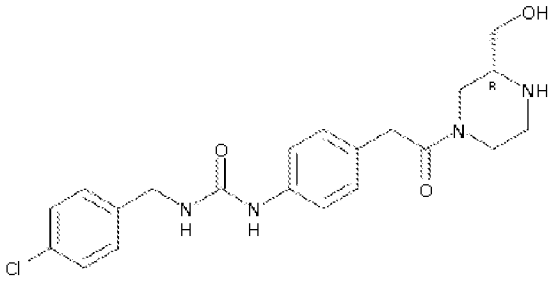
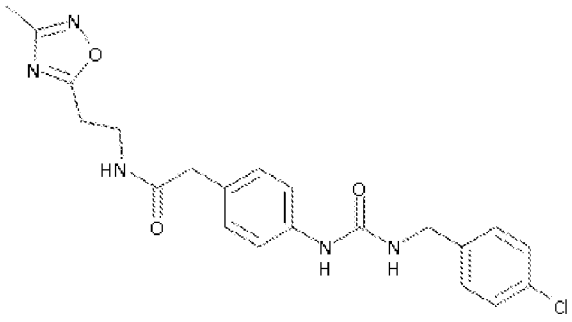
99		2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]-N-(3-фенилциклопентил)ацетамид
100		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{2-[3-(метоксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил)карбоксамид
101		N-{4-[2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
102		трет-бутил-5-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат
103		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(оксолан-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
104		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{2-[2-(гидроксиметил)-4-метилпиперазинил]-2-оксоэтил}фенил)карбоксамид
105		N-[(4-хлорфенил)метил][(4-{2-[3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]карбоксамид

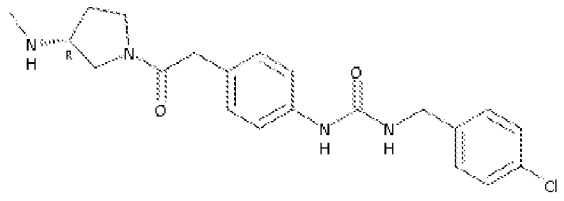
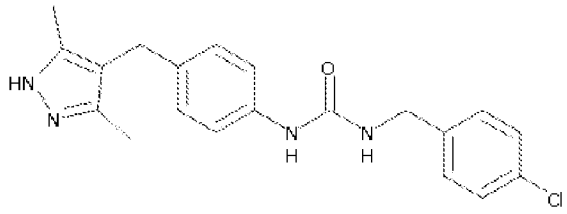
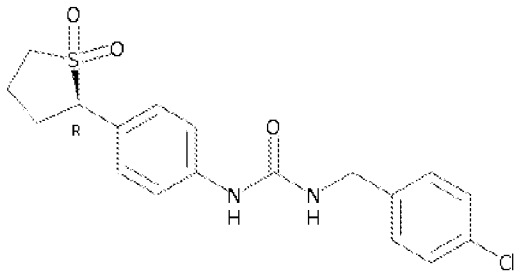
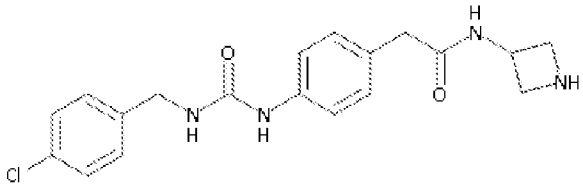
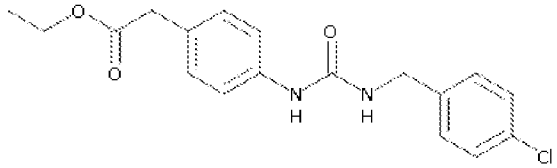
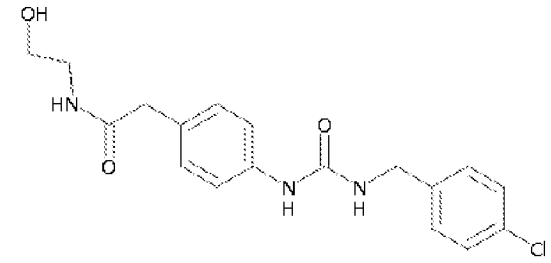
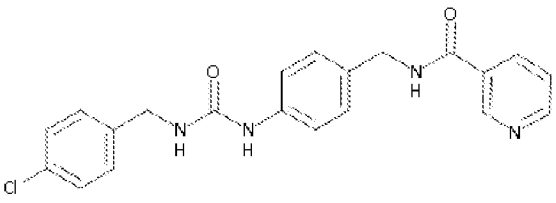
106		трет-бутил-6-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат
107		2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(2-этоксициклопропил)ацетамид
108		({4-[(1S)-1-(фенилкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
109		N-(4-{2-[(2R)-2-(гидроксиметил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
110		N-{[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}-2-циклопентилацетамид
111		{[4-(2-{(3R)-3-[(трет-бутокси)карбониламино]пирролидинил}-2-оксоэтил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид

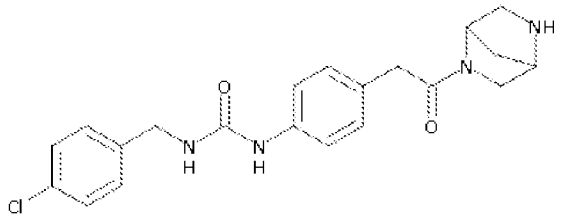
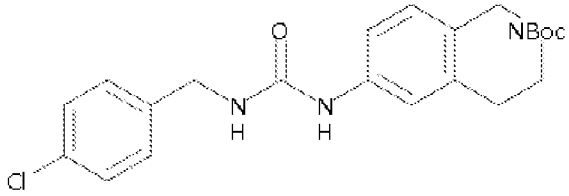
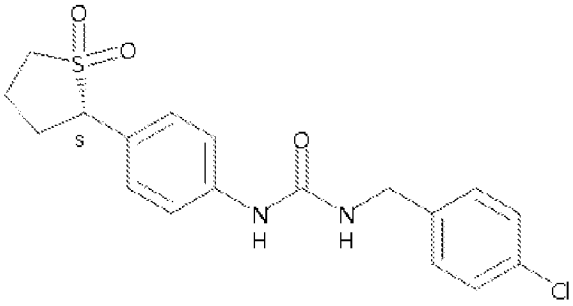
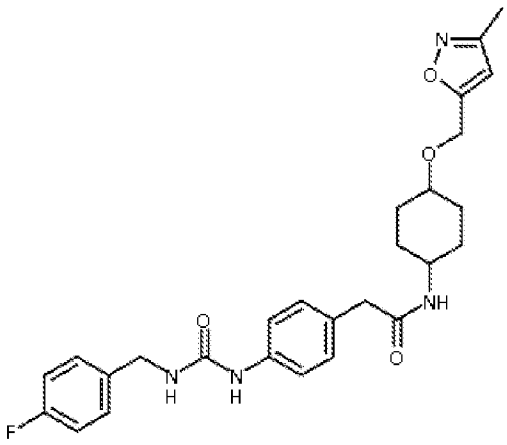
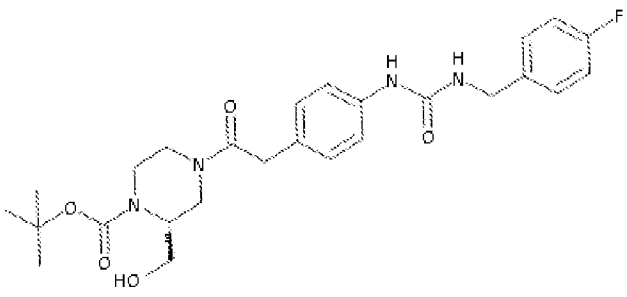
112		N-(4-{[((2R)оксолан-2-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
113		({4-[2-((3R)-3-гидроксипирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
114		2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]-N-оксетан-3-илацетамид
115		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(циклопропилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
116		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-[4-({[3-(метилэтил)циклобутил]карбониламино}метил)фенил]карбоксамид
117		(2S)-1-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}пирролидин-2-карбоксамид
118		N-{4-[2-((4S,3R)-3,4-дигидроксипирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид

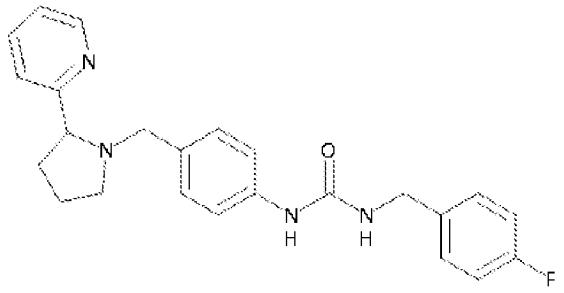
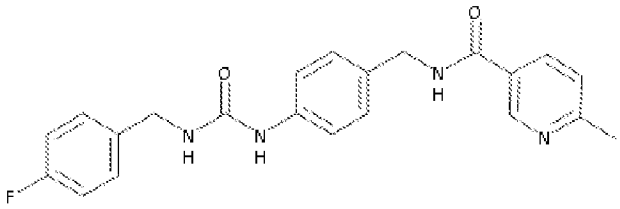
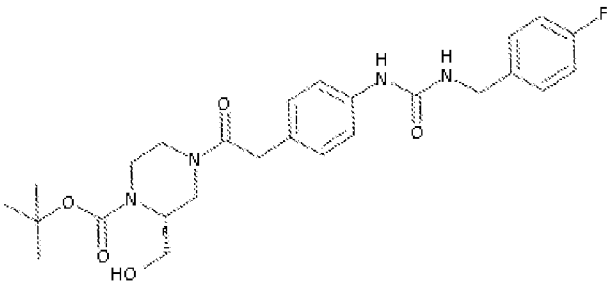
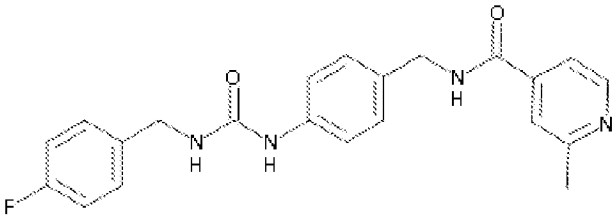
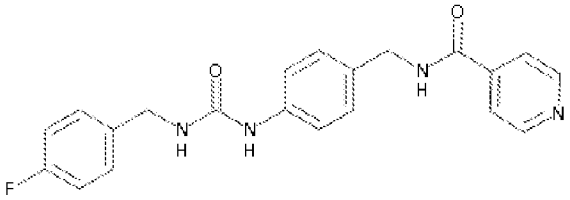
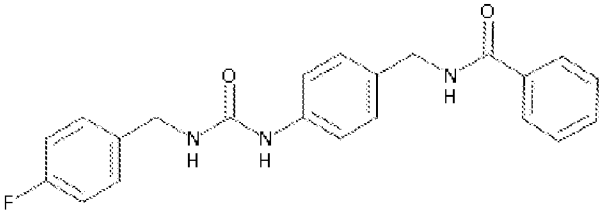
119		N-[(4-хлорфенил)метил]({4-[2-(3-метоксиазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид
120		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(оксетан-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
121		N-{4-[2-((3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
122		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(5-метил(1,2,4-оксадиазол-3-ил))метил]фенил}карбоксамид
123		трет-бутил-5-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2,5-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат
124		N-[((3S)оксолан-3-ил)метил]-2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетамид
125		N-{[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}пропанамид

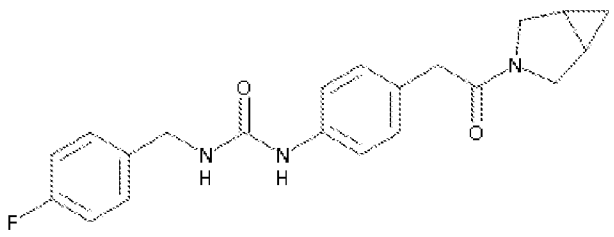
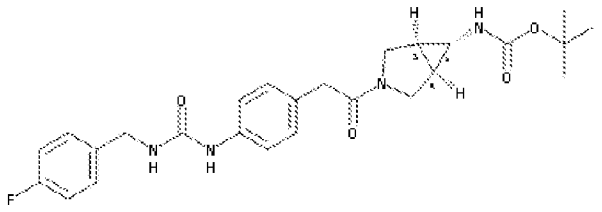
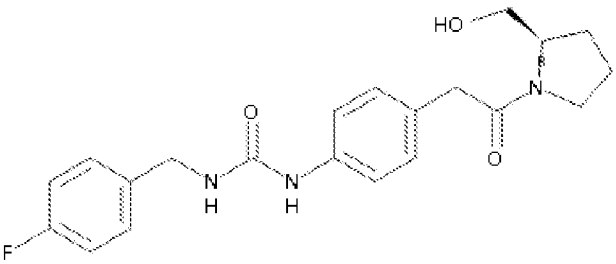
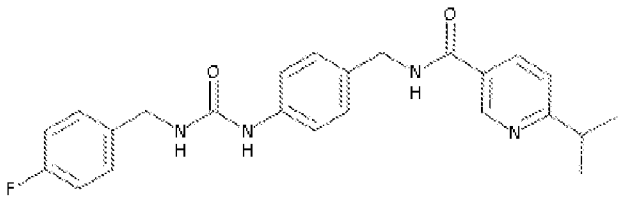
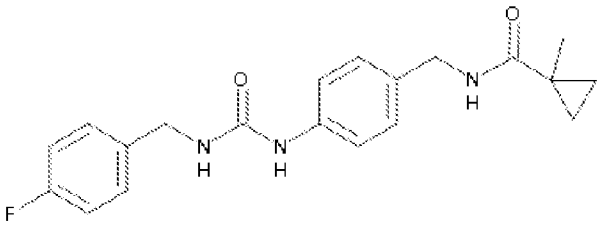
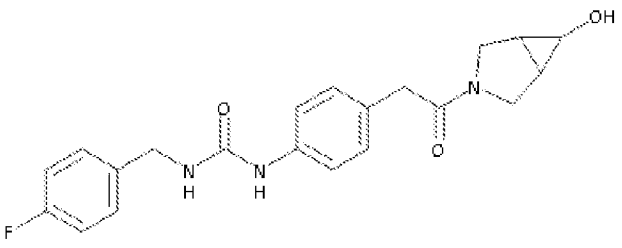
126		N-[(4-хлорфенил)метил]({4-[2-(5-метил-2,5-диазаспиро[3.3]гепт-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид
127		N-{4-[(1R)-1-(метилсульфонил)этил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
128		N-(4-{2-[(2S)-2-(N-метилкарбамоил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
129		N-{4-[2-(2,6-диазаспиро[3.3]гепт-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
130		N-(4-{2-[(3S)-3-(диметиламино)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
131		трет-бутил-3-{2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетиламино}азетидинкарбоксилат
132		N-[4-(2-азетидинил-2-оксоэтил)фенил]{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид

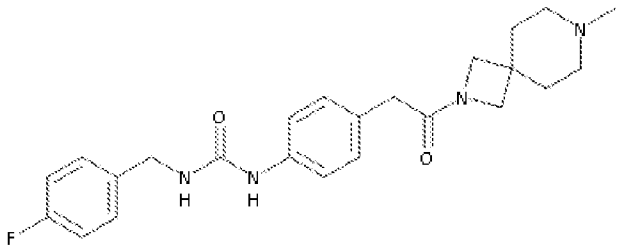
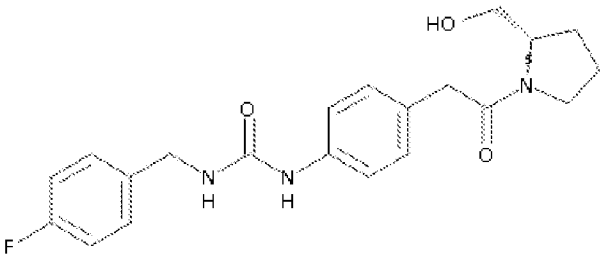
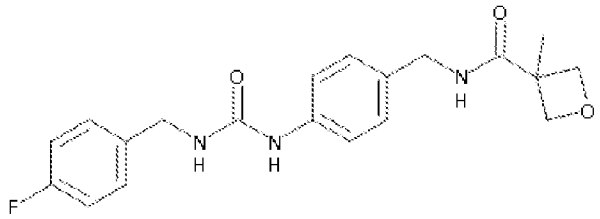
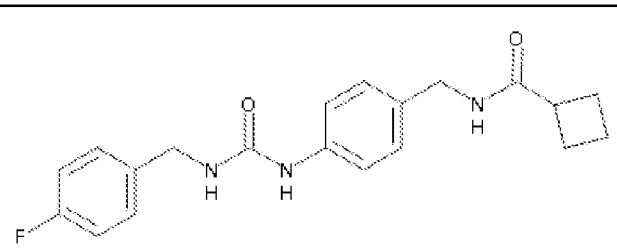
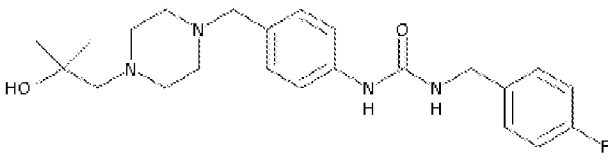
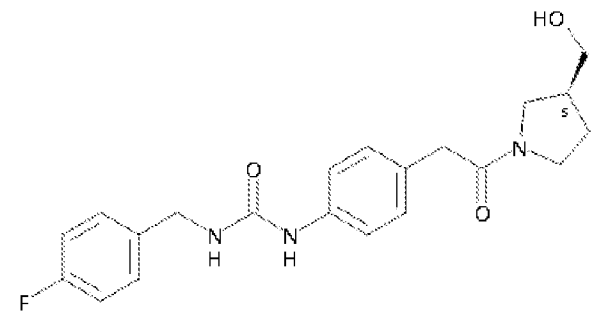
133		N-(4-{2-[(3R)-3-(диметиламино)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
134		N-{[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}-2-(3-пиридил)ацетамид
135		2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-этилацетамид
136		N-[(4-хлорфенил)метил]({4-[(метилсульфонил)метил]фенил}амино)карбоксамид
137		N-(4-{2-[(3R)-3-(гидроксиметил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
138		2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-[2-(3-метил(1,2,4-оксадиазол-5-ил))этил]ацетамид

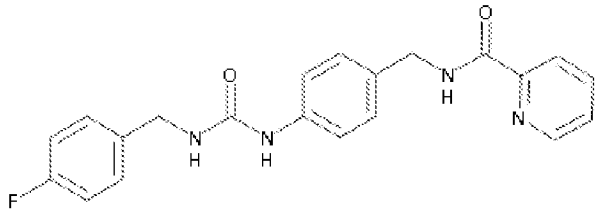
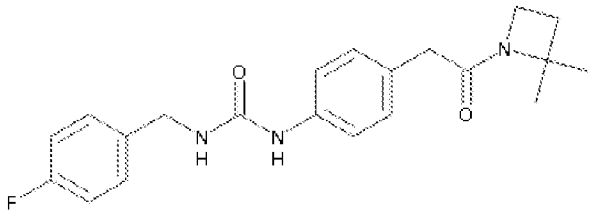
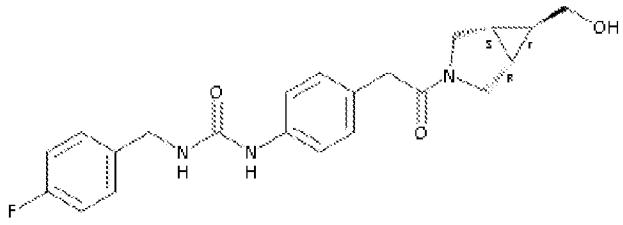
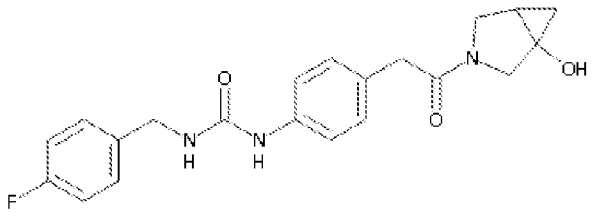
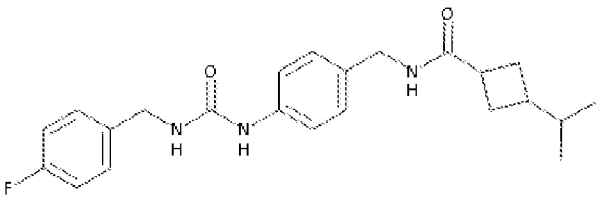
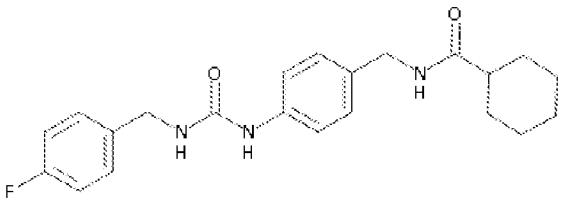
139		[(4-{2-[(3R)-3-(метиламино)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
140		N-{4-[(3,5-диметилпиразол-4-ил)метил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
141		{[4-((2R)-1,1-диоксотиолан-2-ил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
142		N-азетидин-3-ил-2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетамид
143		этил-2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетат
144		2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид
145		{[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(3-пиридилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид

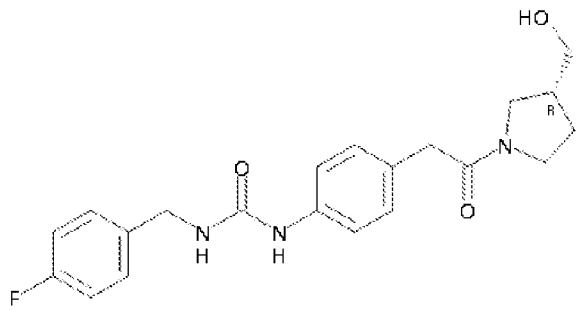
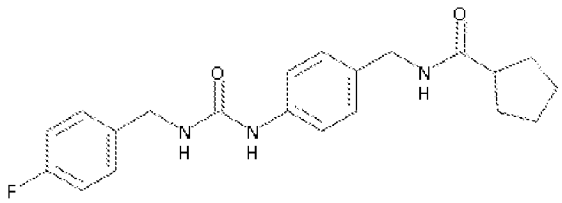
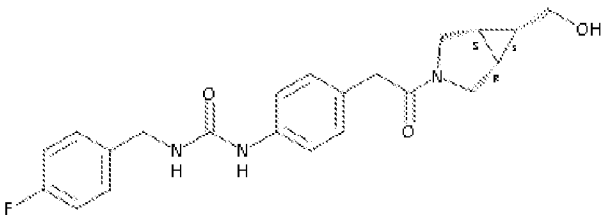
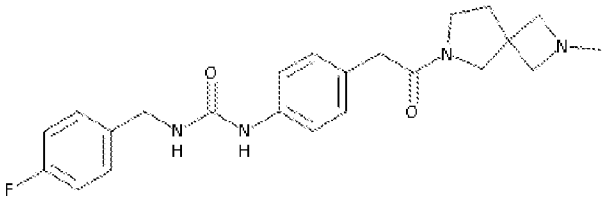
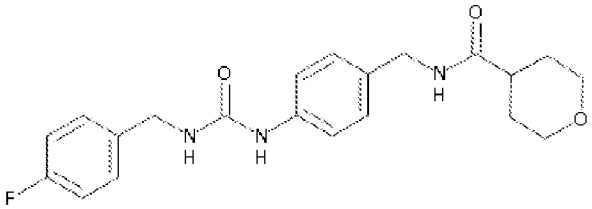
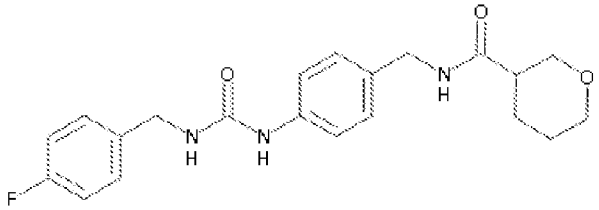
146		N-{4-[2-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид
147		трет-бутил-6-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксилат
148		{[4-((2S)-1,1-диоксотиолан-2-ил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид
149		2-[4-({[(4-фторфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]-N-{4-[(3-метилизоксазол-5-ил)метокси]циклогексил}ацетамид
150		трет-бутил-(2S)-4-{2-[4-({[(4-фторфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2-(гидроксиметил)пиперазинкарбоксилат

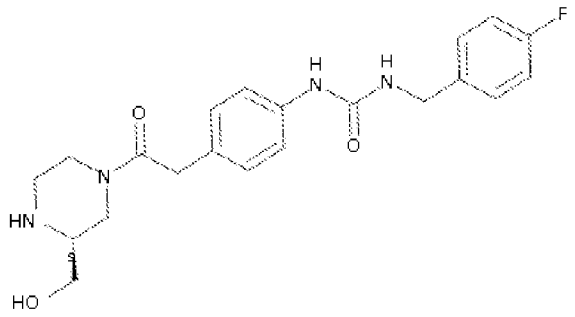
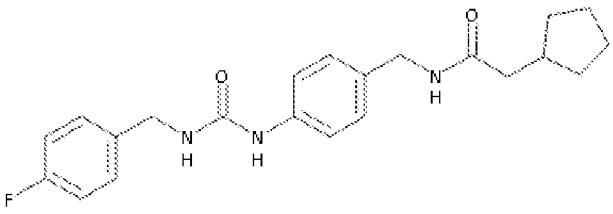
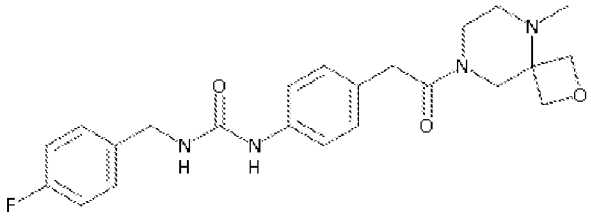
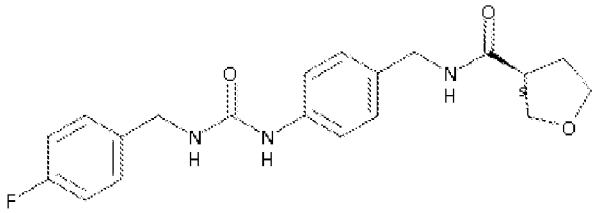
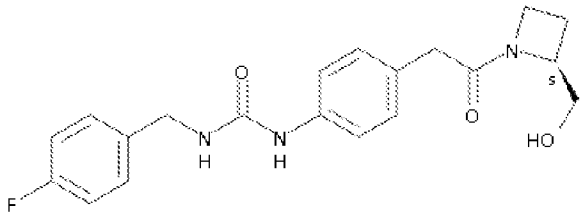
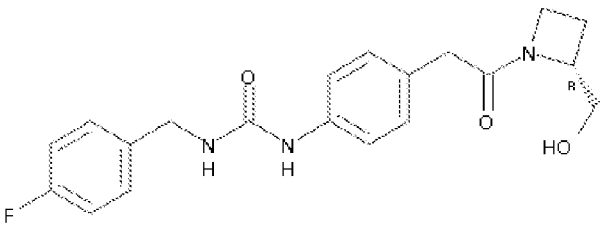
151		N-[(4-фторфенил)метил]({4-[(2-(2-пиридил)пирролидинил)метил]фенил}амино)карбоксамид
152		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-(4-{[(6-метил(3-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид
153		трет-бутил-(2R)-4-{2-[4-({[(4-фторфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2-(гидроксиметил)пиперазинкарбоксилат
154		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-(4-{[(2-метил(4-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид
155		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[(4-пиридилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
156		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[(фенилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид

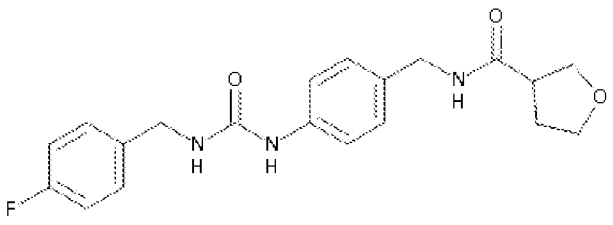
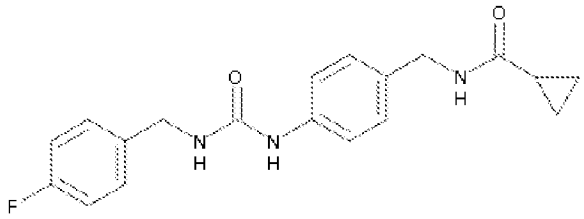
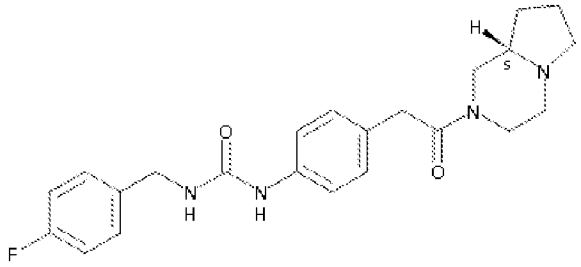
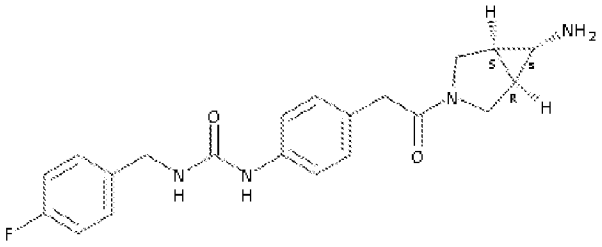
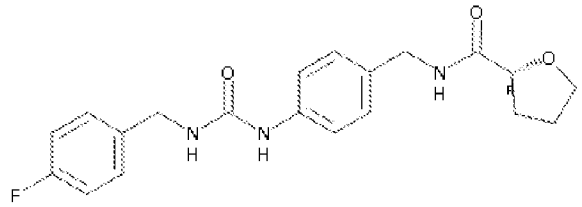
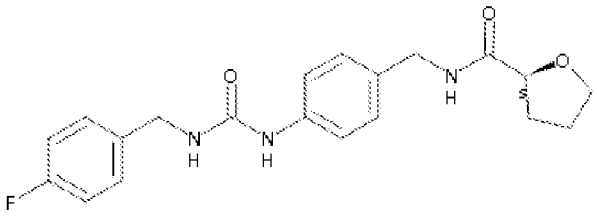
157		N-{4-[2-(3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид
158		N-[4-(2-{(5S,1R)-6-[(трет-бутокси)карбониламино]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил}-2-оксоэтил)фенил]{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид
159		N-(4-{2-[(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид
160		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-[4-({[6-(метилэтил)(3-пиридил)]карбониламино}метил)фенил]карбоксамид
161		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-(4-{[(метилциклопропил)карбониламино]метил}фенил)карбоксамид
162		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[2-(6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}карбоксамид

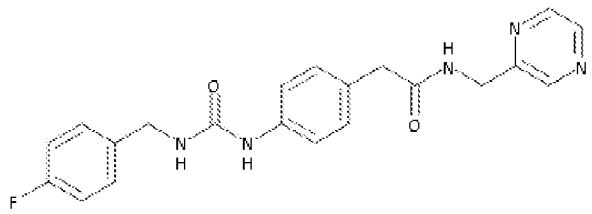
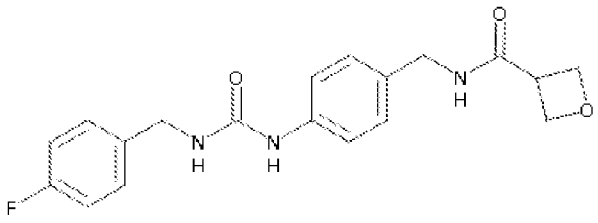
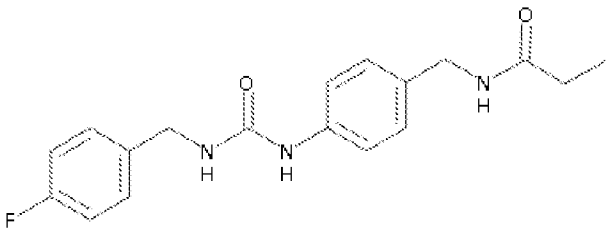
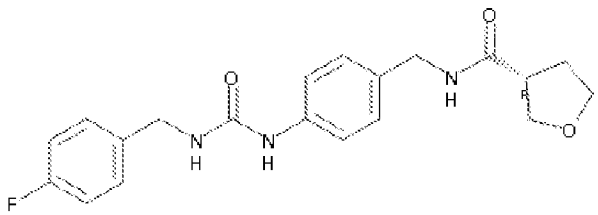
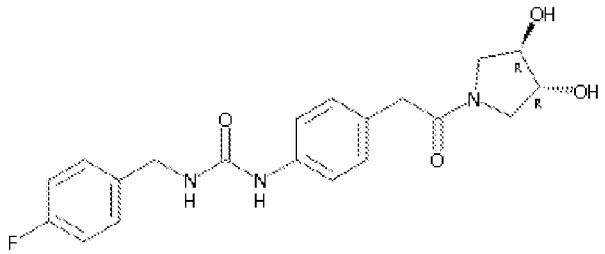
163		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[2-(7-метил-2,7-диазаспиро[3.5]нон-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}карбоксамид
164		N-(4-{2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид
165		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-(4-{[(3-метилоксетан-3-ил)карбониламино]метил}фенил)карбоксамид
166		N-{4-[(циклобутилкарбониламино)метил]фенил}{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид
167		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-(4-{[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазинил]метил}фенил)карбоксамид
168		N-(4-{2-[(3S)-3-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид

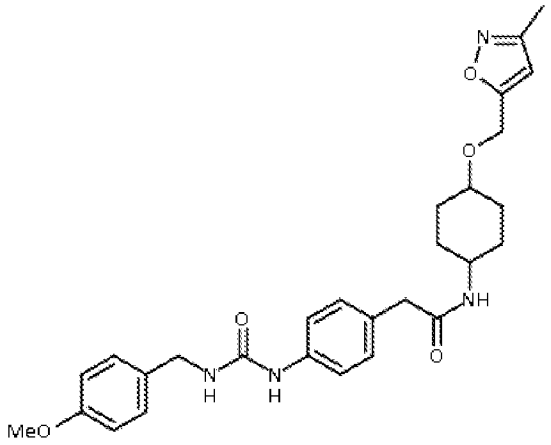
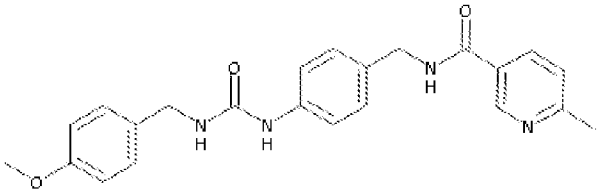
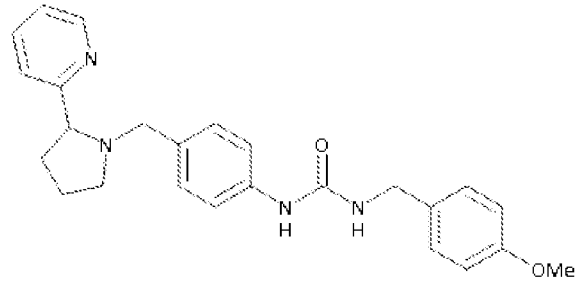
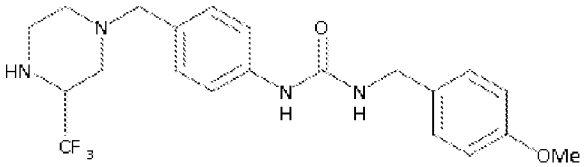
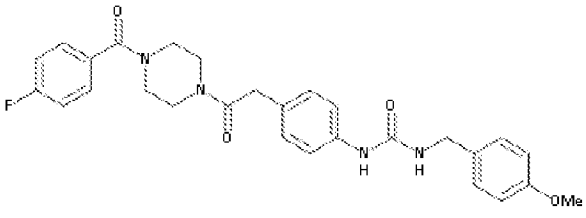
169		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[(2-пиридилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
170		({4-[2-(2,2-диметилазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-фторфенил)метил]карбоксамид
171		[(4-{2-[(5S,1R)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-фторфенил)метил]карбоксамид
172		N-[(4-фторфенил)метил]({4-[2-(1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид
173		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-[4-({[3-(метилэтил)циклобутил]карбониламино}метил)фенил]карбоксамид
174		N-{4-[(циклогексилкарбониламино)метил]фенил}{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид

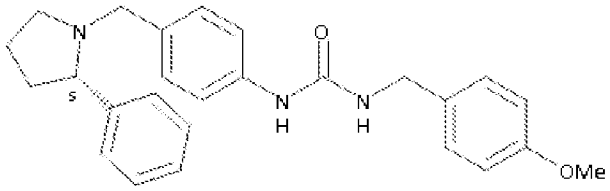
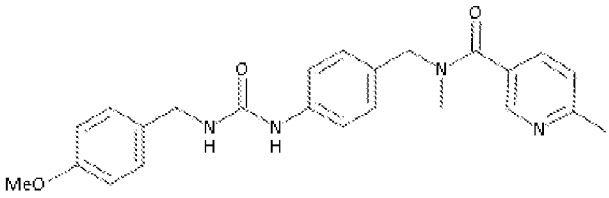
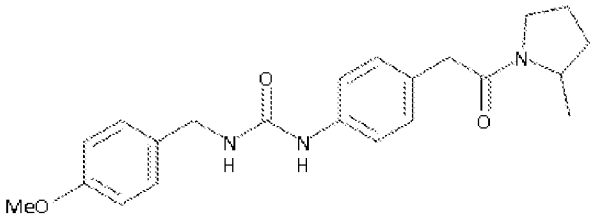
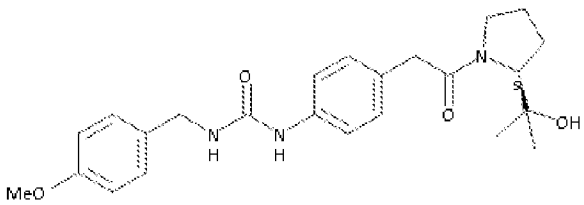
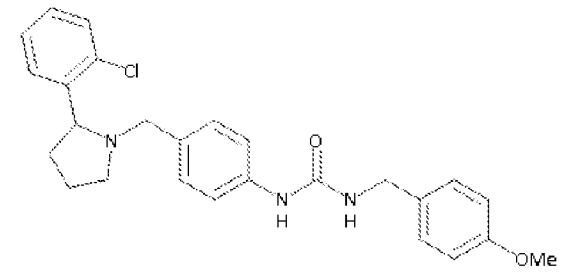
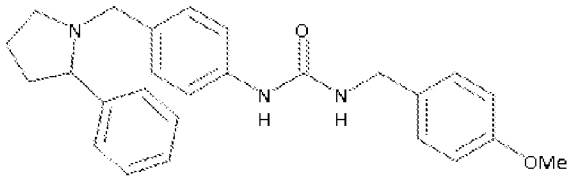
175		N-(4-{2-[(3R)-3-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид
176		N-{4-[(циклопентилкарбониламино)метил]фенил}{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид
177		[(4-{2-[(5S,1R)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-фторфенил)метил]карбоксамид
178		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[2-(2-метил-2,6-диазаспиро[3.4]окт-6-ил)-2-оксоэтил]фенил}карбоксамид
179		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[(2H-3,4,5,6-тетрагидропиран-4-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
180		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[(2H-3,4,5,6-тетрагидропиран-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид

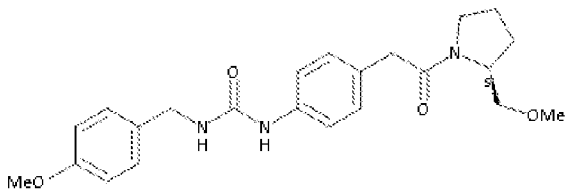
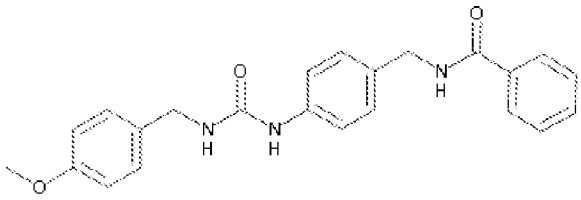
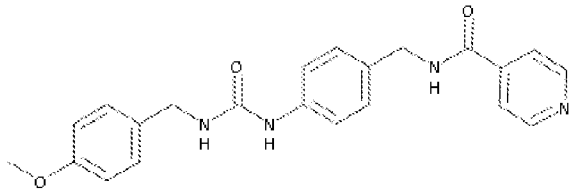
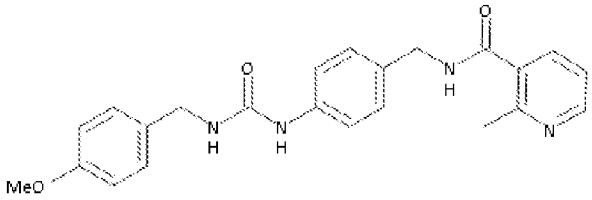
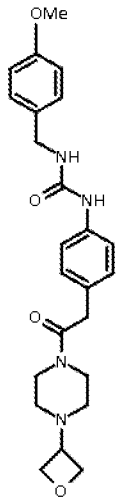
181		N-(4-{2-[(3S)-3-(гидроксиметил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид
182		2-циклопентил-N-{[4-({[(4-фторфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}ацетамид
183		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[2-(9-метил-2-окса-6,9-диазаспиро[3.5]нон-6-ил)-2-оксоэтил]фенил}карбоксамид
184		N-(4-{[((3S)оксолан-3-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид
185		N-(4-{2-[(2S)-2-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид
186		N-(4-{2-[(2R)-2-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид

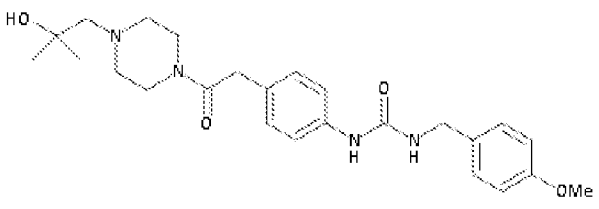
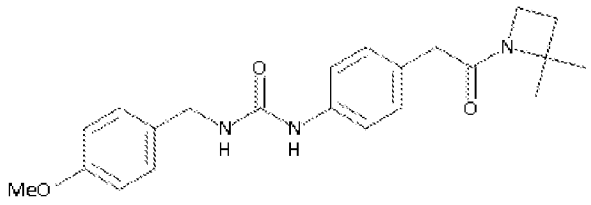
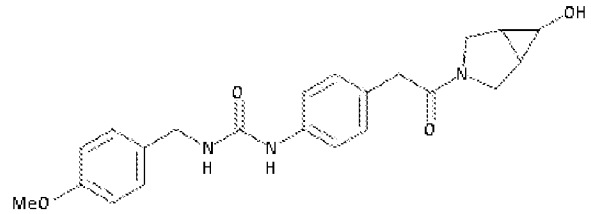
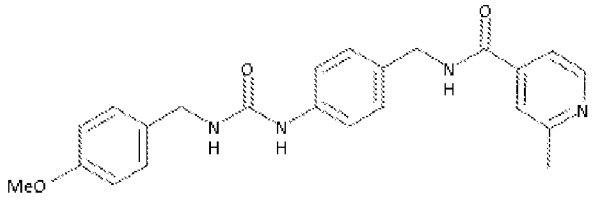
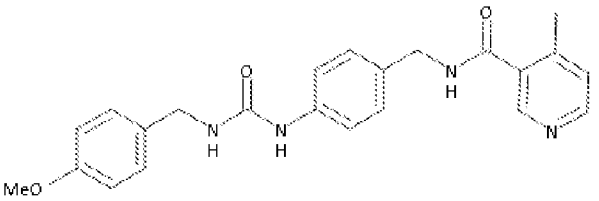
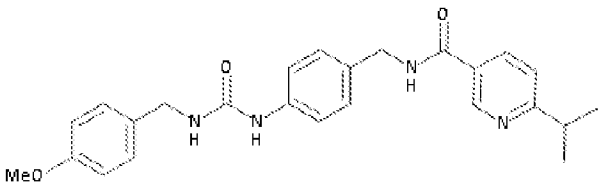
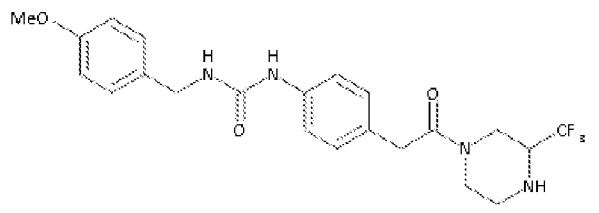
187		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[(оксолан-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
188		N-{4-[(циклопропилкарбониламино)метил]фенил}{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид
189		N-{4-[2-((1S)-3,6-диазабицикло[4.3.0]нон-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид
190		N-{4-[2-((5S,1R)-6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид
191		N-(4-{[((2R)оксолан-2-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид
192		N-(4-{[((2S)оксолан-2-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид

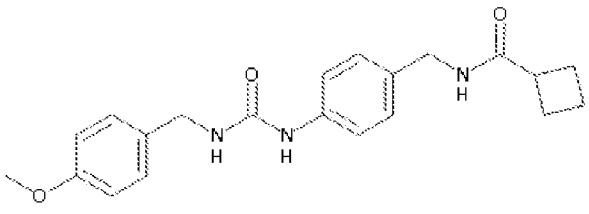
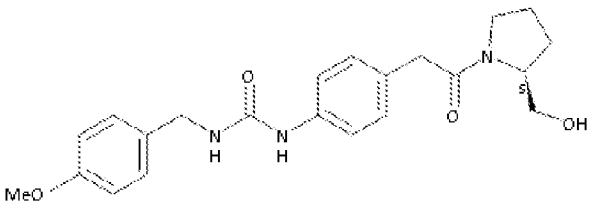
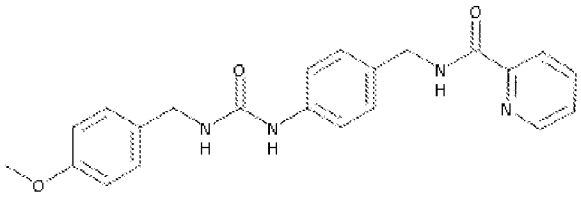
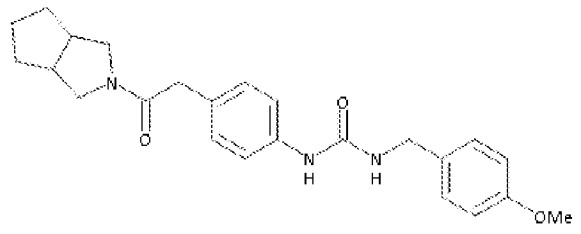
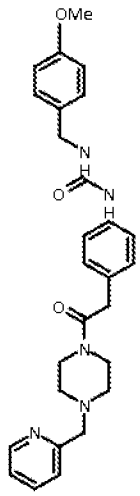
193		2-[4-({N-[(4-фторфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(пиразин-2-илметил)ацетамид
194		{[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[(оксетан-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
195		N-{[4-({[(4-фторфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}пропанамид
196		N-(4-{[((3R)оксолан-3-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид
197		N-{4-[2-((3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид

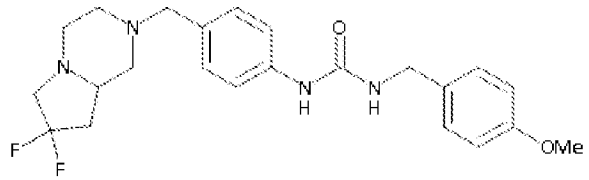
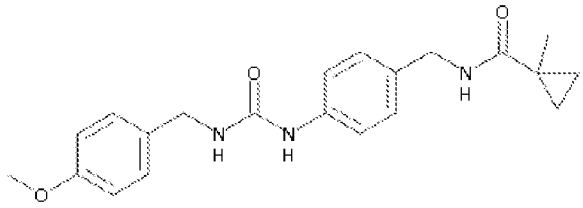
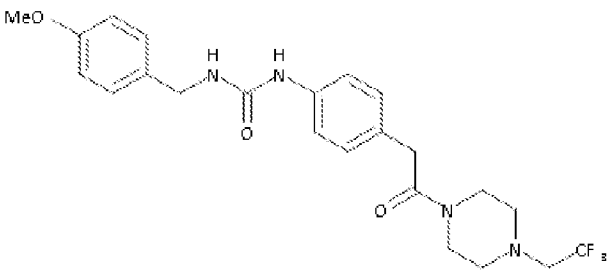
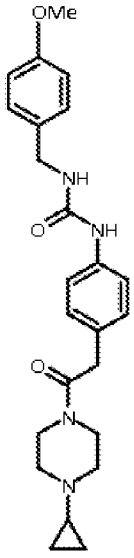
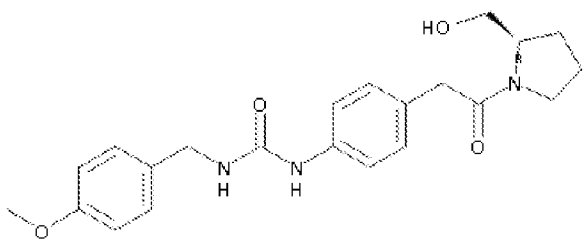
198		2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-{4-[(3-метилизоксазол-5-ил)метокси]циклогексил}ацетамид
199		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[(6-метил(3-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид
200		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(2-(2-пиридил)пирролидинил)метил]фенил}карбоксамид
201		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[3-(трифторметил)пиперазинил]метил}фенил)карбоксамид
202		{[4-(2-{4-[(4-фторфенил)карбонил]пиперазинил}-2-оксоэтил)фенил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид

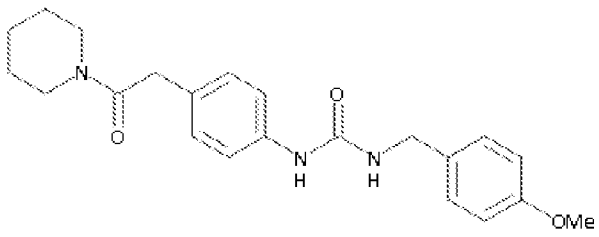
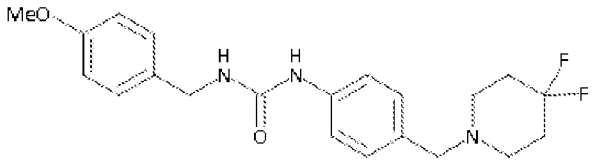
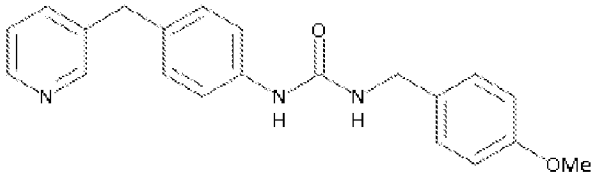
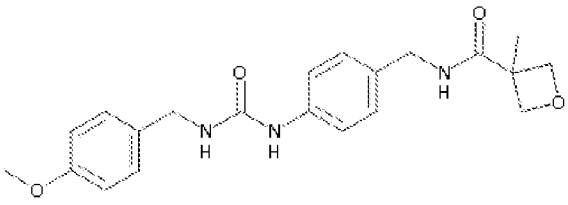
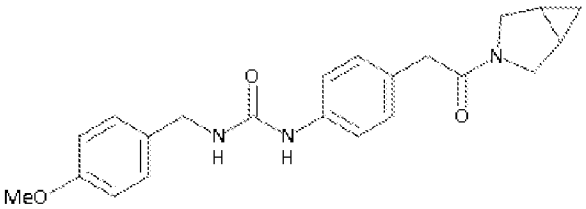
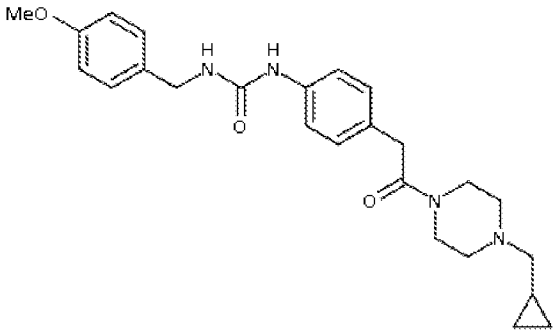
203		N-{4-[((2S)-2-фенилпирролидинил)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
204		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[N-метил(6-метил(3-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид
205		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[2-(2-метилпирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}карбоксамид
206		N-(4-{2-[(2S)-2-(1-гидрокси-изопропил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
207		N-(4-{[2-(2-хлорфенил)пирролидинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
208		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(2-фенилпирролидинил)метил]фенил}карбоксамид

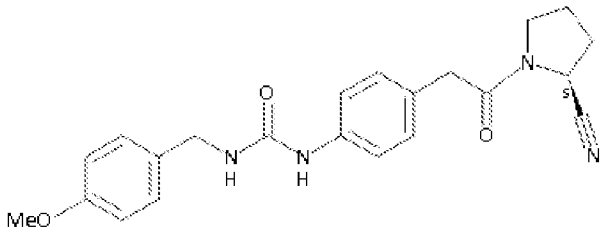
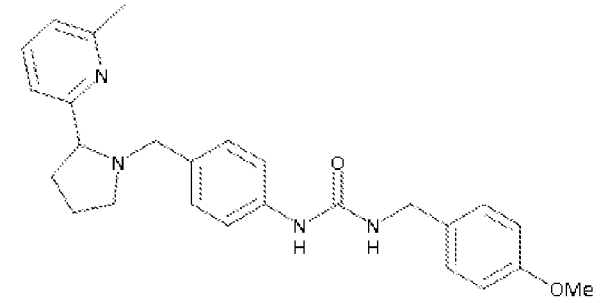
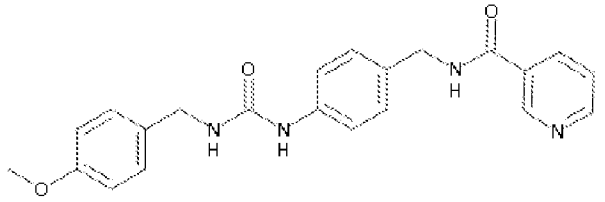
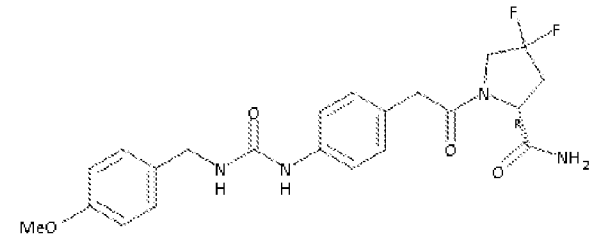
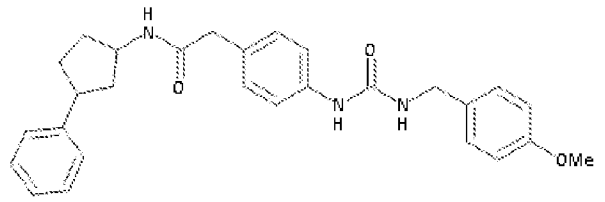
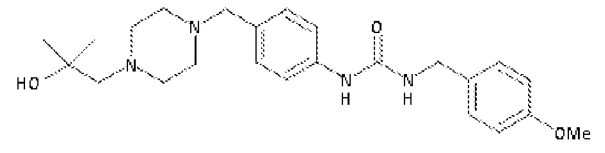
209		N-(4-{2-[(2S)-2-(метоксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
210		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(фенилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
211		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(4-пиридилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
212		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[(2-метил(3-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид
213		N-[(4-метоксифенил)метил]({4-[2-(4-оксетан-3-илпиперазинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид

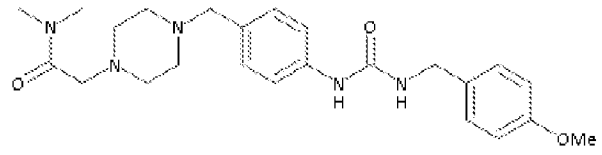
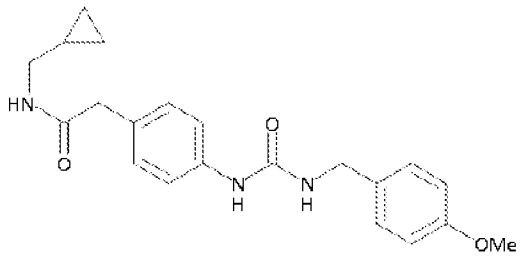
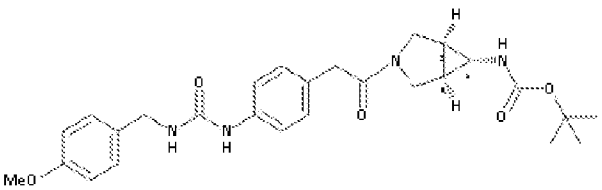
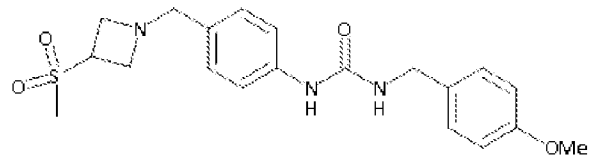
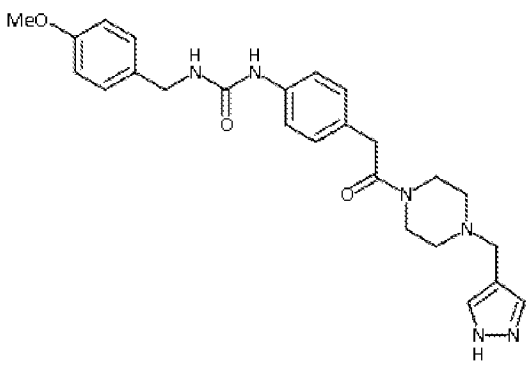
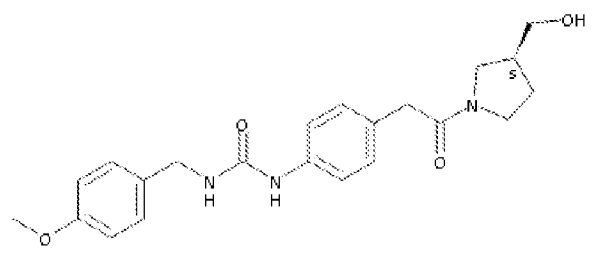
214		N-(4-{2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
215		({4-[2-(2,2-диметилазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
216		({4-[2-(6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
217		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[(2-метил(4-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид
218		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[(4-метил(3-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид
219		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-[4-({[6-(метилэтил)(3-пиридил)]карбониламино}метил)фенил]карбоксамид
220		N-[(4-метоксифенил)метил][(4-{2-оксо-2-[3-(трифторметил)пиперазинил]этил}фенил)амино]карбоксамид

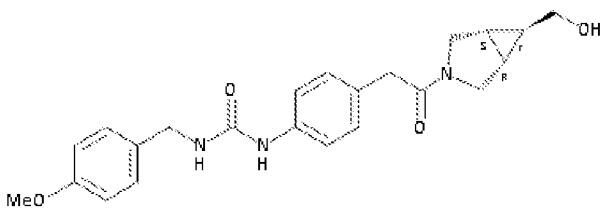
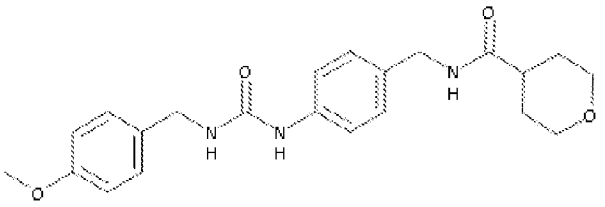
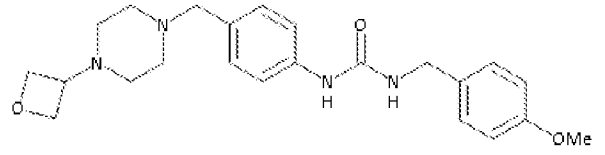
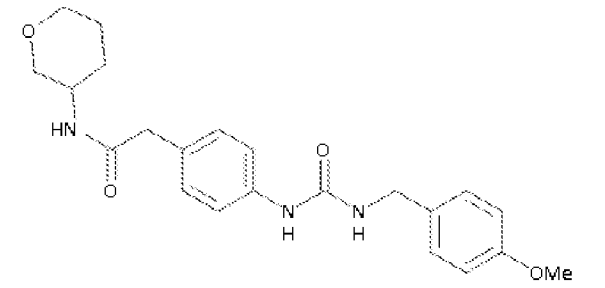
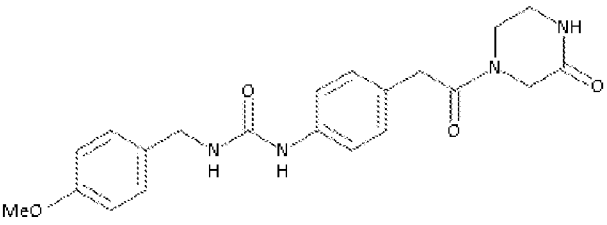
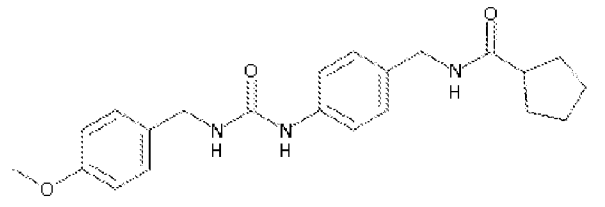
221		N-{4-[(циклобутилкарбониламино)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
222		N-(4-{2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
223		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(2-пиридилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
224		({4-[2-(3-азабицикло[3.3.0]окт-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
225		N-[(4-метоксифенил)метил][(4-{2-оксо-2-[4-(2-пиридилметил)пиперазинил]этил}фенил)амино]карбоксамид

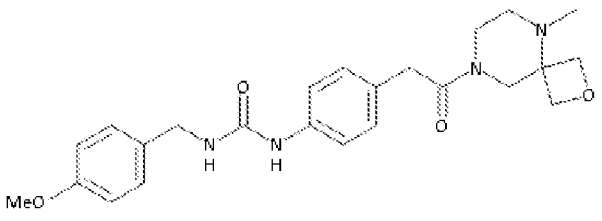
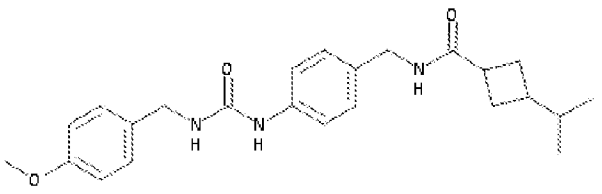
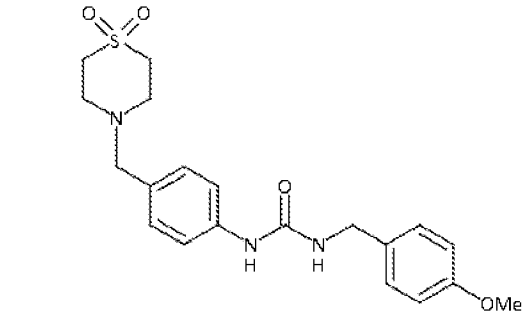
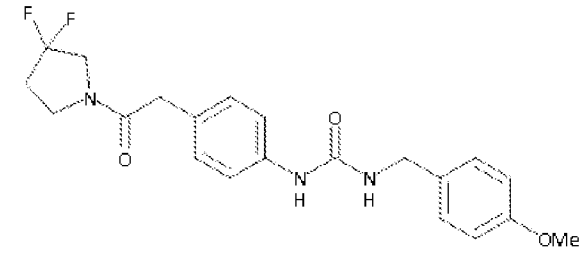
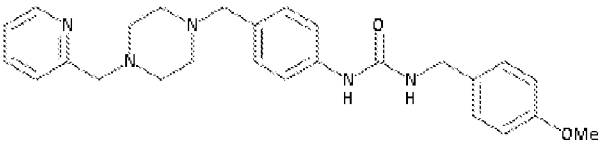
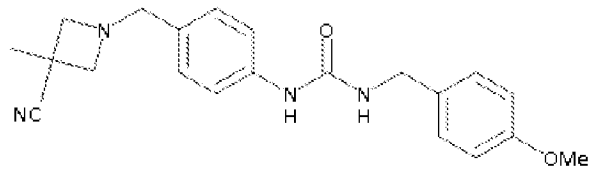
226		N-{4-[(8,8-дифтор-3,6-диазабицикло[4.3.0]нон-3-ил)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
227		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[(метилциклопропил)карбониламино]метил}фенил)карбоксамид
228		N-[(4-метоксифенил)метил][(4-{2-оксо-2-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазинил]этил}фенил)амино]карбоксамид
229		({4-[2-(4-циклопропилпиперазинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
230		[(4-{2-[(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид

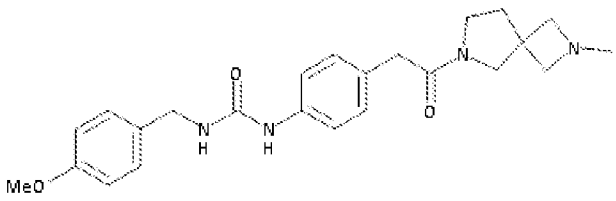
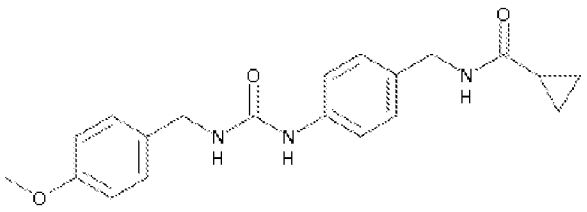
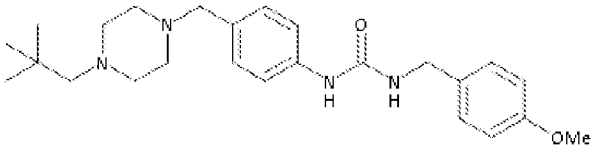
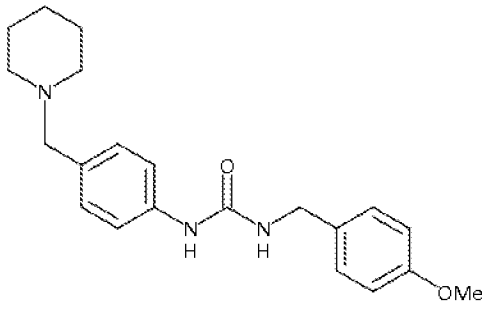
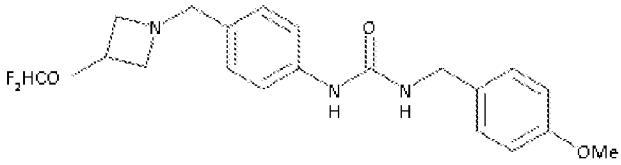
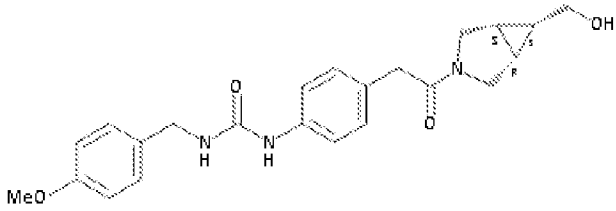
231		N-[(4-метоксифенил)метил]{[4-(2-оксо-2-пиперидилэтил)фенил]амино}карбоксамид
232		({4-[(4,4-дифторпиперидил)метил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
233		N-[(4-метоксифенил)метил]{[4-(3-пиридилметил)фенил]амино}карбоксамид
234		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[(3-метилоксетан-3-ил)карбониламино]метил}фенил)карбоксамид
235		({4-[2-(3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
236		[(4-{2-[4-(циклопропилметил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид

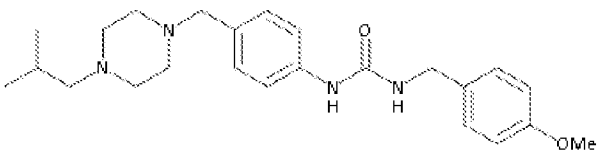
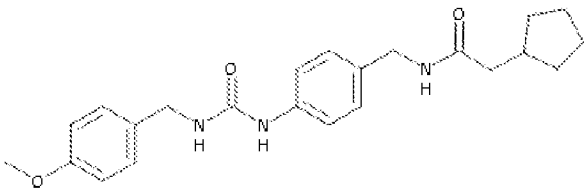
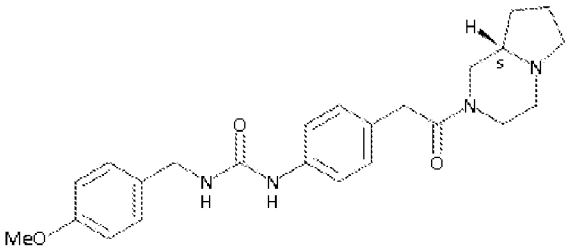
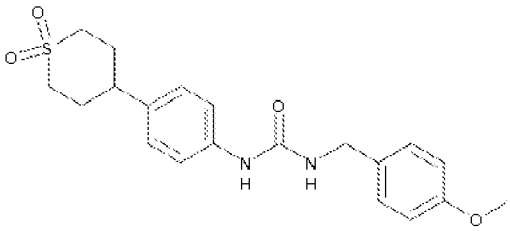
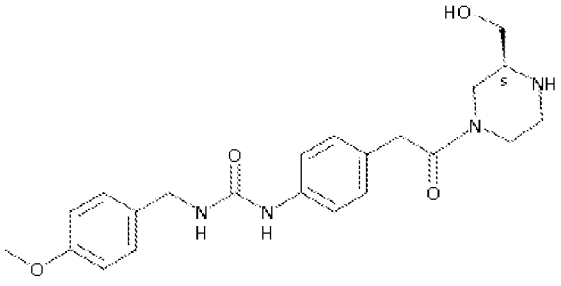
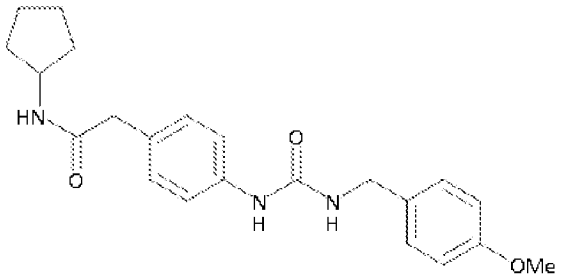
237		N-{4-[2-((2S)-2-цианопирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
238		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[2-(6-метил(2-пиридил))пирролидинил]метил}фенил)карбоксамид
239		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(3-пиридилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
240		(2R)-4,4-дифтор-1-{2-[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}пирролидин-2-карбоксамид
241		2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(3-фенилциклопентил)ацетамид
242		N-(4-{[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид

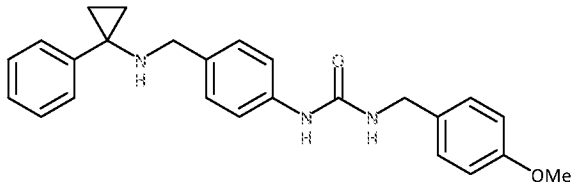
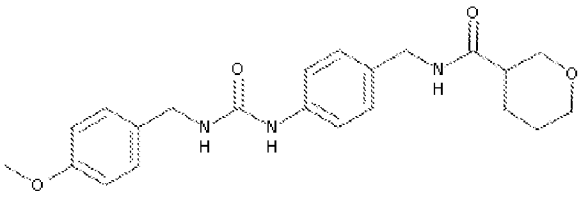
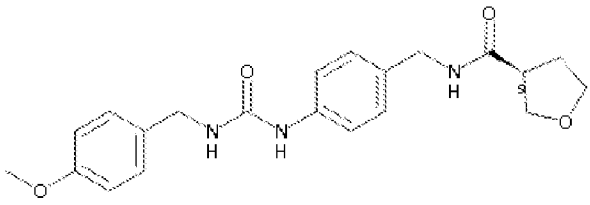
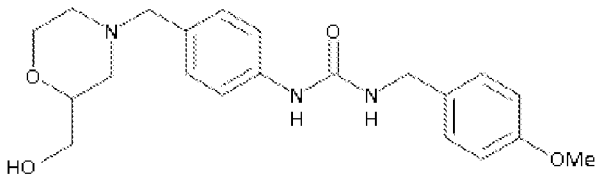
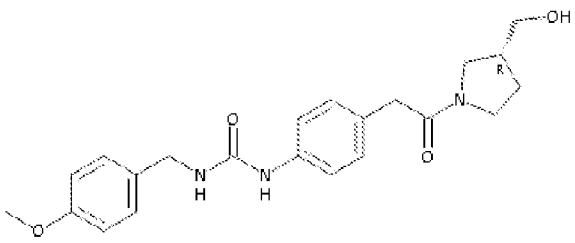
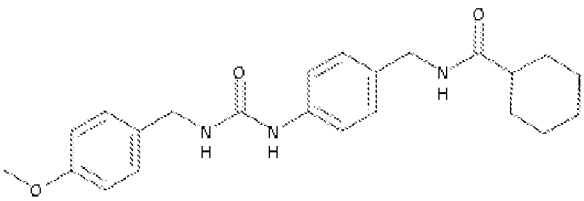
243		2-(4-{[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}пиперазинил)-N,N-диметилацетамид
244		N-(циклопропилметил)-2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетамид
245		{[4-(2-{(5S,1R)-6-[(трет-бутокси)карбониламино]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил}-2-оксоэтил)фенил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
246		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[3-(метилсульфонил)азетидинил]метил}фенил)карбоксамид
247		N-[(4-метоксифенил)метил][(4-{2-оксо-2-[4-(пиразол-4-илметил)пиперазинил]этил}фенил)амино]карбоксамид
248		[(4-{2-[(3S)-3-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид

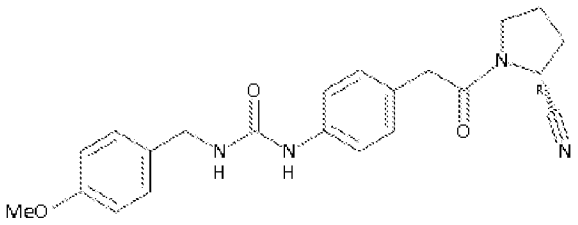
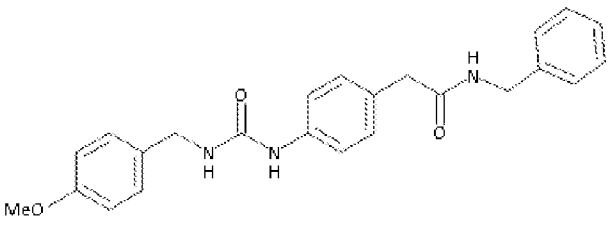
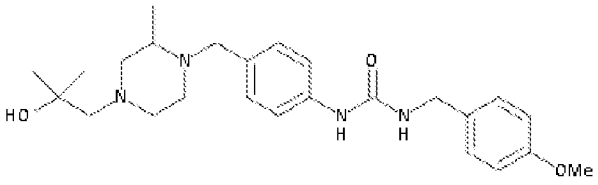
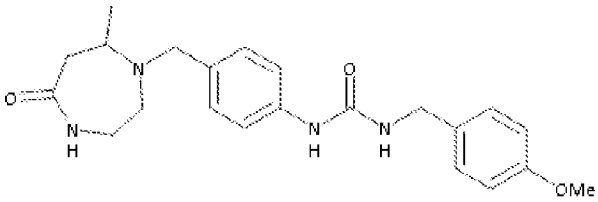
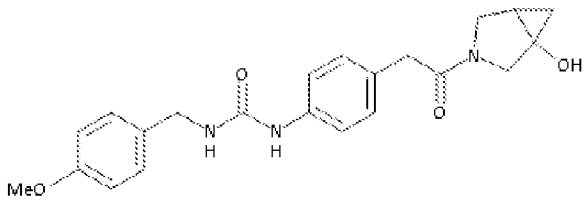
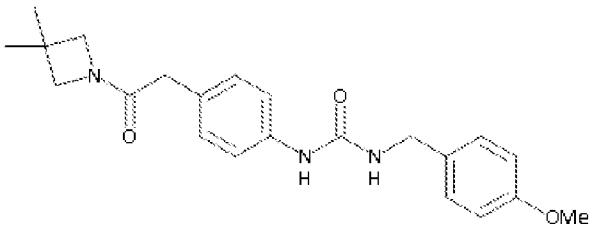
249		[(4-{2-[(5S,1R)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
250		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(2H-3,4,5,6-тетрагидропиран-4-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
251		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(4-оксетан-3-илпиперазинил)метил]фенил}карбоксамид
252		N-(2H-3,4,5,6-тетрагидропиран-3-ил)-2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетамид
253		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[2-оксо-2-(3-оксопиперазинил)этил]фенил}карбоксамид
254		N-{4-[(циклопентилкарбониламино)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид

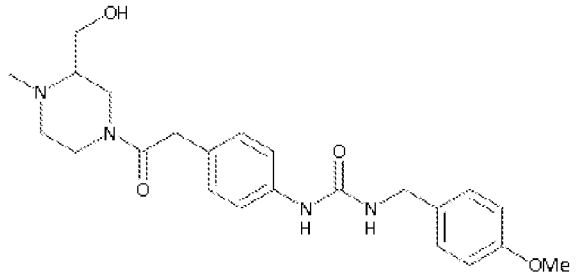
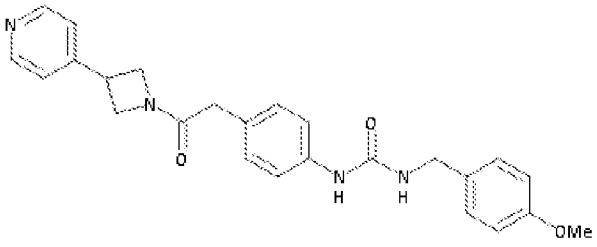
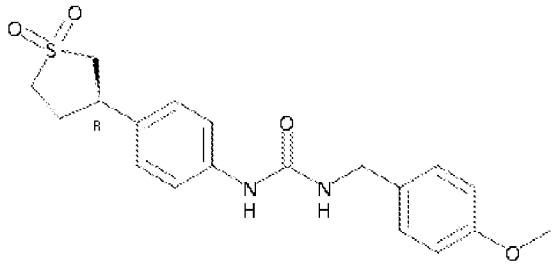
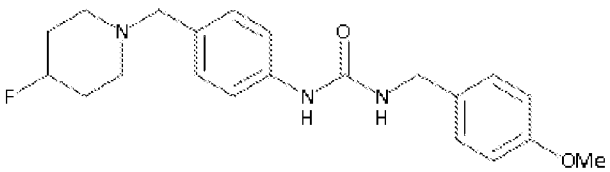
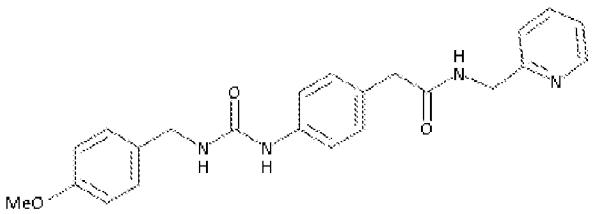
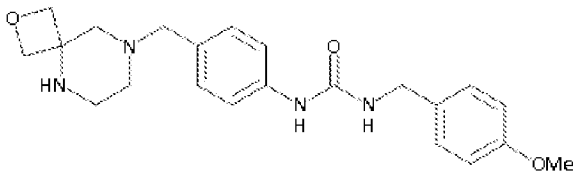
255		N-[(4-метоксифенил)метил]({4-[2-(9-метил-2-окса-6,9-диазаспиро[3.5]нон-6-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид
256		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-[4-({[3-(метилэтил)циклобутил]карбониламино}метил)фенил]карбоксамид
257		({4-[(1,1-диоксо(1,4-тиазапергидроин-4-ил))метил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
258		({4-[2-(3,3-дифторпирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
259		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[4-(2-пиридилметил)пиперазинил]метил}фенил)карбоксамид
260		N-{4-[(3-циано-3-метилазетидинил)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид

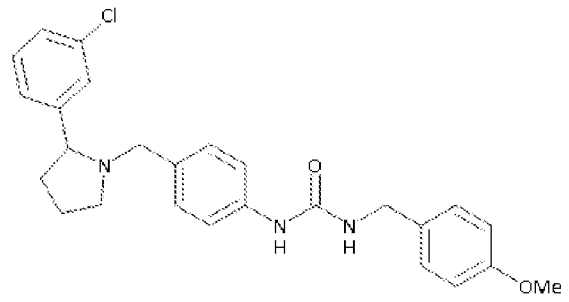
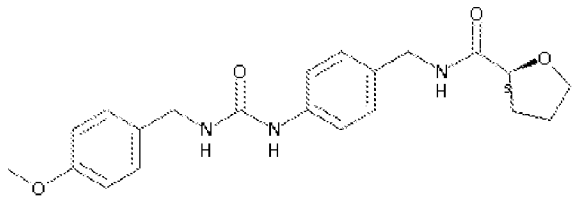
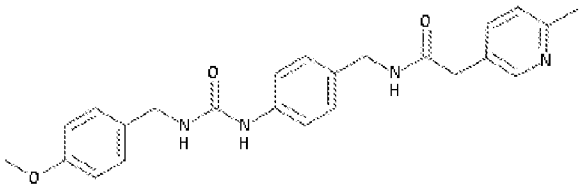
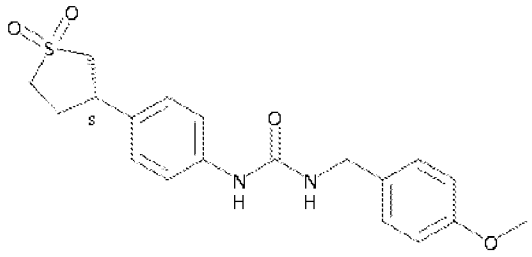
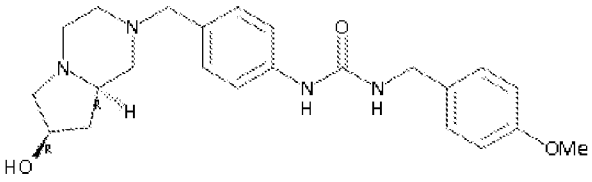
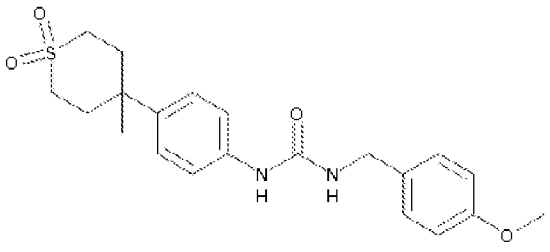
261		N-[(4-метоксифенил)метил]({4-[2-(2-метил-2,6-диазаспиро[3.4]окт-6-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид
262		N-{4-[(циклопропилкарбониламино)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
263		N-(4-{[4-(2,2-диметилпропил)пиперазинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
264		N-[(4-метоксифенил)метил]{[4-(пиперидилметил)фенил]амино}карбоксамид
265		N-(4-{[3-(дифторметокси)азетидинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
266		[(4-{2-[(5S,1R)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид

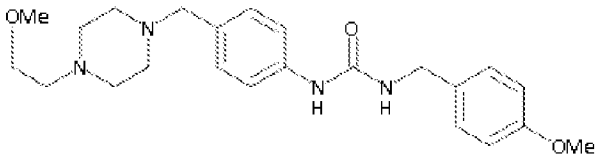
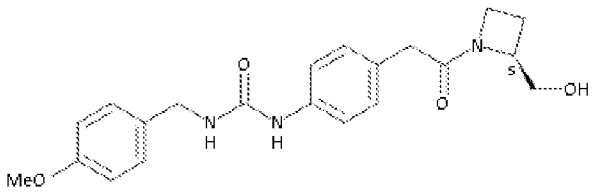
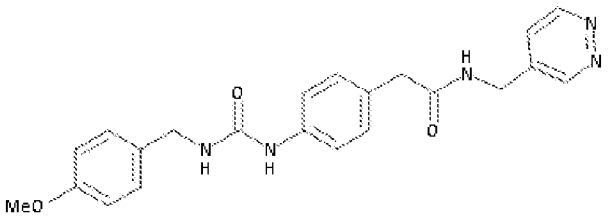
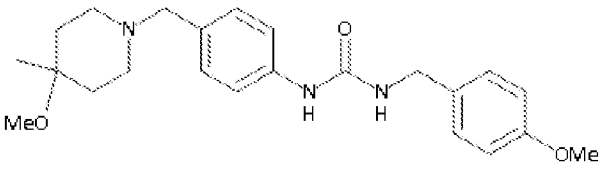
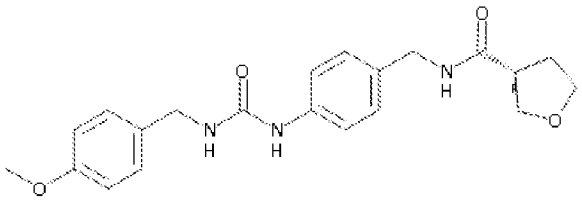
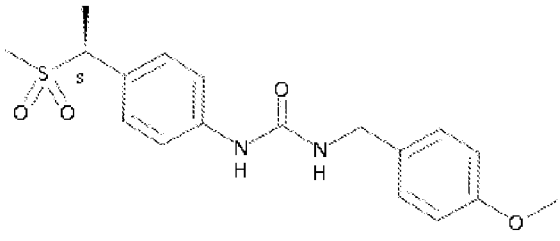
267		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[4-(2-метилпропил)пиперазинил]метил}фенил)карбоксамид
268		2-циклопентил-N-{[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}ацетамид
269		({4-[2-((1S)-3,6-диазабицикло[4.3.0]нон-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
270		{[4-(1,1-диоксатиан-4-ил)фенил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
271		[(4-{2-[(3S)-3-(гидроксиметил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
272		N-циклопентил-2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетамид

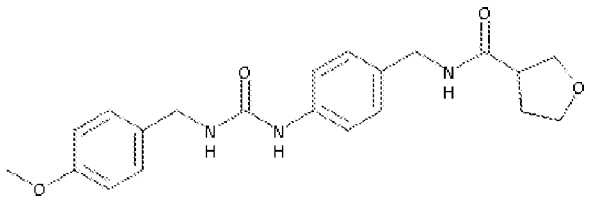
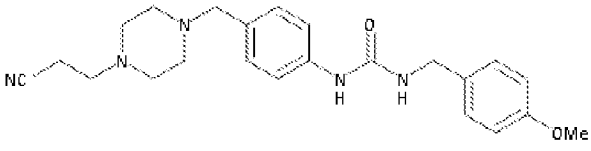
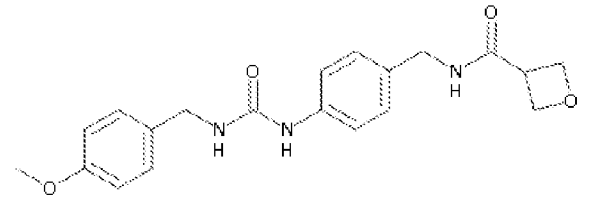
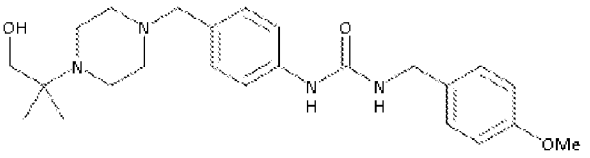
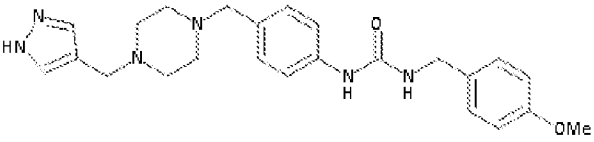
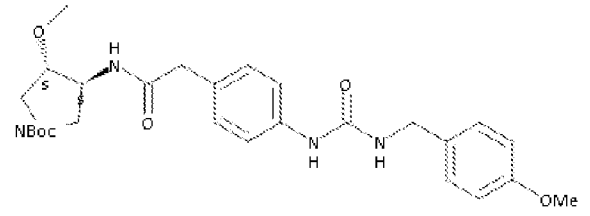
273		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[(фенилциклопропил)амино]метил}фенил)карбоксамид
274		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(2H-3,4,5,6-тетрагидропиран-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
275		N-(4-{[((3S)оксолан-3-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
276		N-(4-{[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
277		[(4-{2-[(3R)-3-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
278		N-{4-[(циклогексилкарбониламино)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид

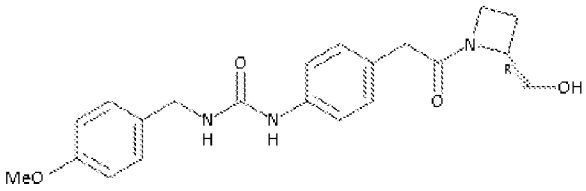
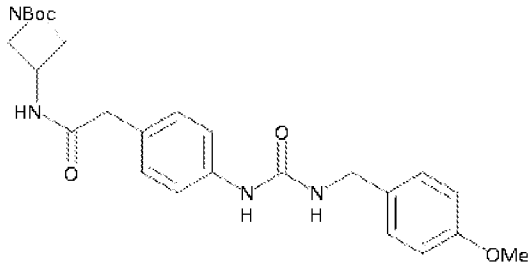
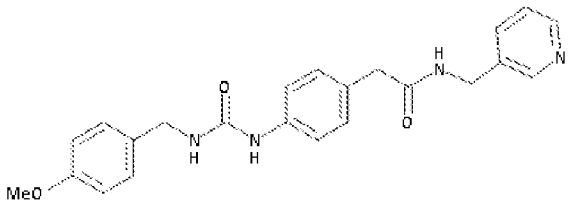
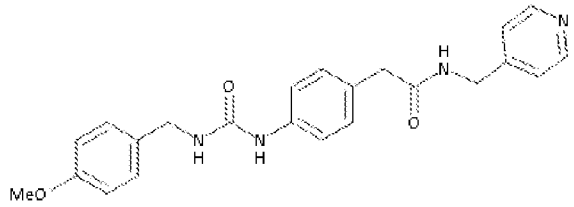
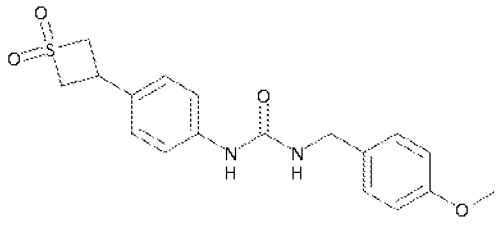
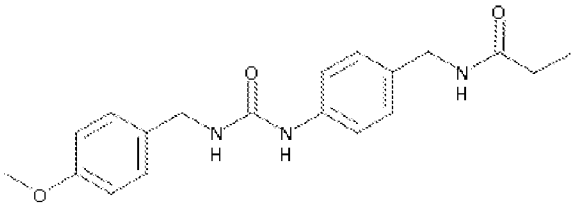
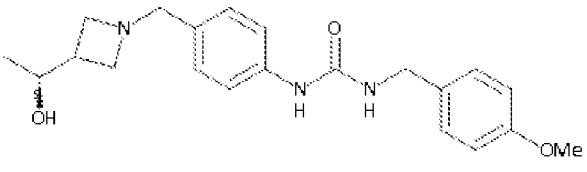
279		N-{4-[2-((2R)-2-цианопирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
280		2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-бензилацетамид
281		N-(4-{[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-метилпиперазинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
282		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(7-метил-5-оксо(1,4-диазапергидроэпинил))метил]фенил}карбоксамид
283		({4-[2-(1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
284		({4-[2-(3,3-диметилазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид

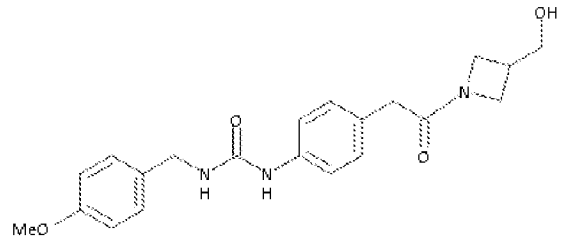
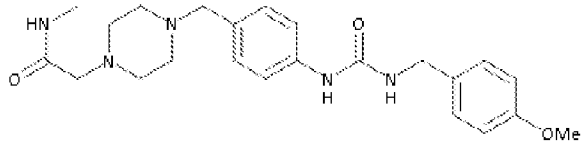
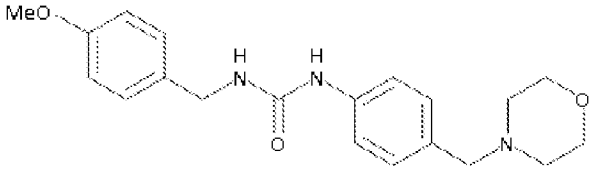
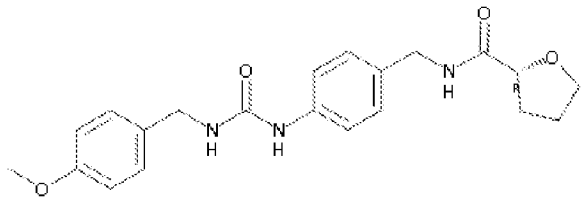
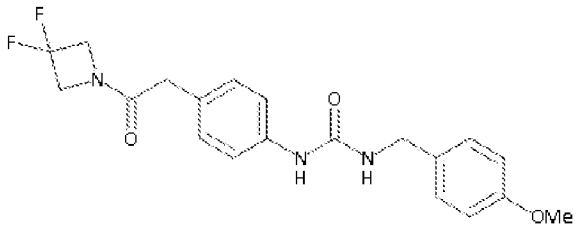
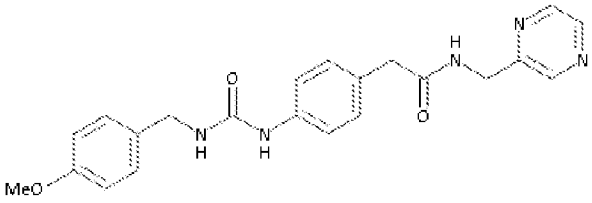
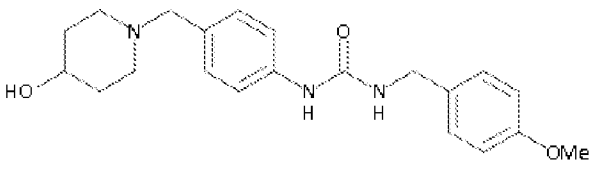
285		N-(4-{2-[3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
286		N-[(4-метоксифенил)метил]({4-[2-оксо-2-(3-(4-пиридил)азетидинил)этил]фенил}амино)карбоксамид
287		{[4-((3R)-1,1-диоксотиолан-3-ил)фенил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
288		N-{4-[(4-фторпиперидил)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
289		2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(2-пиридилметил)ацетамид
290		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(2-окса-6,9-диазаспиро[3.5]нон-6-ил)метил]фенил}карбоксамид

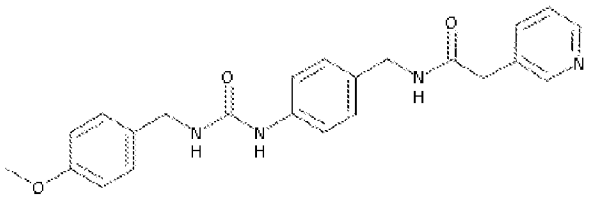
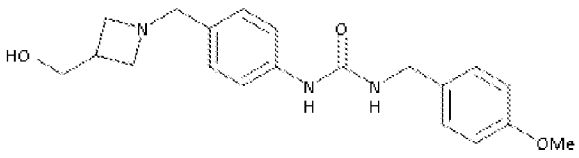
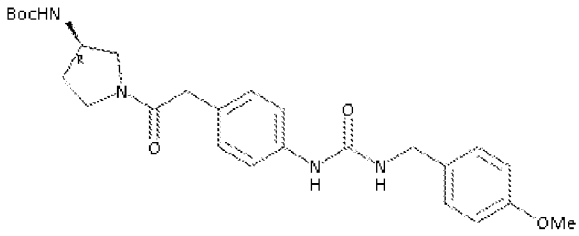
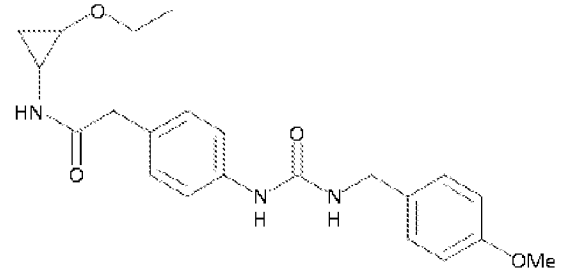
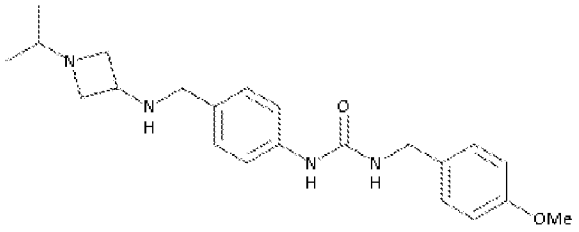
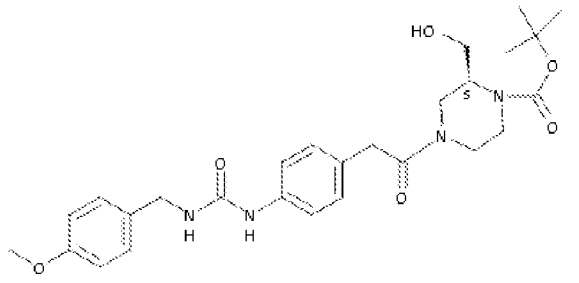
291		N-(4-{[2-(3-хлорфенил)пирролидинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
292		N-(4-{[((2S)оксолан-2-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
293		N-{[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}-2-(6-метил(3-пиридил))ацетамид
294		{[4-((3S)-1,1-диоксотиолан-3-ил)фенил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
295		N-{4-[((1R,8R)-8-гидрокси-3,6-диазабицикло[4.3.0]нон-3-ил)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
296		N-[(4-метоксифенил)метил]{[4-(4-метил-1,1-диоксатиан-4-ил)фенил]амино}карбоксамид

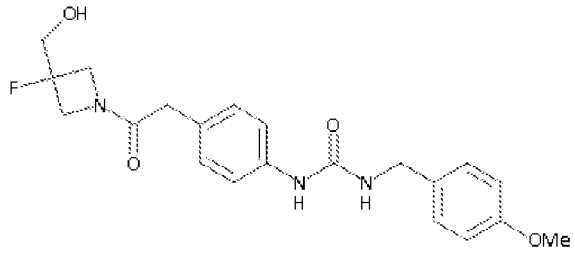
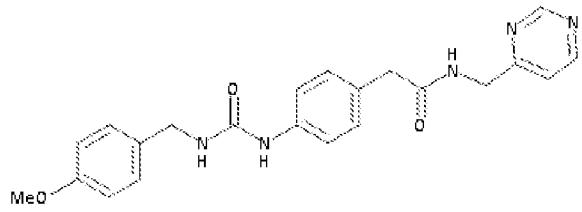
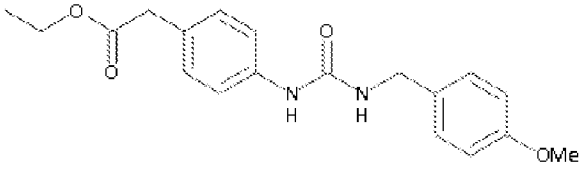
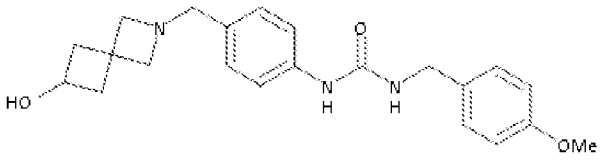
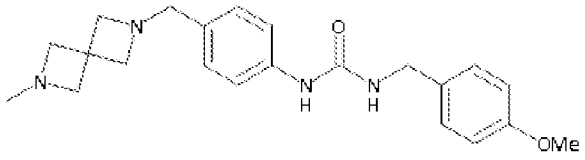
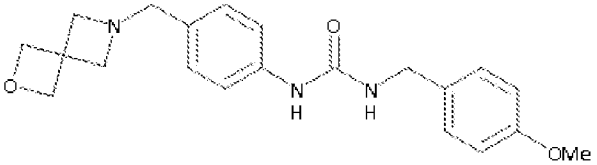
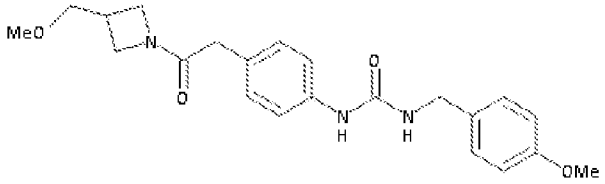
297		N-(4-{[4-(2-метоксиэтил)пиперазинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
298		[(4-{2-[(2S)-2-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
299		2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(пиридазин-4-илметил)ацетамид
300		N-{4-[(4-метокси-4-метилпиперидил)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
301		N-(4-{[((3R)оксолан-3-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
302		N-{4-[(1S)-1-(метилсульфонил)этил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид

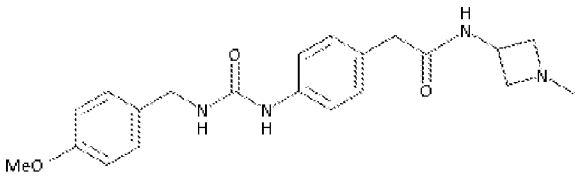
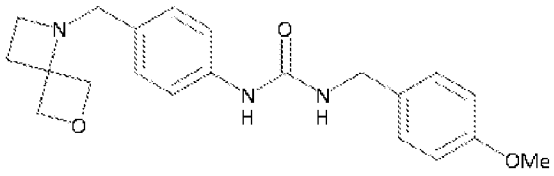
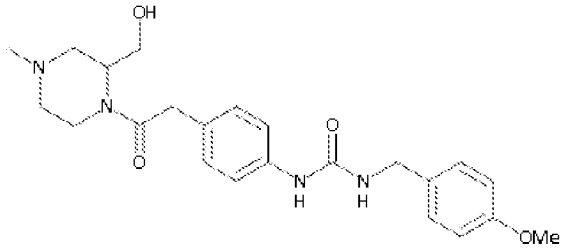
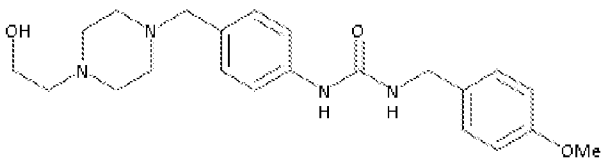
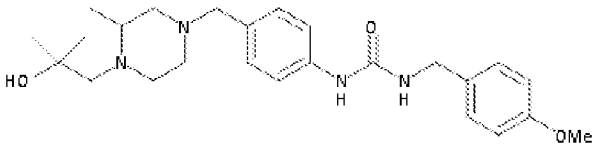
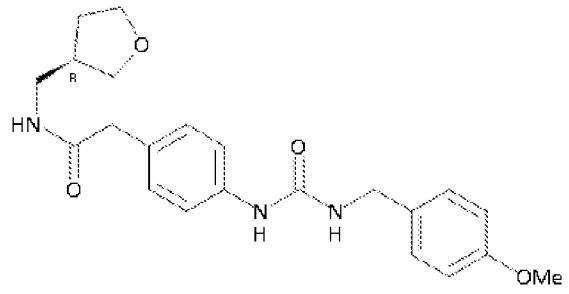
303		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(оксолан-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
304		N-(4-{[4-(2-цианоэтил)пиперазинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
305		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(оксетан-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид
306		N-(4-{[4-(2-гидрокси-трет-бутил)пиперазинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
307		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[4-(пиразол-4-илметил)пиперазинил]метил}фенил)карбоксамид
308		трет-бутил-(3S,4S)-3-метокси-4-{2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетиламино}пирролидинкарбоксилат

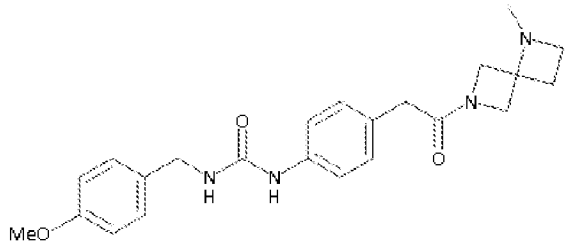
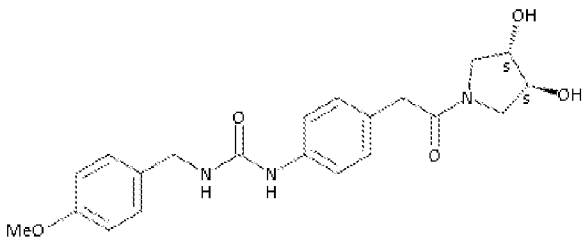
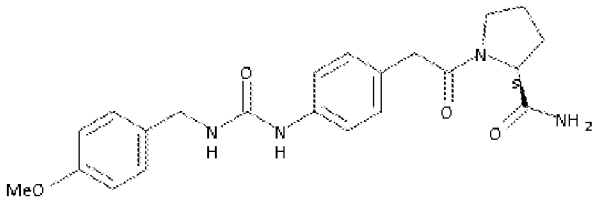
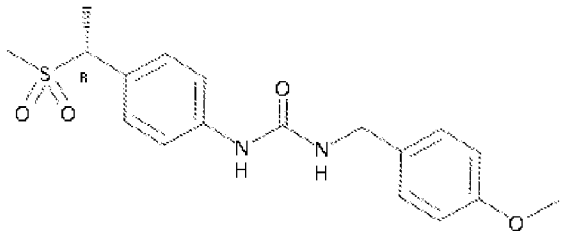
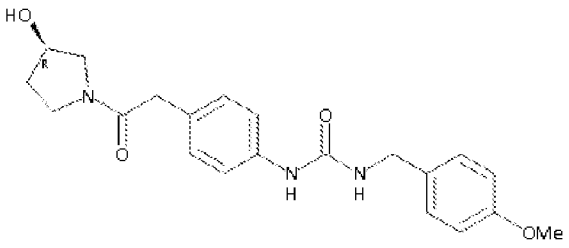
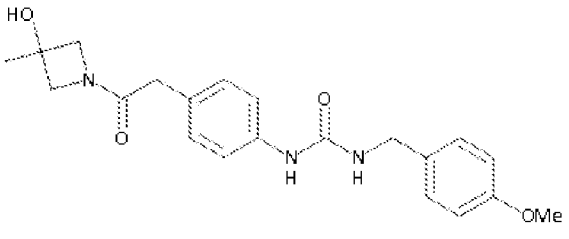
309		[(4-{2-[(2R)-2-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
310		трет-бутил-3-{2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетиламино}азетидинкарбоксилат
311		2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(3-пиридилметил)ацетамид
312		2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(4-пиридилметил)ацетамид
313		{[4-(1,1-диоксотиетан-3-ил)фенил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
314		N-{[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}пропанамид
315		N-(4-{[3-((1S)-1-гидроксиэтил)азетидинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид

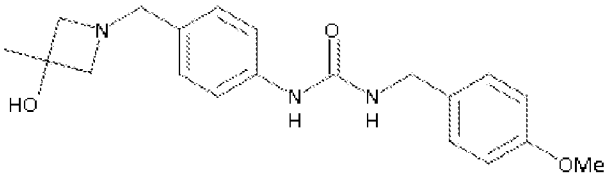
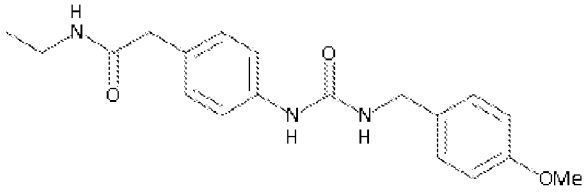
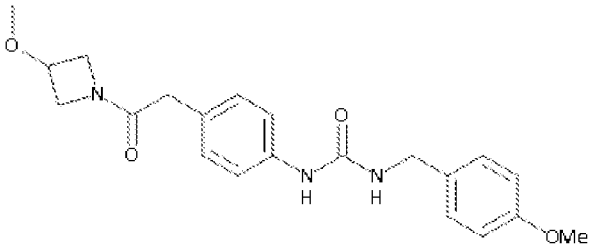
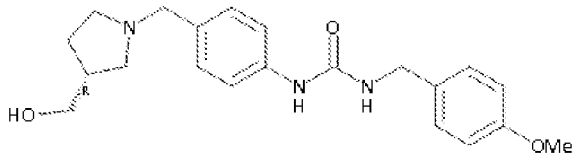
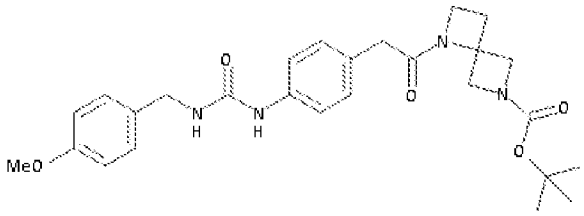
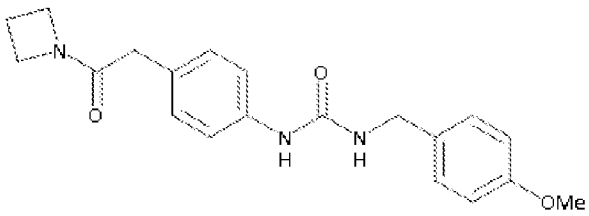
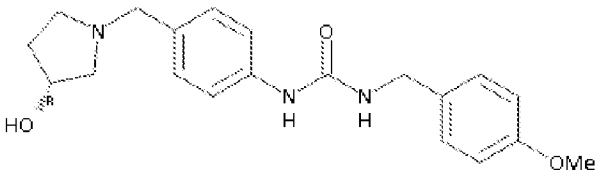
316		N-(4-{2-[3-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
317		2-(4-{[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}пиперазинил)-N-метилацетамид
318		N-[(4-метоксифенил)метил]{[4-(морфолин-4-илметил)фенил]амино}карбоксамид
319		N-(4-{[((2R)оксолан-2-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
320		({4-[2-(3,3-дифторазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
321		2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(пиразин-2-илметил)ацетамид
322		N-{4-[(4-гидроксипиперидил)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид

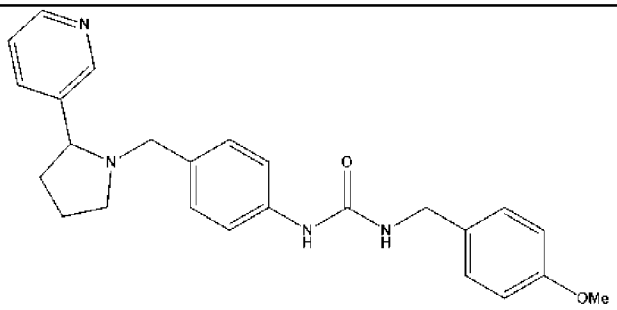
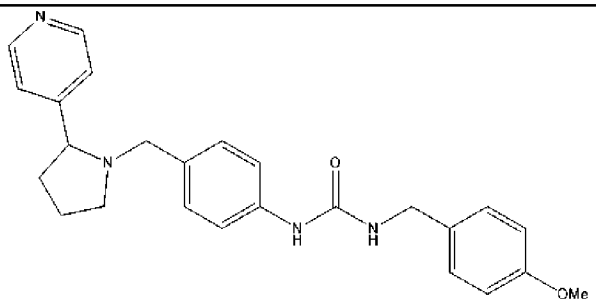
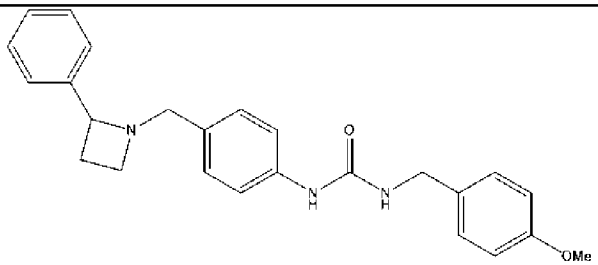
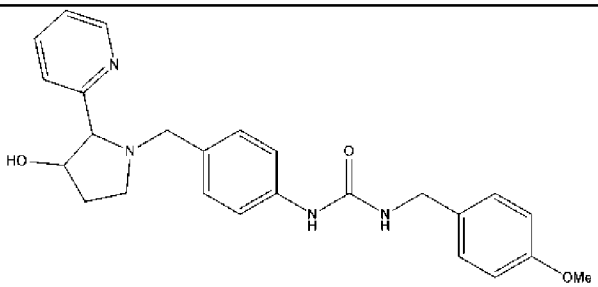
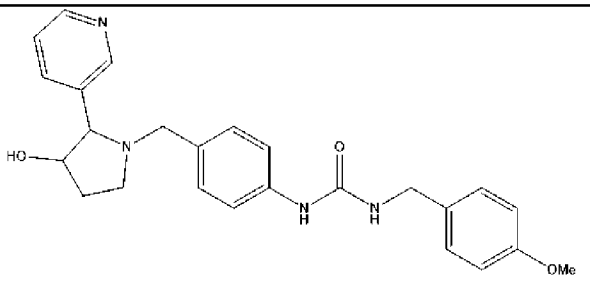
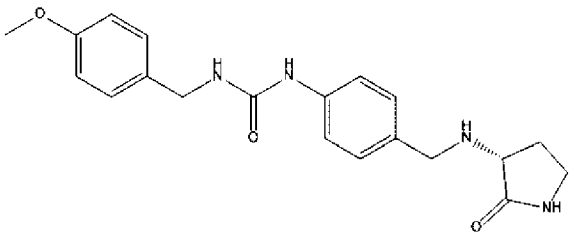
323		N-{[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}-2-(3-пиридил)ацетамид
324		N-(4-{[3-(гидроксиметил)азетидинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
325		{[4-(2-{(3R)-3-[(трет-бутокси)карбониламино]пирролидинил}-2-оксоэтил)фенил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
326		N-(2-этоксициклопропил)-2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетамид
327		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-[4-({[1-(метилэтил)азетидин-3-ил]амино}метил)фенил]карбоксамид
328		трет-бутил-(2S)-2-(гидроксиметил)-4-{2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетил}пиперазинкарбоксилат

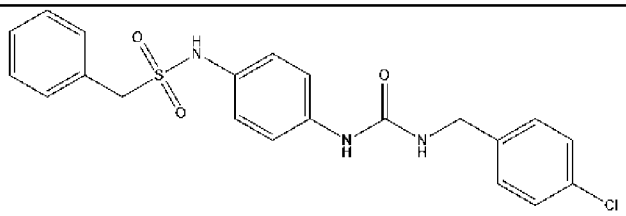
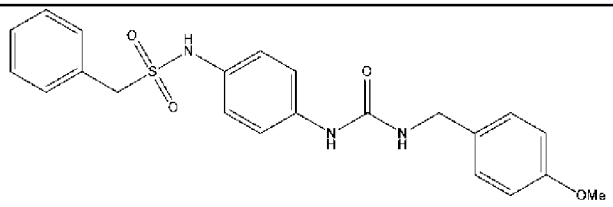
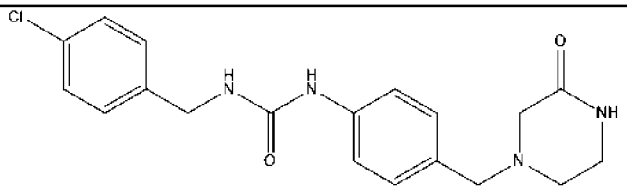
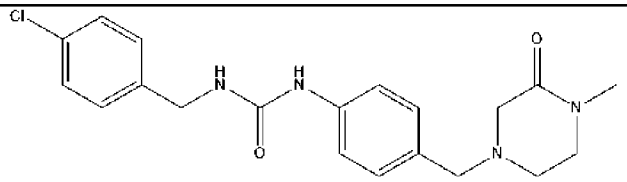
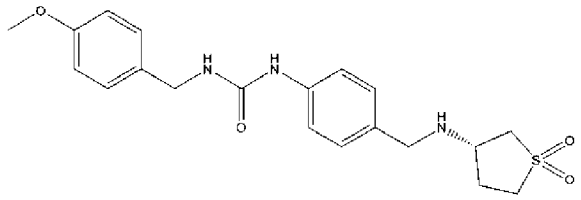
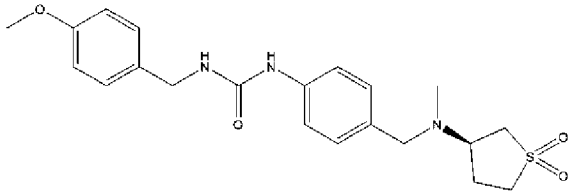
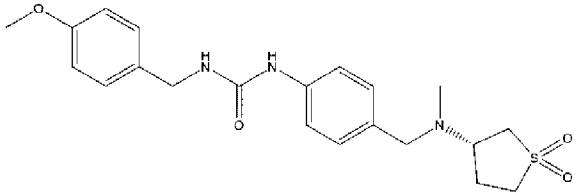
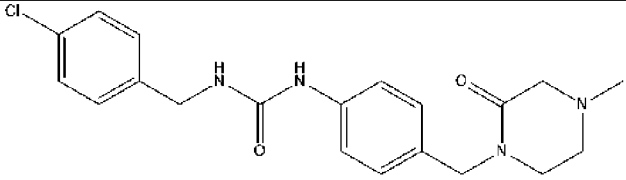
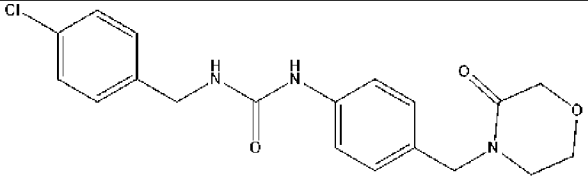
329		[(4-{2-[3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
330		2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(пиримидин-4-илметил)ацетамид
331		этил-2-[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетат
332		N-{4-[(6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гепт-2-ил)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
333		N-{4-[(6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гепт-2-ил)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
334		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(6-окса-2-азаспиро[3.3]гепт-2-ил)метил]фенил}карбоксамид
335		[(4-{2-[3-(метоксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид

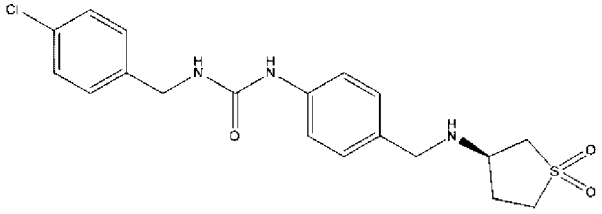
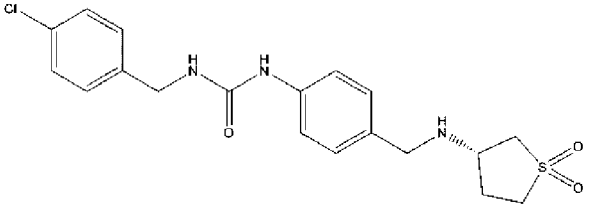
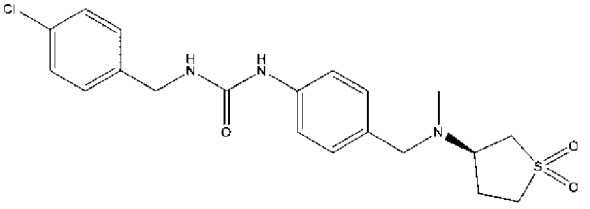
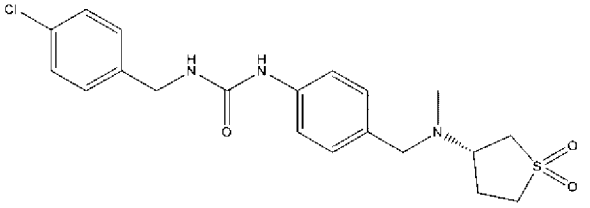
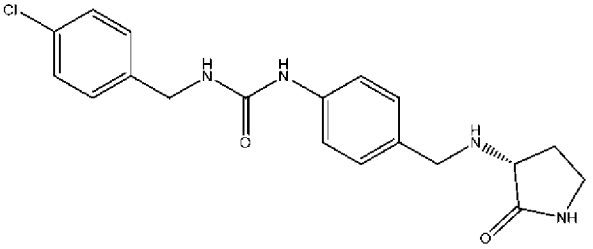
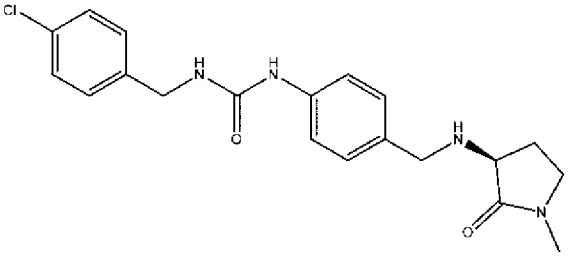
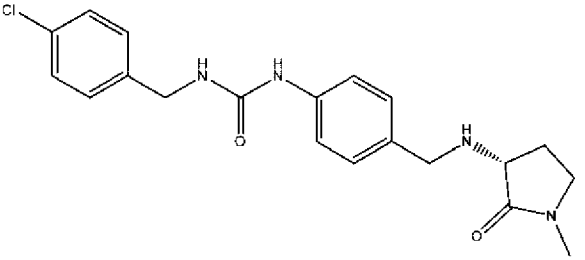
336		2-[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)ацетамид
337		{[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(6-окса-1-азаспиро[3.3]гептил)метил]фенил}карбоксамид
338		N-(4-{2-[2-(гидроксиметил)-4-метилпиперазинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
339		N-(4-{[4-(2-гидроксиэтил)пиперазинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
340		N-(4-{[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метилпиперазинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
341		N-[((3R)оксолан-3-ил)метил]-2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетамид

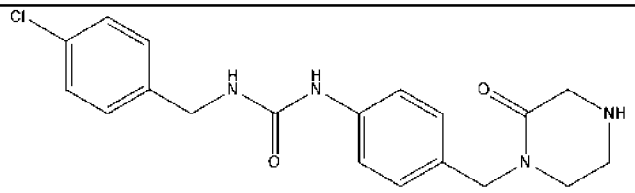
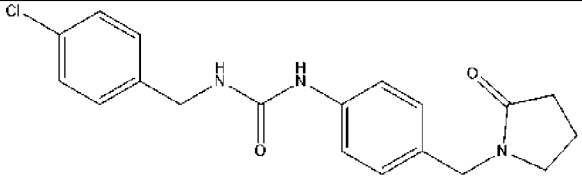
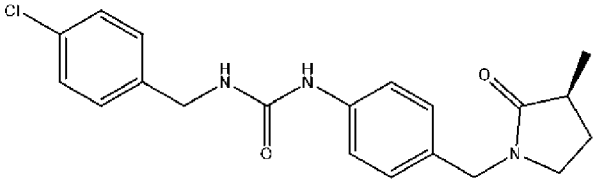
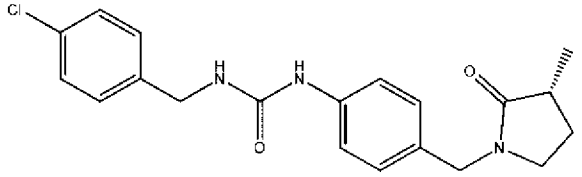
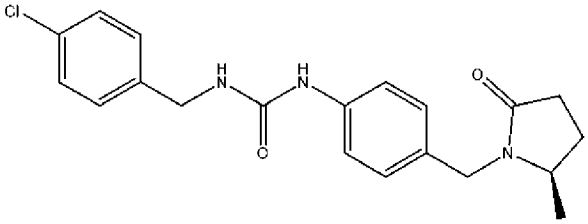
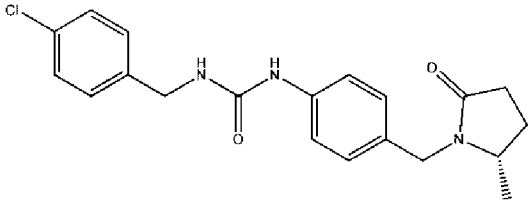
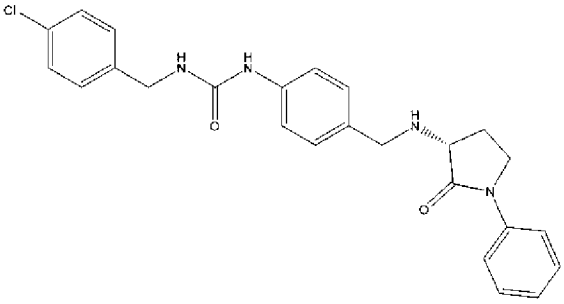
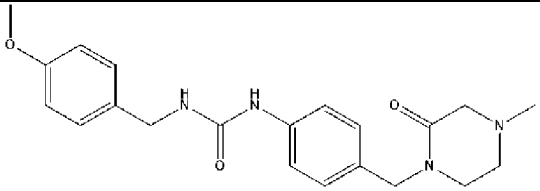
342		N-[(4-метоксифенил)метил]({4-[2-(5-метил-2,5-диазаспиро[3.3]гепт-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид
343		({4-[2-((3S,4S)-3,4-дигидроксипирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
344		(2S)-1-{2-[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}пирролидин-2-карбоксамид
345		N-{4-[(1R)-1-(метилсульфонил)этил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
346		({4-[2-((3R)-3-гидроксипирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
347		({4-[2-(3-гидрокси-3-метилазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид

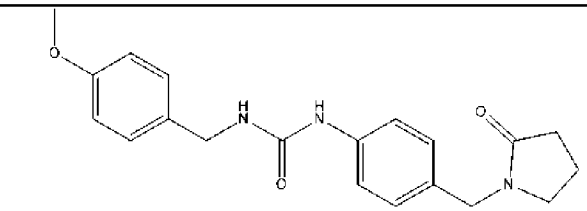
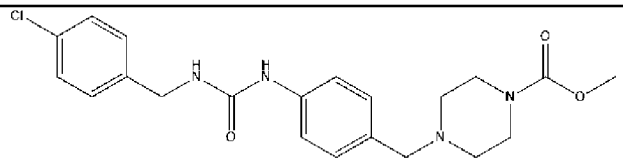
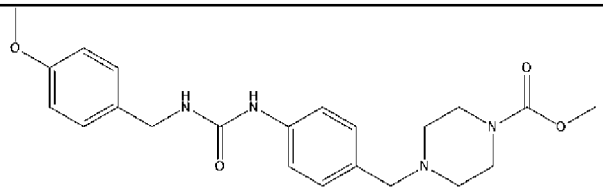
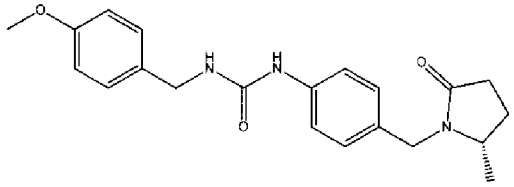
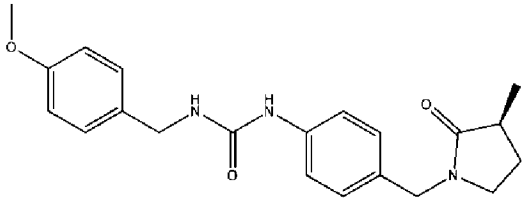
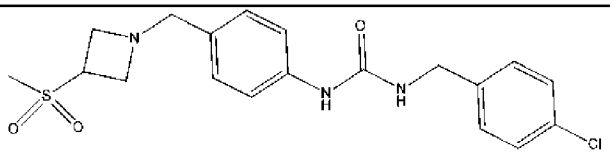
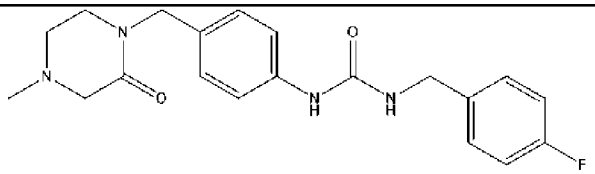
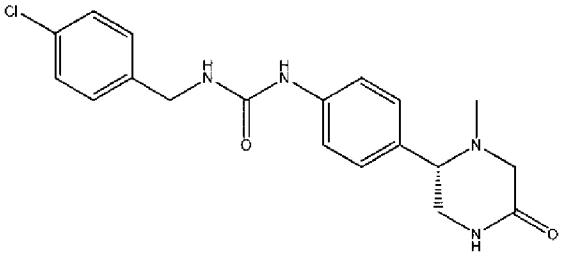
348		N-{4-[(3-гидрокси-3-метилазетидинил)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
349		N-этил-2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетамид
350		({4-[2-(3-метоксиазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
351		N-(4-{[(3R)-3-(гидроксиметил)пирролидинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид
352		трет-бутил-5-{2-[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2,5-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат
353		{[4-(2-азетидинил-2-оксоэтил)фенил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид
354		({4-[((3R)-3-гидроксипирролидинил)метил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид

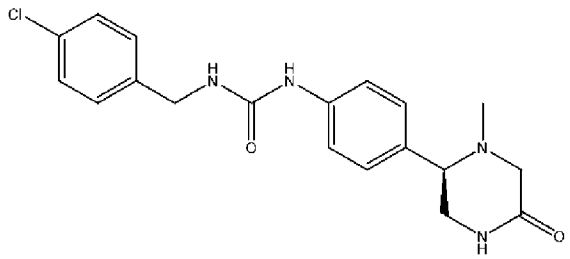
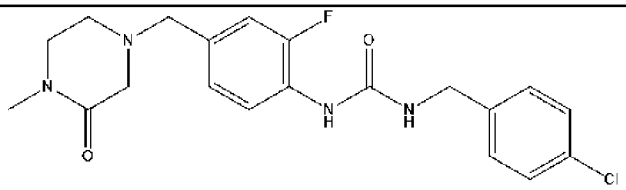
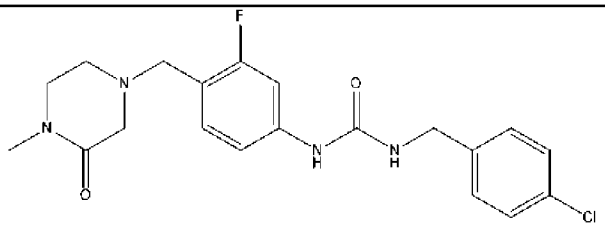
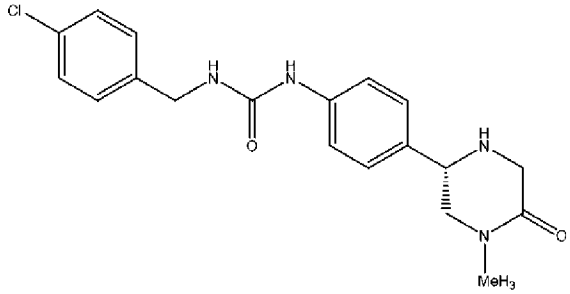
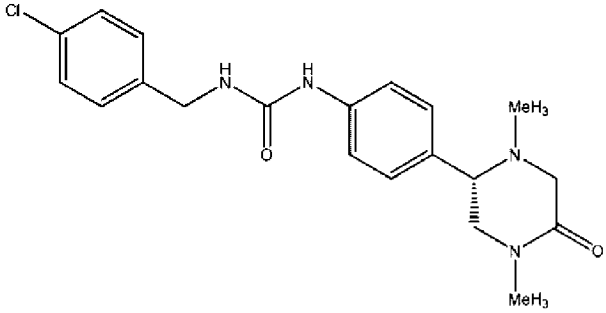
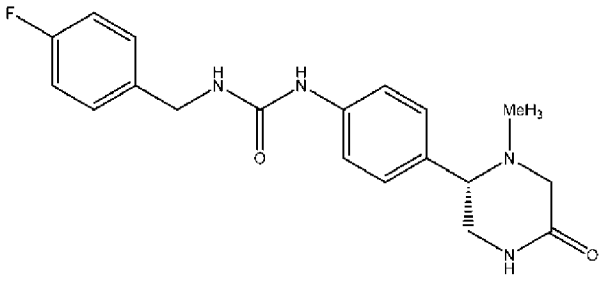
355		1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
356		1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
357		1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-фенилазетидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
358		1-(4-((3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина
359		1-(4-((3-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина
360		(R)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-(((2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина

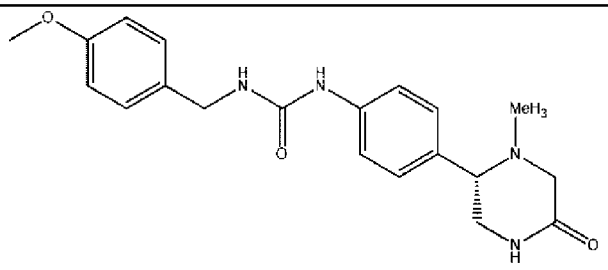
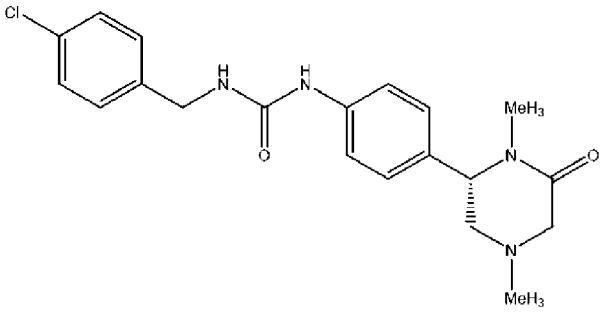
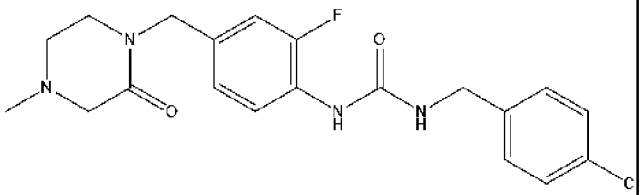
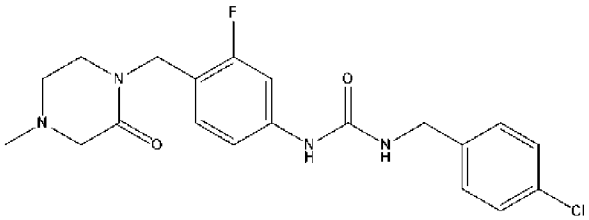
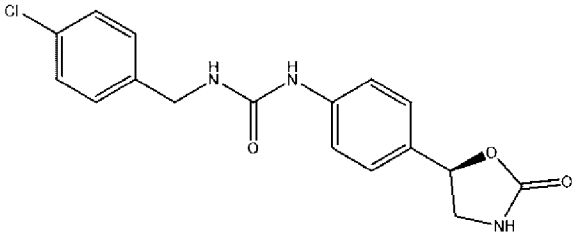
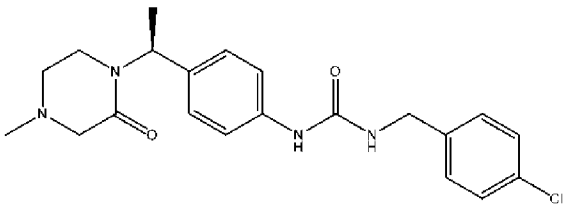
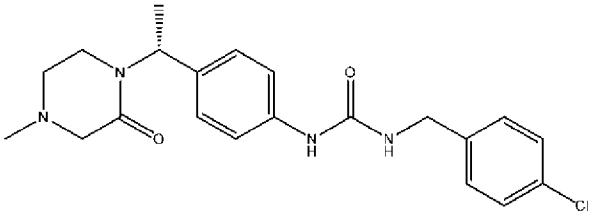
361		N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)фенил)-1-фенилметансульфонамид
362		N-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)фенил)-1-фенилметансульфонамид
363		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
364		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
365		(S)-1-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина
366		(R)-1-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)(метил)амино)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина
367		(S)-1-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)(метил)амино)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина
368		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
369		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-оксоморфолино)метил)фенил)мочевина

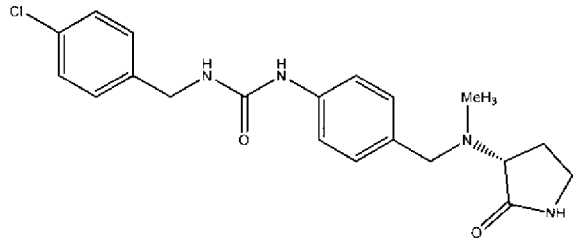
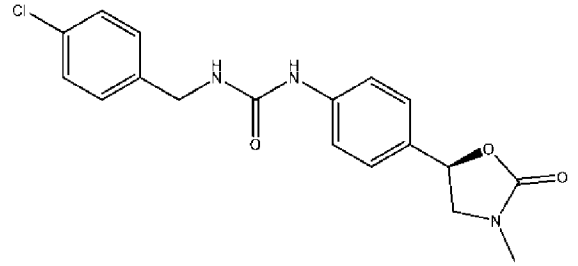
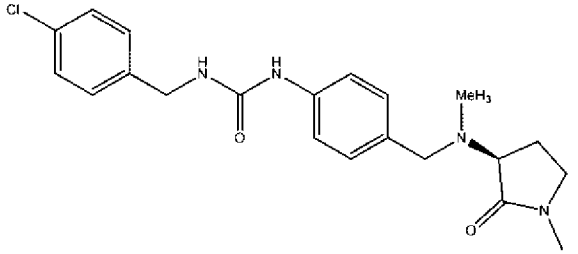
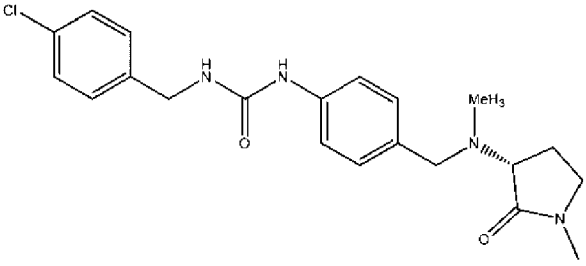
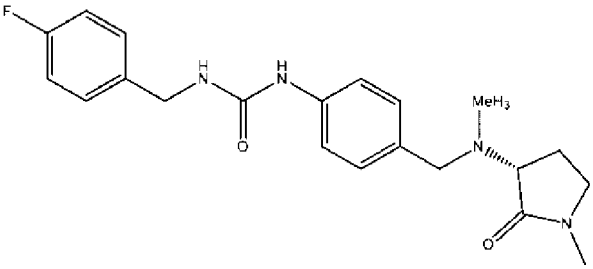
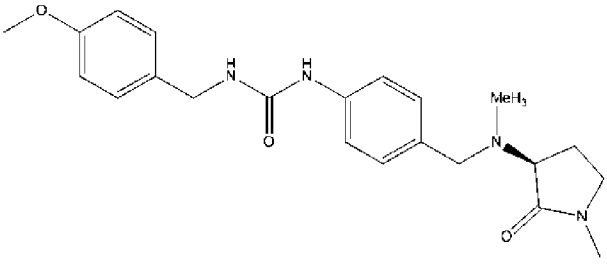
370		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина
371		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина
372		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)(метил)амино)метил)фенил)мочевина
373		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)(метил)амино)метил)фенил)мочевина
374		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина
375		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина
376		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина

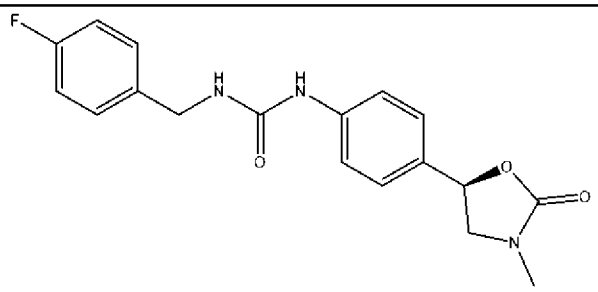
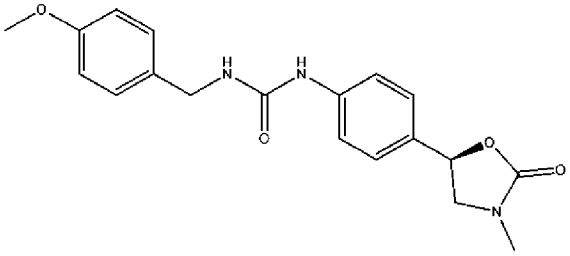
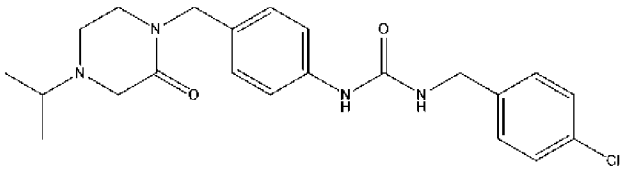
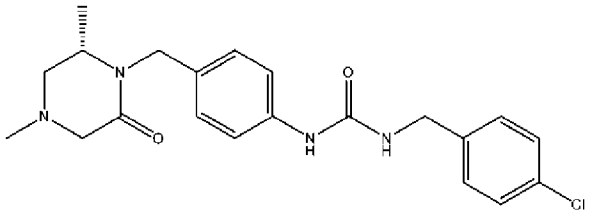
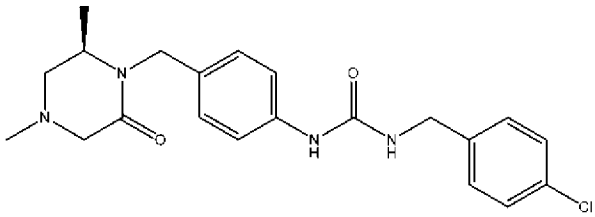
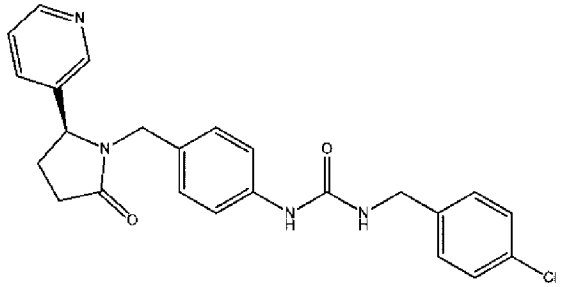
377		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
378		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
379		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
380		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
381		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
382		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
383		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((2-оксо-1-фенилпирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина
384		1-(4-метоксибензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина

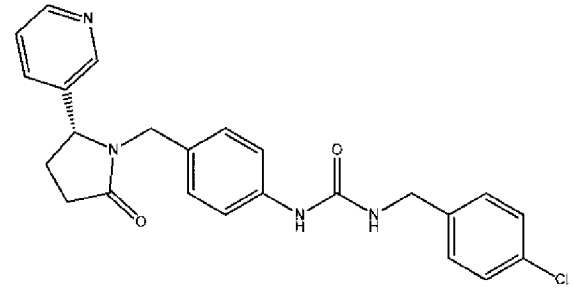
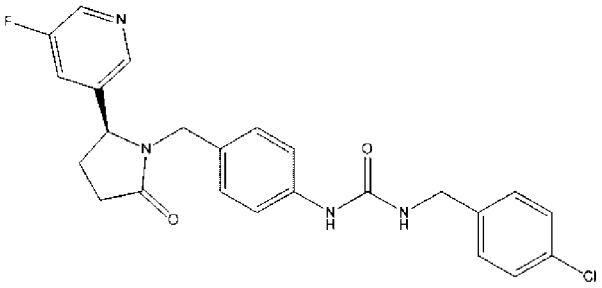
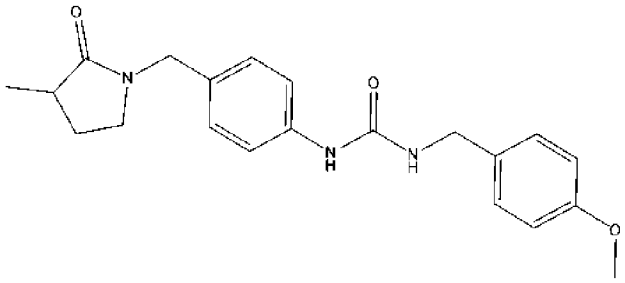
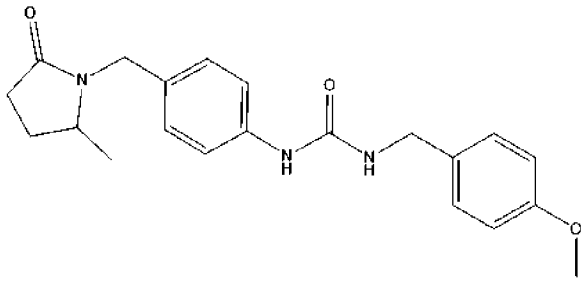
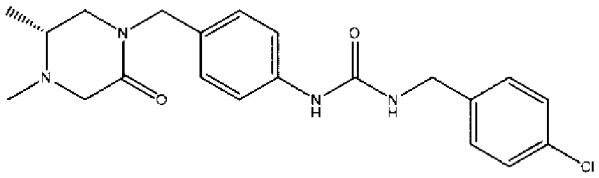
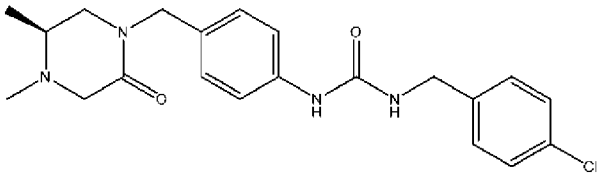
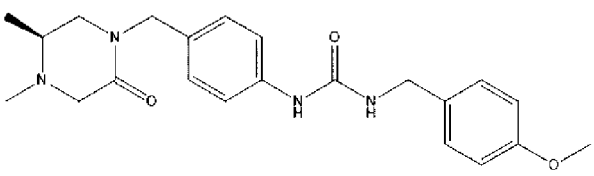
385		1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
386		метил-4-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат
387		метил-4-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат
388		(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
389		(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
390		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
391		1-(4-фторбензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
392		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина

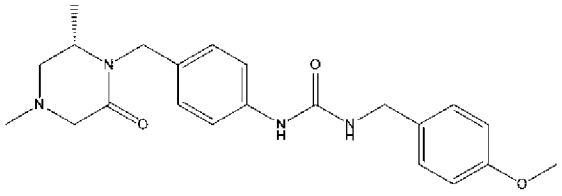
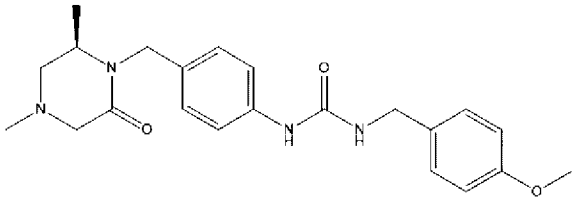
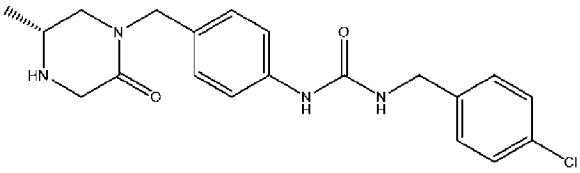
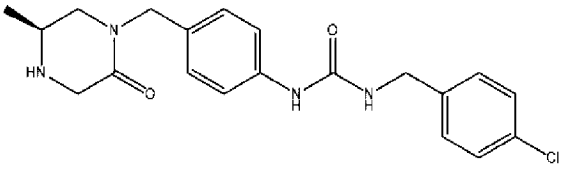
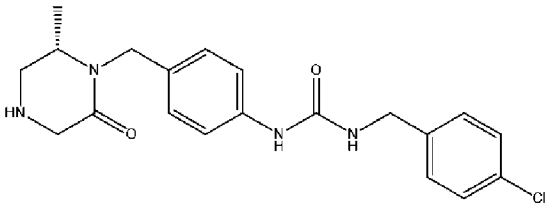
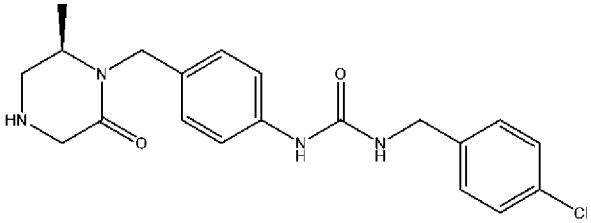
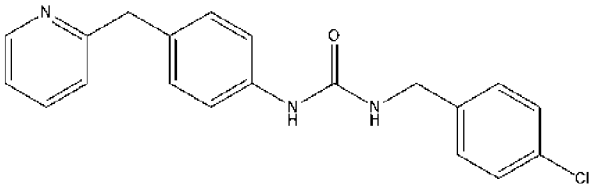
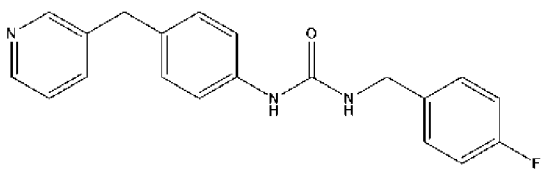
393		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина
394		1-(4-хлорбензил)-3-(2-фтор-4-((4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
395		1-(4-хлорбензил)-3-(3-фтор-4-((4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
396		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(4-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина
397		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1,4-диметил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина
398		(S)-1-(4-фторбензил)-3-(4-(1-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина

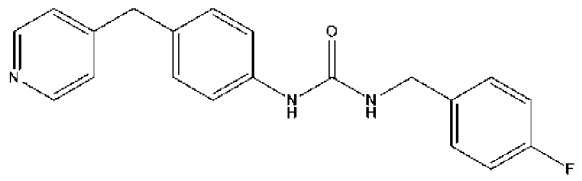
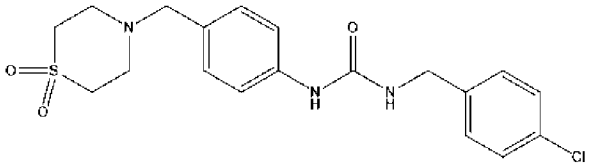
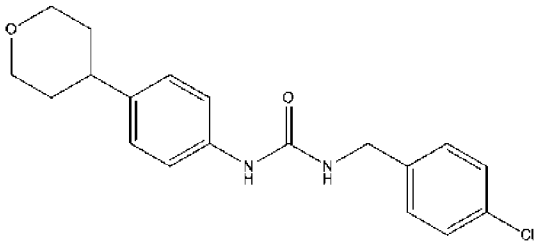
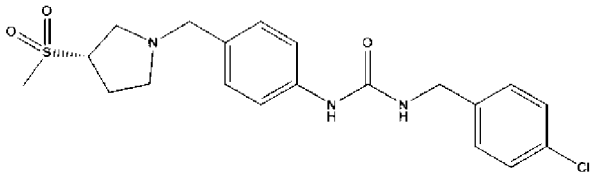
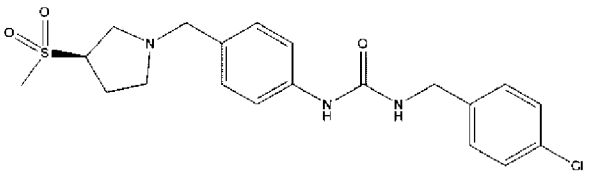
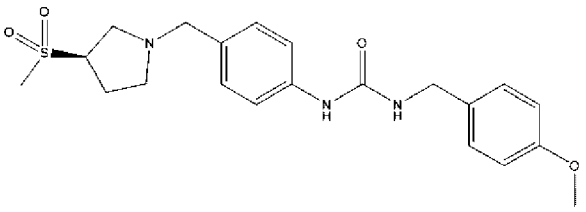
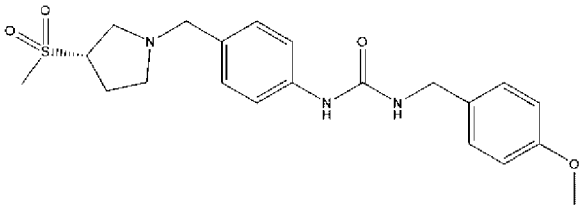
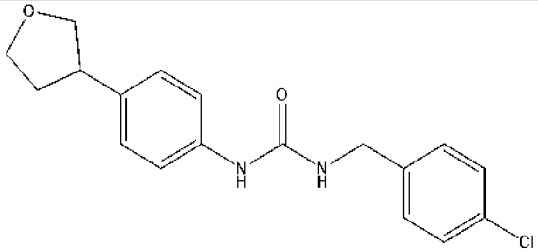
399		(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-(1-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина
400		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1,4-диметил-6-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина
401		1-(4-хлорбензил)-3-(2-фтор-4-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
402		1-(4-хлорбензил)-3-(3-фтор-4-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
403		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина
404		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)этил)фенил)мочевина
405		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)этил)фенил)мочевина

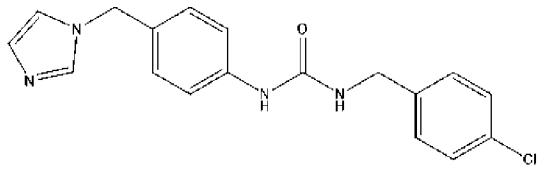
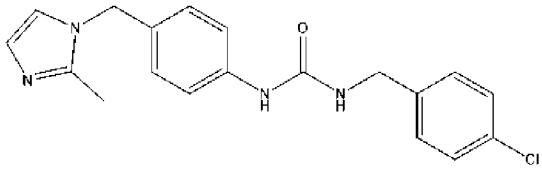
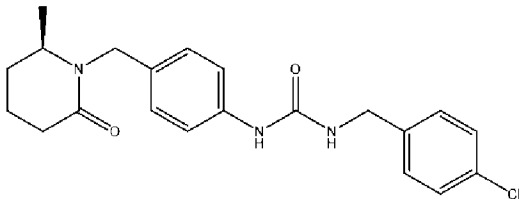
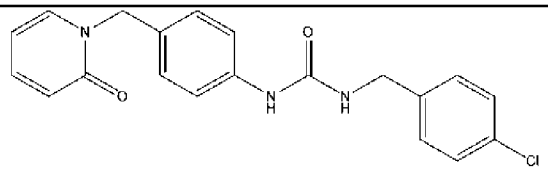
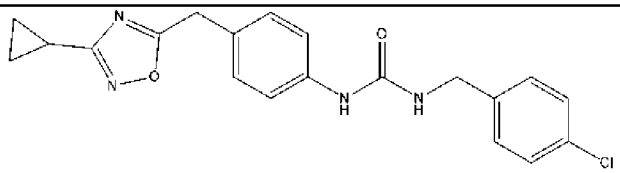
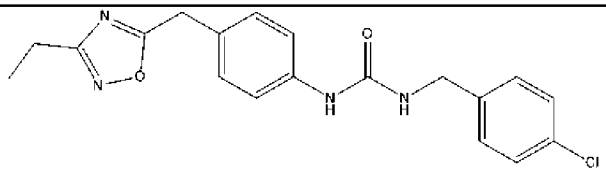
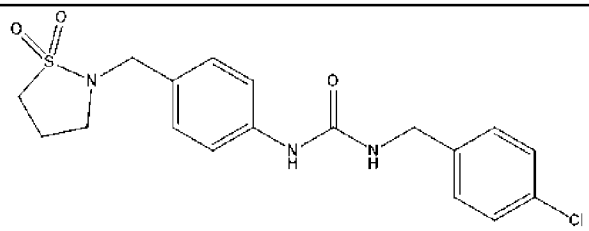
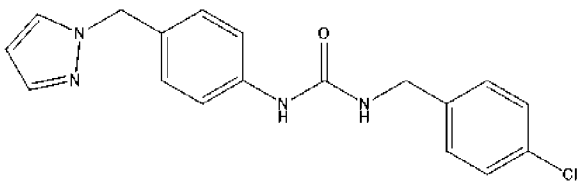
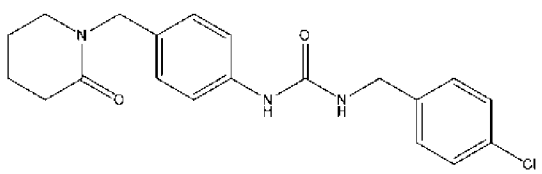
406		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((метил(2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина
407		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина
408		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((метил(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина
409		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((метил(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина
410		(R)-1-(4-фторбензил)-3-(4-((метил(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина
411		(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((метил(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина

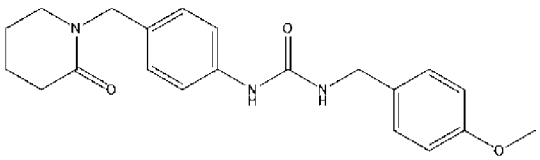
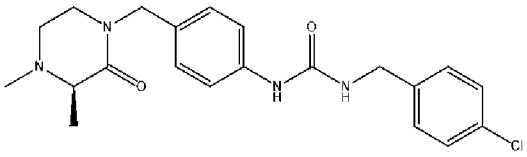
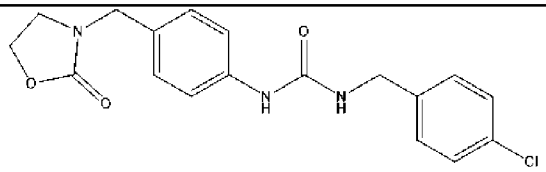
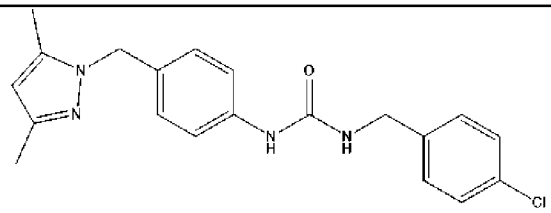
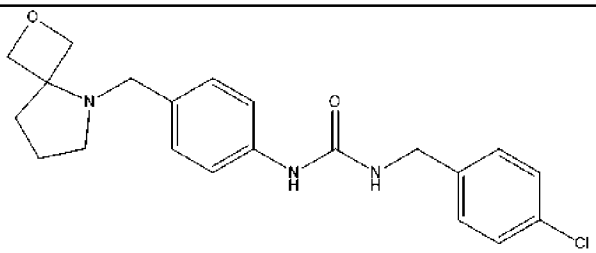
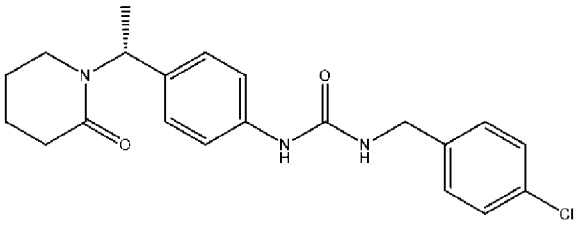
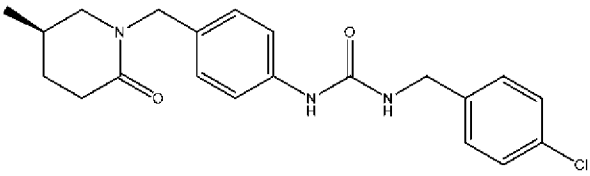
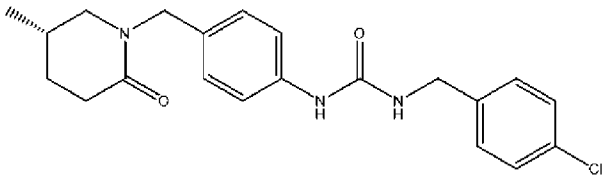
412		(R)-1-(4-фторбензил)-3-(4-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина
413		(R)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина
414		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4-изопропил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
415		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2,4-диметил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
416		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2,4-диметил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
417		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксо-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина

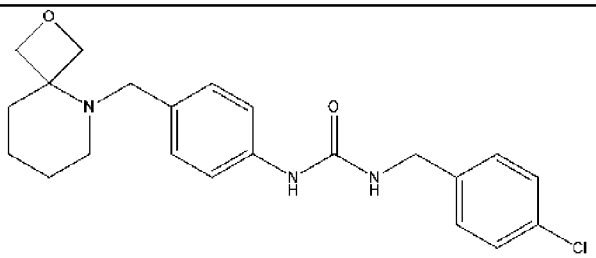
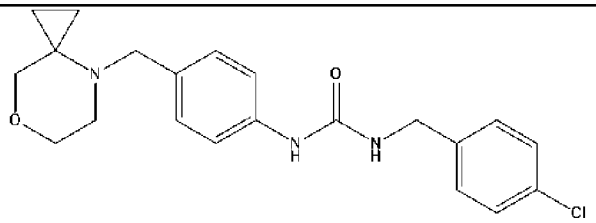
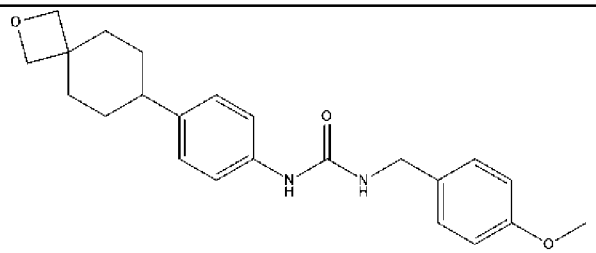
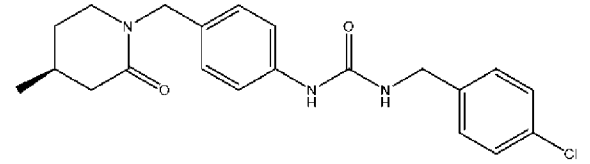
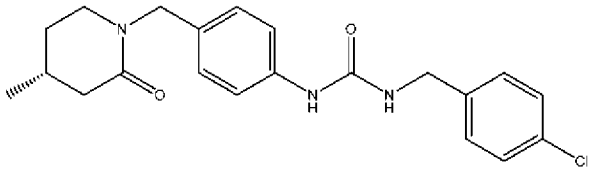
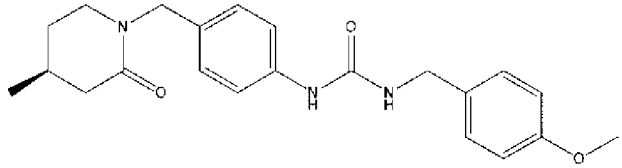
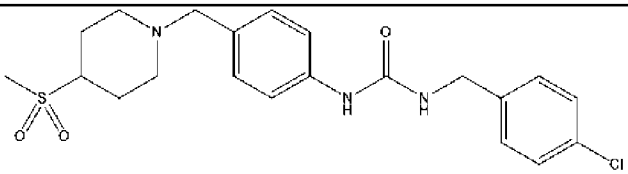
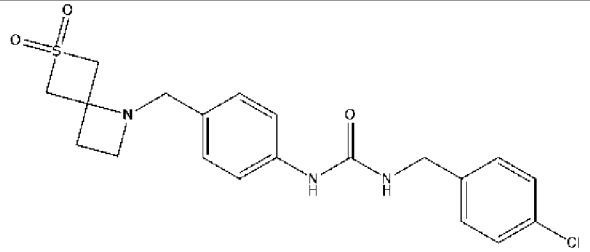
418		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксо-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
419		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
420		1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
421		1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
422		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4,5-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
423		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4,5-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
424		(S)-1-(4-((4,5-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина

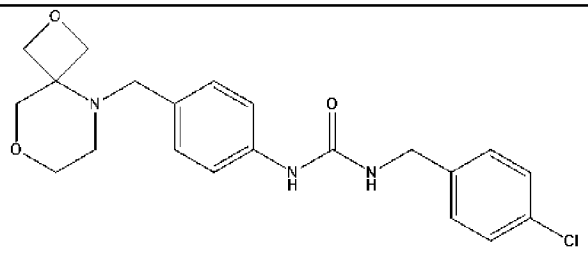
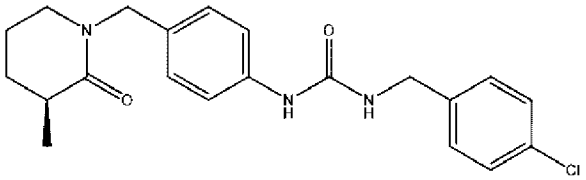
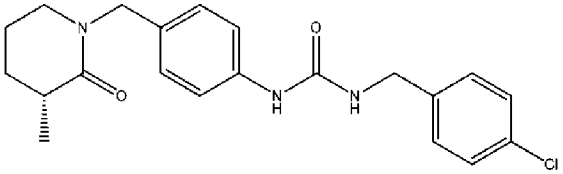
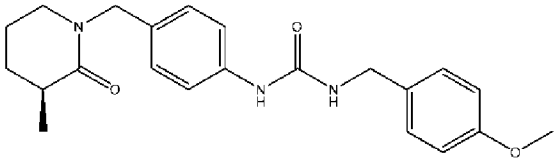
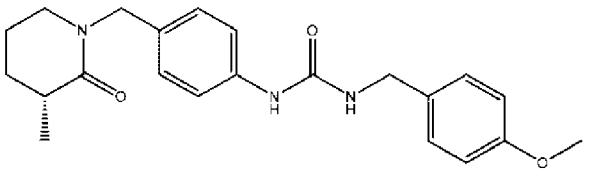
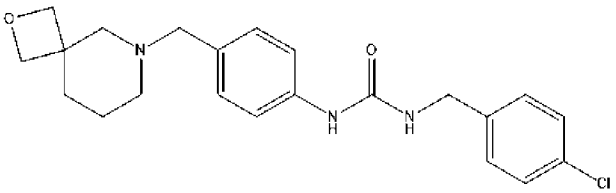
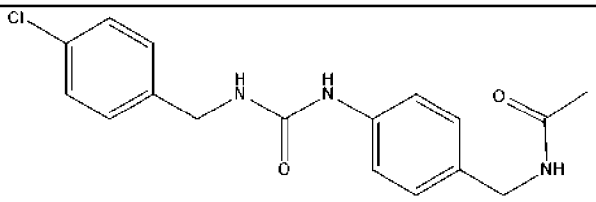
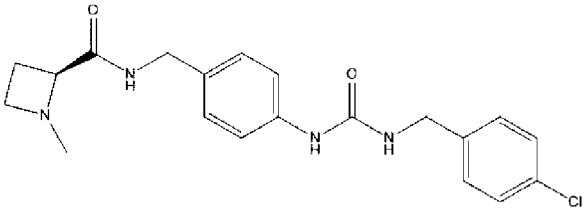
425		(S)-1-(4-((2,4-диметил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина
426		(R)-1-(4-((2,4-диметил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина
427		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((5-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
428		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((5-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
429		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
430		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
431		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(пиридин-2-илметил)фенил)мочевина
432		1-(4-фторбензил)-3-(4-(пиридин-3-илметил)фенил)мочевина

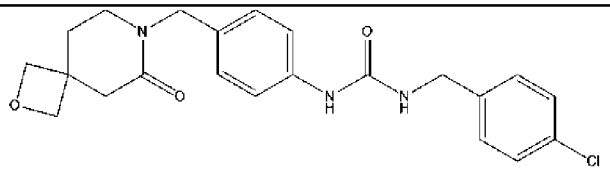
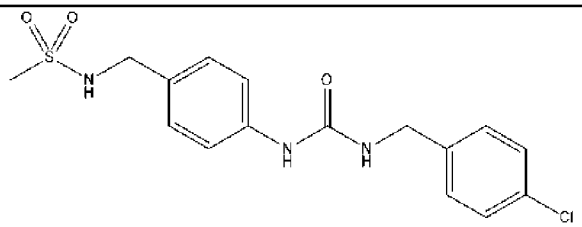
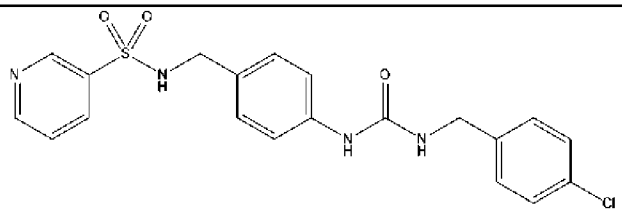
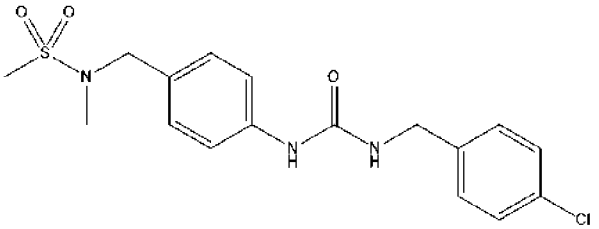
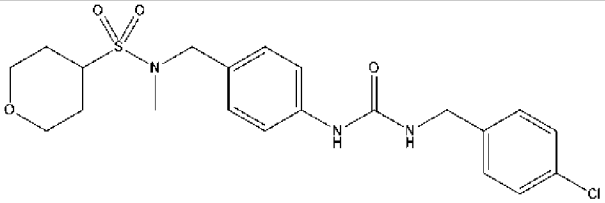
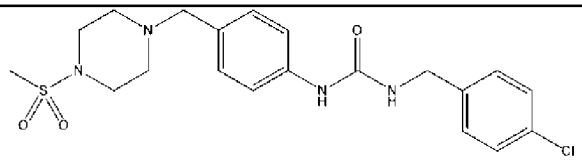
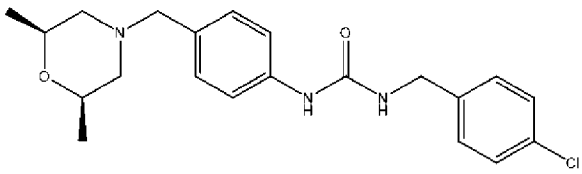
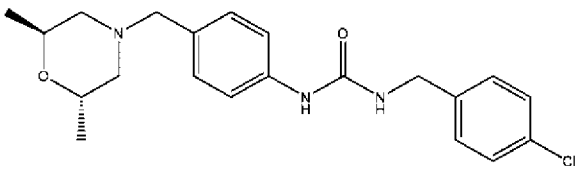
433		1-(4-фторбензил)-3-(4-(пиридин-4-илметил)фенил)мочевина
434		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((1,1-диоксидотиоморфолино)метил)фенил)мочевина
435		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)мочевина
436		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-(метилсульфонил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
437		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-(метилсульфонил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
438		(R)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-(метилсульфонил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
439		(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-(метилсульфонил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
440		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(тетрагидрофуран-3-ил)фенил)мочевина

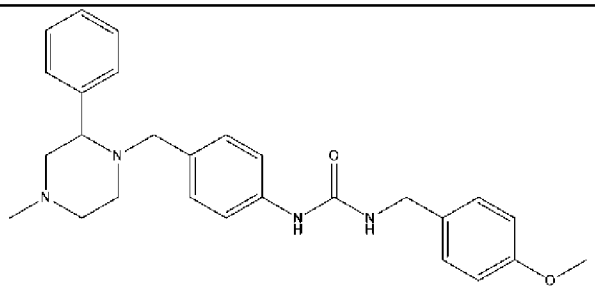
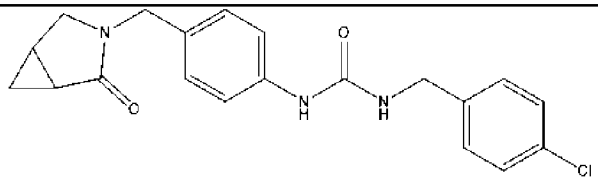
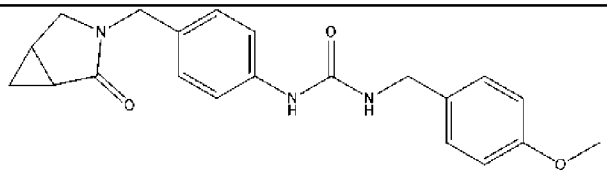
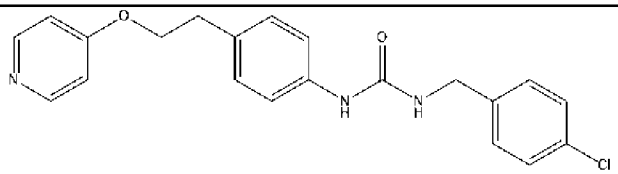
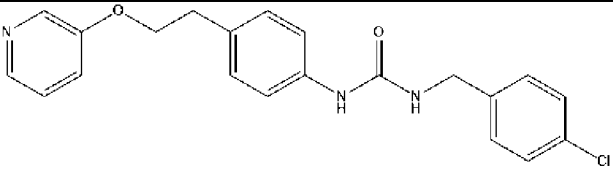
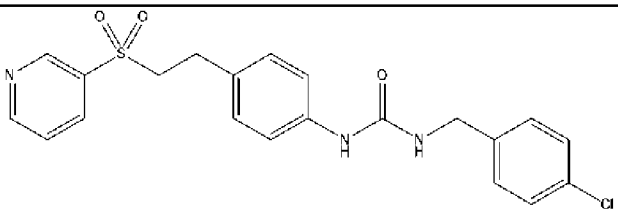
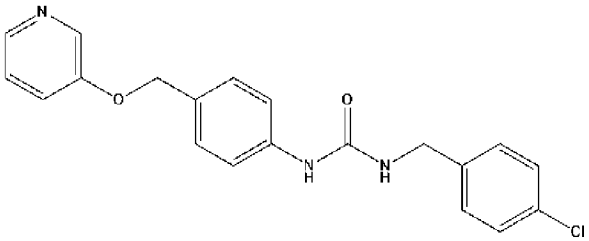
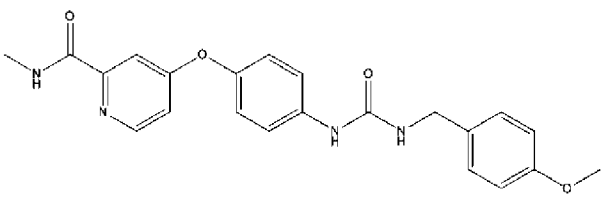
441		1-(4-((1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина
442		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)мочевина
443		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-6-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
444		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)мочевина
445		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)фенил)мочевина
446		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)фенил)мочевина
447		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)метил)фенил)мочевина
448		1-(4-((1H-пиразол-1-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина
449		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина

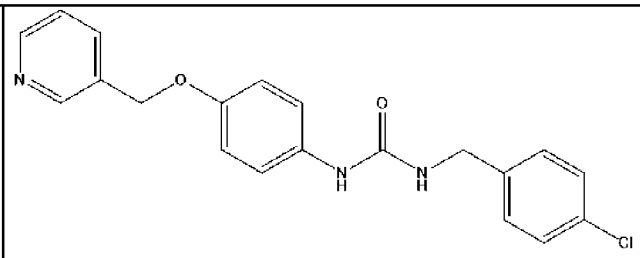
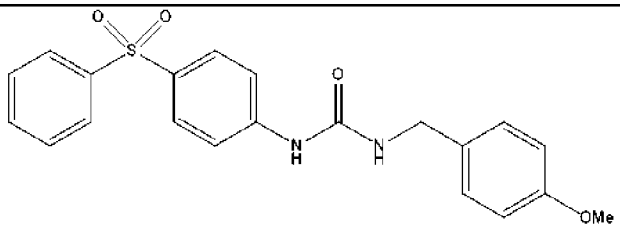
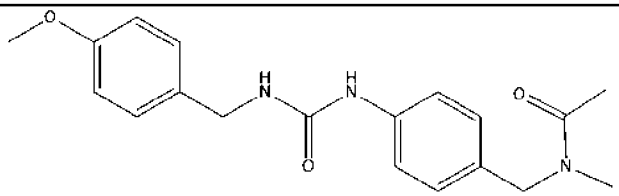
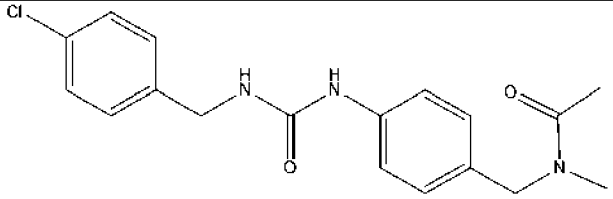
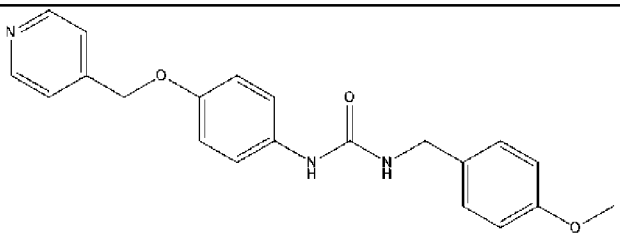
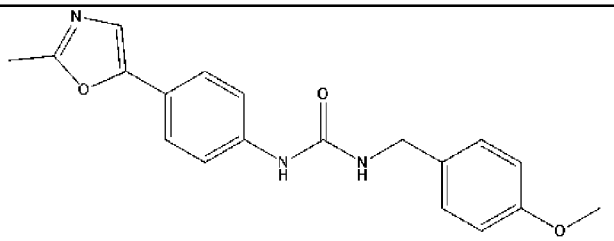
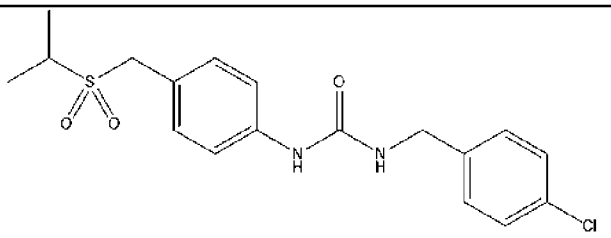
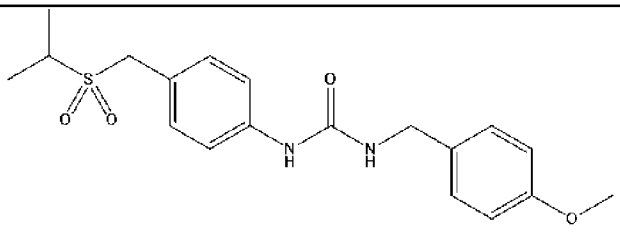
450		1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
451		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3,4-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
452		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)фенил)мочевина
453		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)метил)фенил)мочевина
454		1-(4-((2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина
455		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(2-оксопиперидин-1-ил)этил)фенил)мочевина
456		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((5-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
457		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((5-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина

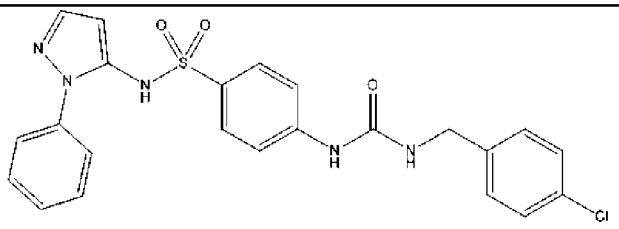
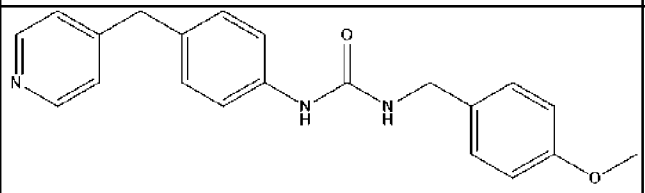
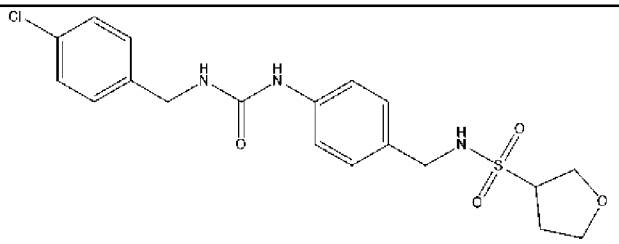
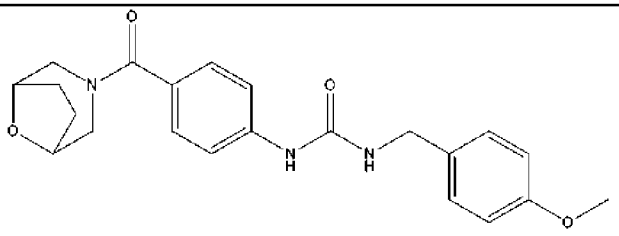
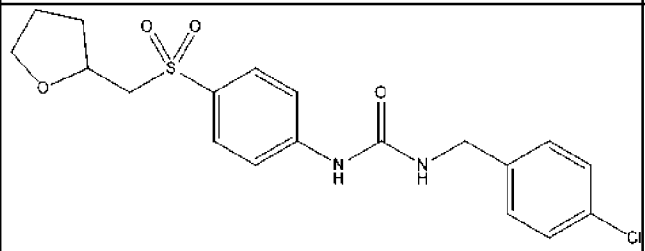
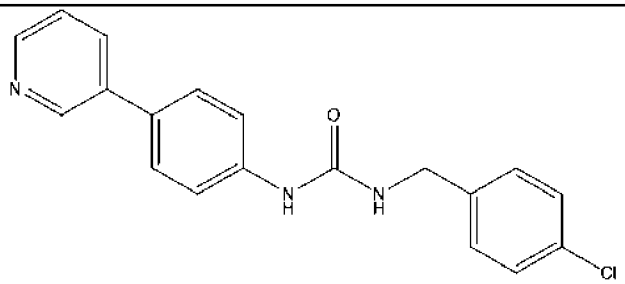
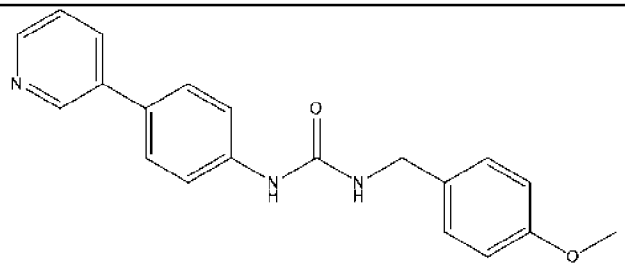
458		1-(4-((2-окса-5-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина
459		1-(4-((7-окса-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина
460		1-(4-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина
461		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
462		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
463		(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
464		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
465		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((6,6-диоксидо-6-тиа-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)метил)фенил)мочевина

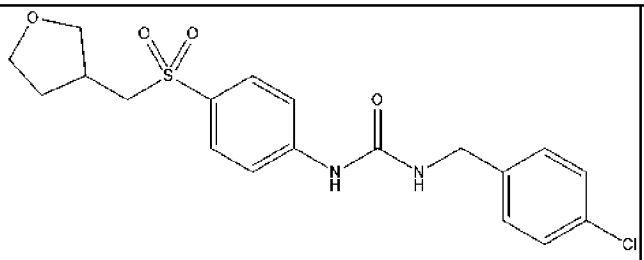
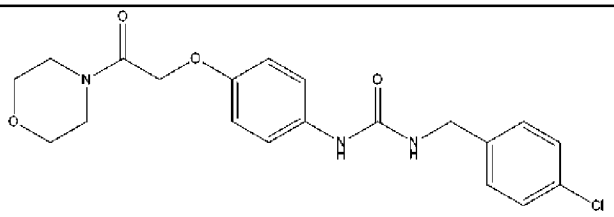
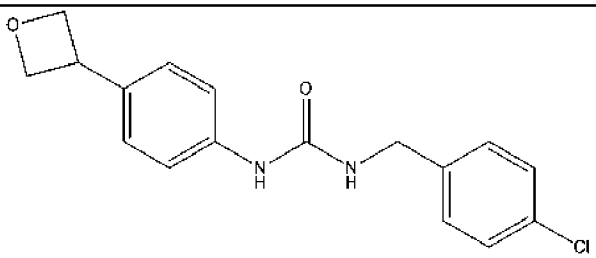
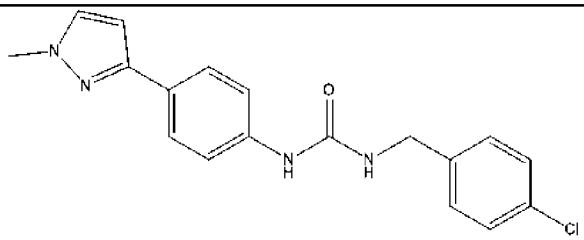
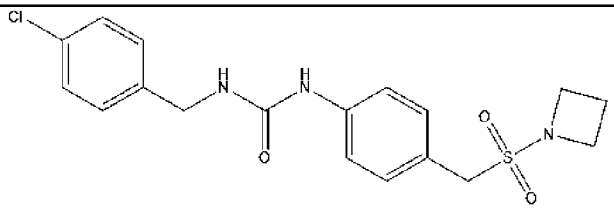
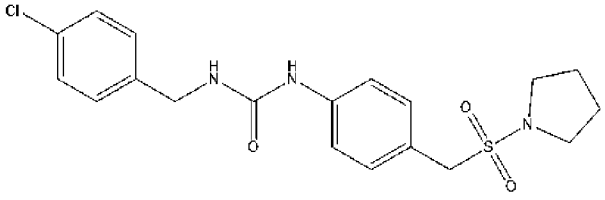
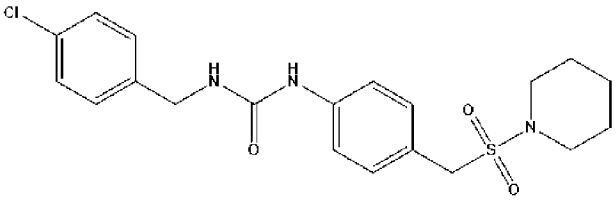
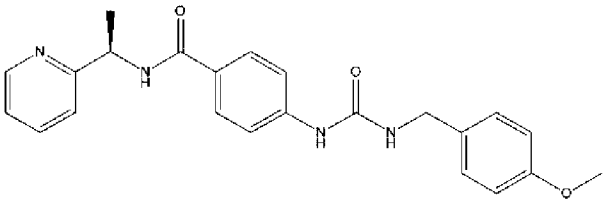
466		1-(4-((2,8-диокса-5-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина
467		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
468		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
469		(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
470		(R)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
471		1-(4-((2-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина
472		N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)ацетамид
473		(S)-N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)-1-метилазетидин-2-карбоксамид

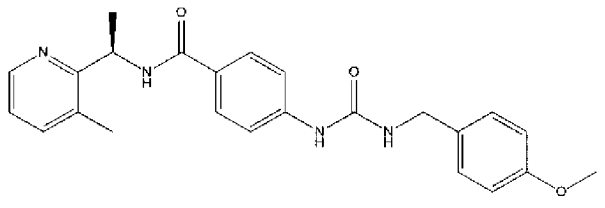
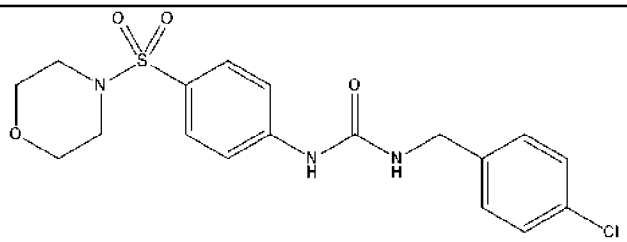
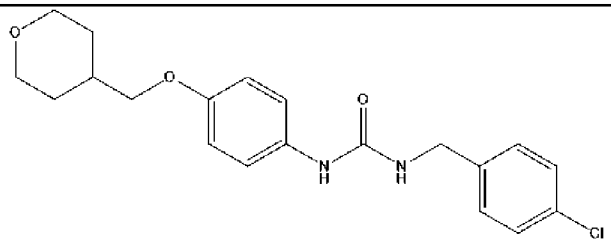
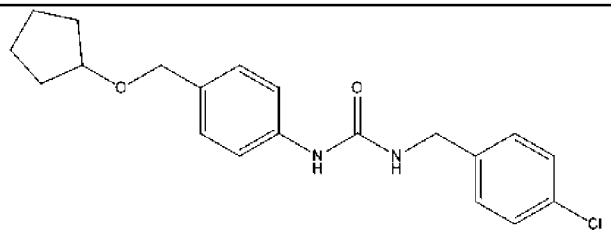
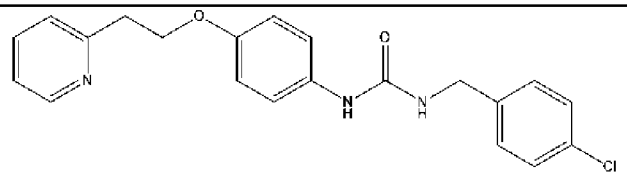
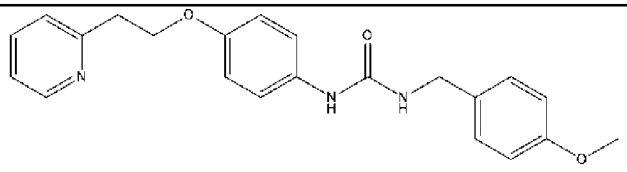
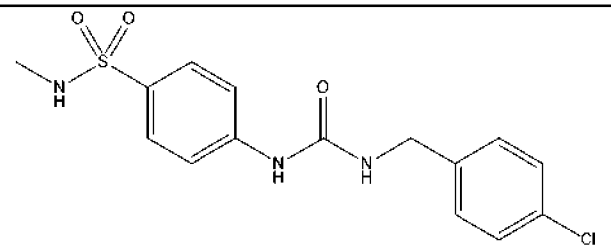
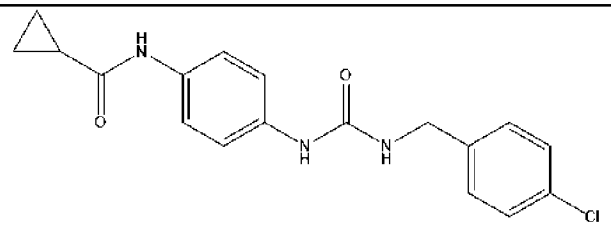
474		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((6-оксо-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)фенил)мочевина
475		N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)метансульфонамид
476		N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)пиридин-3-сульфонамид
477		N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)-N-метилметансульфонамид
478		N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)-N-метилтетрагидро-2H-пиран-4-сульфонамид
479		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
480		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)метил)фенил)мочевина
481		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((2S,6S)-2,6-диметилморфолино)метил)фенил)мочевина

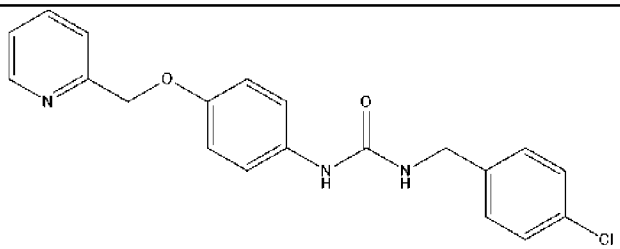
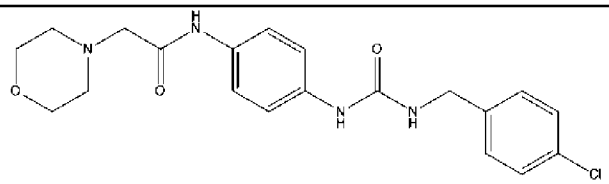
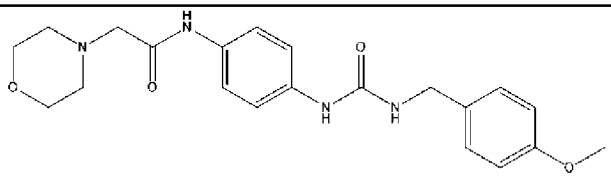
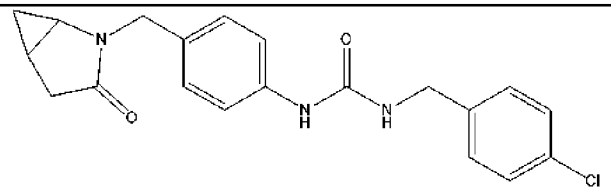
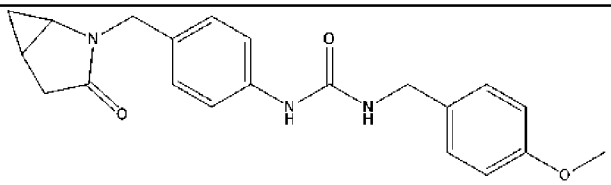
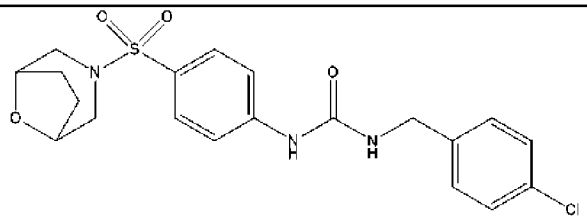
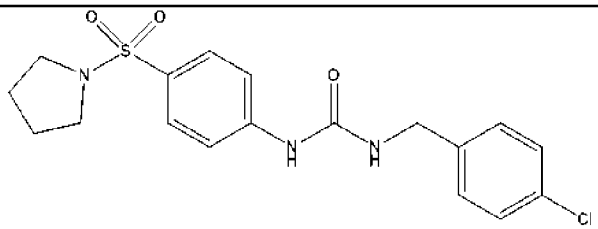
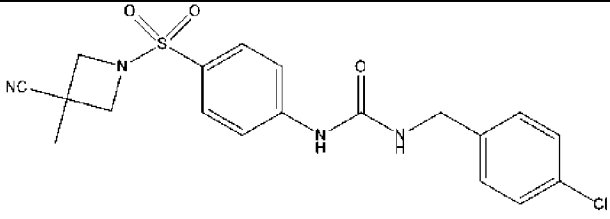
482		1-(4-метоксибензил)-3-(4-((4-метил-2-фенилпиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина
483		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)фенил)мочевина
484		1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)фенил)мочевина
485		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-(пиридин-4-илокси)этил)фенил)мочевина
486		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-(пиридин-3-илокси)этил)фенил)мочевина
487		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-(пиридин-3-илсульфонил)этил)фенил)мочевина
488		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((пиридин-3-илокси)метил)фенил)мочевина
489		4-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)фенокси)-N-метилпиколинамид

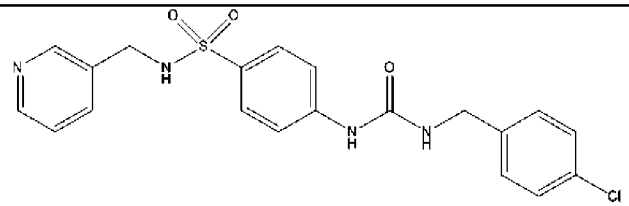
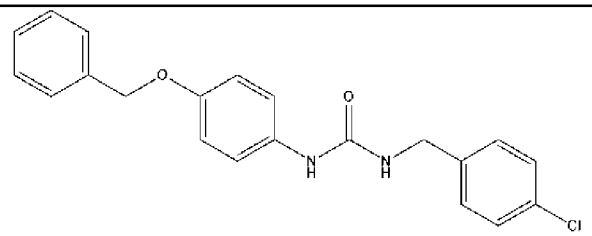
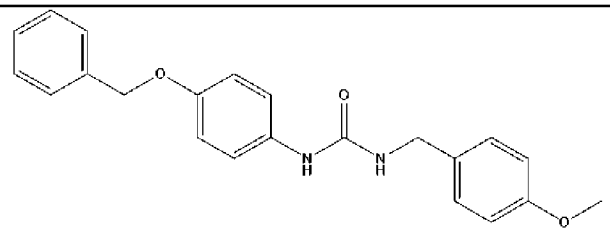
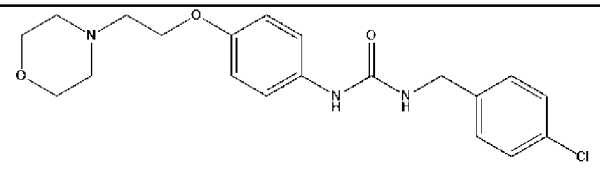
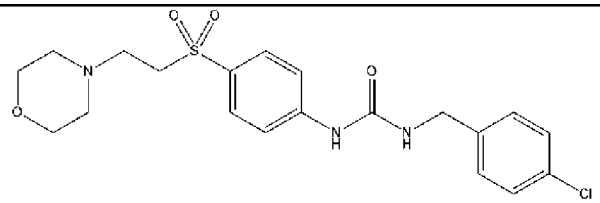
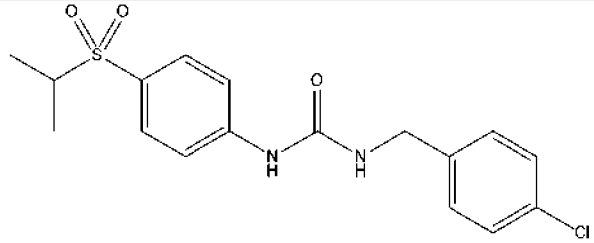
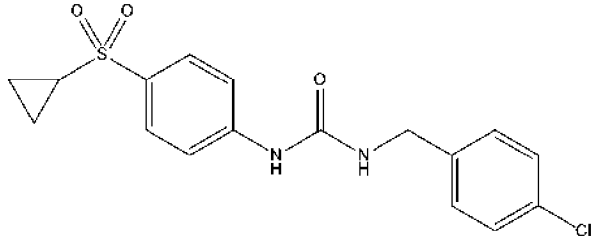
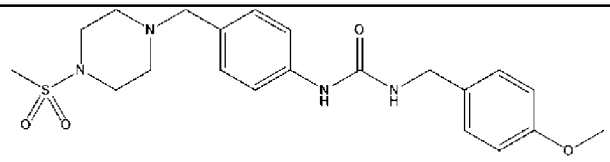
490		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(пиридин-3-илметокси)фенил)мочевина
491		1-(4-метоксибензил)-3-(4-(фенилсульфонил)фенил)мочевина
492		N-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)бензил)-N-метилацетамид
493		N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)-N-метилацетамид
494		1-(4-метоксибензил)-3-(4-(пиридин-4-илметокси)фенил)мочевина
495		1-(4-метоксибензил)-3-(4-(2-метилоксазол-5-ил)фенил)мочевина
496		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((изопропилсульфонил)метил)фенил)мочевина
497		1-(4-((изопропилсульфонил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина

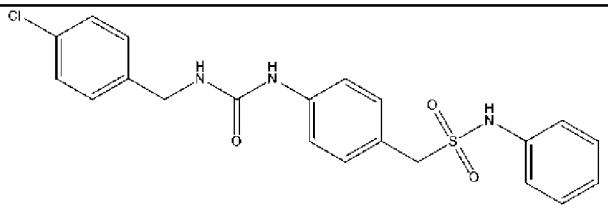
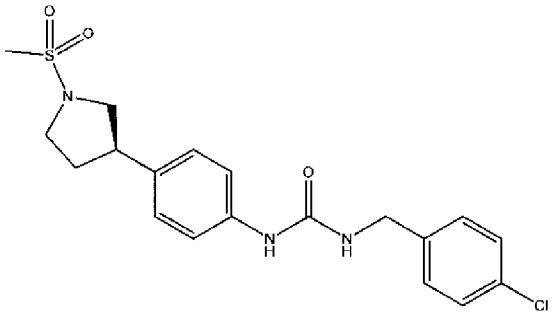
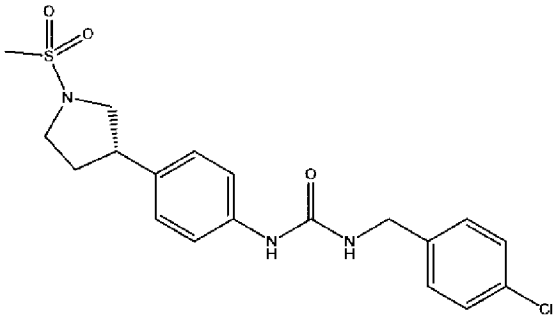
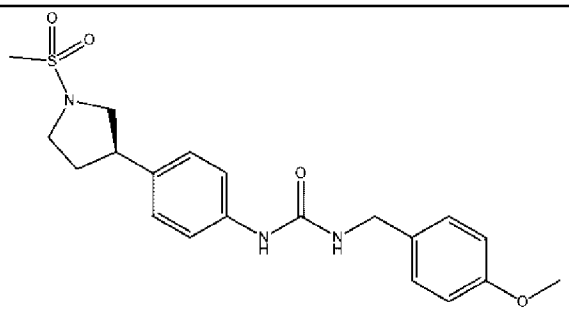
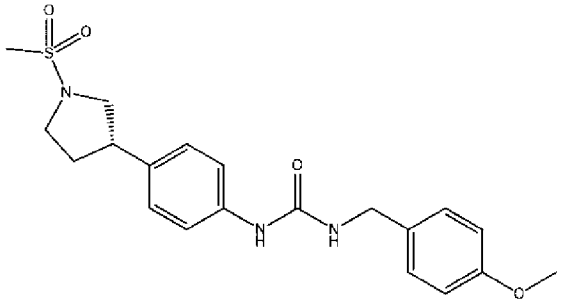
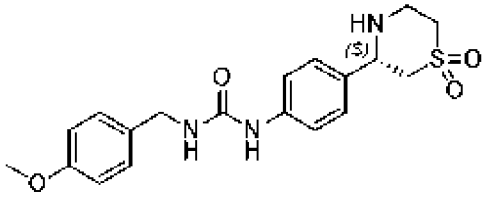
498		4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)-N-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)бензолсульфонамид
499		1-(4-метоксибензил)-3-(4-(пиридин-4-илметил)фенил)мочевина
500		N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)тетрагидрофуран-3-сульфонамид
501		1-(4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина
502		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенил)мочевина
503		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(пиридин-3-ил)фенил)мочевина
504		1-(4-метоксибензил)-3-(4-(пиридин-3-ил)фенил)мочевина

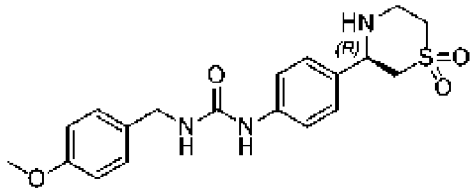
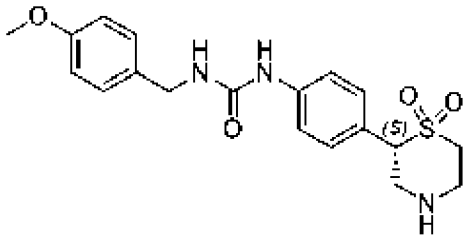
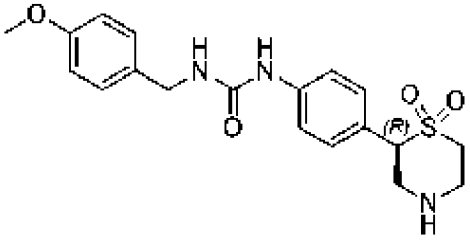
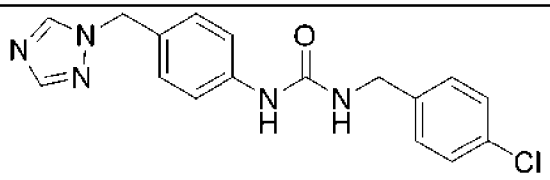
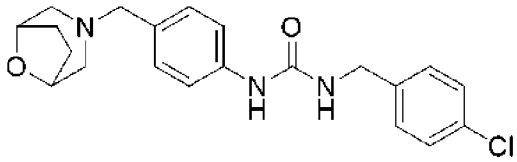
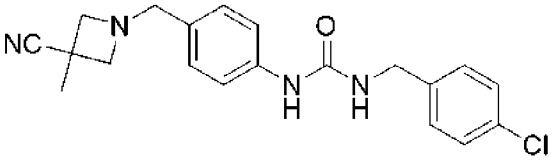
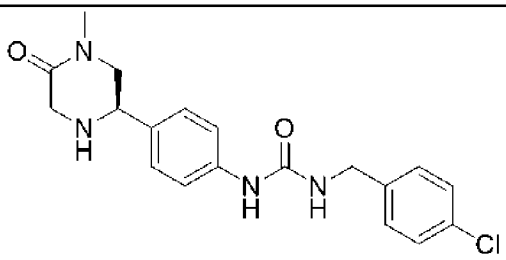
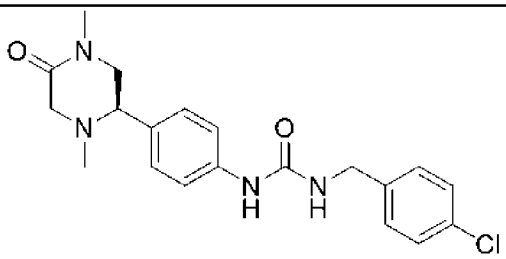
505		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)сульфонил)фенил)мочевина
506		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-морфолино-2-оксоэтокси)фенил)мочевина
507		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(оксетан-3-ил)фенил)мочевина
508		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)мочевина
509		1-(4-((азетидин-1-илсульфонил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина
510		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((пирролидин-1-илсульфонил)метил)фенил)мочевина
511		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((пиперидин-1-илсульфонил)метил)фенил)мочевина
512		(R)-4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)бензамид

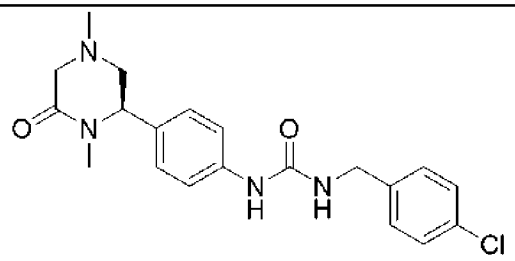
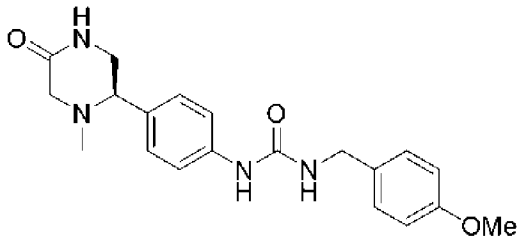
513		(R)-4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)этил)бензамид
514		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(морфолиносульфонил)фенил)мочевина
515		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)фенил)мочевина
516		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((циклопентилокси)метил)фенил)мочевина
517		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-(пиридин-2-ил)этокси)фенил)мочевина
518		1-(4-метоксибензил)-3-(4-(2-(пиридин-2-ил)этокси)фенил)мочевина
519		4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)-N-метилбензолсульфонамид
520		N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)фенил)циклопропанкарбоксамид

521		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(пиридин-2-илметокси)фенил)мочевина
522		N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)фенил)-2-морфолиноацетамид
523		N-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)фенил)-2-морфолиноацетамид
524		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-оксо-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метил)фенил)мочевина
525		1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-оксо-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метил)фенил)мочевина
526		1-(4-((8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)сульфонил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина
527		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(пирролидин-1-илсульфонил)фенил)мочевина
528		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-циано-3-метилазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)мочевина

529		4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)-N-(пиридин-3-илметил)бензолсульфонамид
530		1-(4-(бензилокси)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина
531		1-(4-(бензилокси)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина
532		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)мочевина
533		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-морфолиноэтил)сульфонил)фенил)мочевина
534		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(изопропилсульфонил)фенил)мочевина
535		1-(4-хлорбензил)-3-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)мочевина
536		1-(4-метоксибензил)-3-(4-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина

537		1-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)фенил)-N-фенилметансульфонамид
538		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)фенил)мочевина
539		(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)фенил)мочевина
540		(R)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)фенил)мочевина
541		(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)фенил)мочевина
542		(S)-1-(4-(1,1-диоксидотиоморфолин-3-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина

543		(R)-1-(4-(1,1-диоксидотиоморфолин-3-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина
544		(S)-1-(4-(1,1-диоксидотиоморфолин-2-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина
545		(R)-1-(4-(1,1-диоксидотиоморфолин-2-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина
546		1-(4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина
547		1-(4-((8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина
548		1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-циано-3-метилазетидин-1-ил)метил)фенил)мочевина
549		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(4-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина
550		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1,4-диметил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина

551		(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1,4-диметил-6-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина
552		(R)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-(1-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина

[136] В некоторых вариантах любое из описанных в данном документе соединений, такое как соединение формулы (II), (I), (I-G), (I) (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F), (II-A) и (II-A1) или любая его вариация, или соединение таблицы 1 может быть дейтерировано (например, атом водорода заменен атомом дейтерия). В некоторых из этих вариаций соединение дейтерируется в одном месте. В других вариантах соединение дейтерируется в нескольких местах. Дейтерированные соединения могут быть получены из дейтерированных исходных веществ способом, аналогичным получению соответствующих недейтерированных соединений. Атомы водорода также могут быть заменены атомами дейтерия с использованием другого метода, известного в данной области.

[137] Любая формула, приведенная в данном документе, такая как формула (II), (I-G), (I) (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F), (II-A) и (II-A1), предназначена для представления соединений, имеющих структуру, изображенную структурной формулой, а также определенные вариации или формы. В частности, соединения любой формулы, приведенной в данном описании, могут иметь асимметричные центры и, следовательно, существовать в разных энантиомерных или диастереомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы и их смеси в любом соотношении рассматриваются в рамках формулы. Таким образом, любая приведенная в данном документе формула предназначена для представления рацемата, одной или более энантиомерных форм, одной или более диастереомерных форм, одной или более атропоизомерных форм, и их смесей в любом соотношении. Когда соединение Таблицы 1 изображено с определенной стереохимической конфигурацией, в данном документе также предоставлена любая альтернативная стереохимическая конфигурация соединения, а также смесь стереоизомеров соединения в любом соотношении. Например, когда соединение из Таблицы 1 имеет стереоцентр, который имеет стереохимическую конфигурацию «S», в данном документе также предусмотрен энантиомер соединения, причем данный стереоцентр находится в стереохимической конфигурации «R».

Аналогичным образом, когда соединение из Таблицы 1 имеет стереоцентр, который находится в «R» -конфигурации, в данном документе также предусмотрен энантиомер соединения в «S» стереохимической конфигурации. Также предложены смеси соединения со стереохимической конфигурацией «S» и «R». Кроме того, если соединение из Таблицы 1 имеет два или более стереоцентра, также предложены любые энантиомеры или диастереомеры соединения. Например, если соединение из Таблицы 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями «R» и «R», соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры с «S» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно, «S» и «R» стереохимическими конфигурациями, соответственно, и «R» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно. Если соединение из Таблицы 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями «S» и «S», соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры с «R» и «R» стереохимическими конфигурациями, соответственно, «S» и «R» стереохимическими конфигурациями, соответственно, и «R» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно. Если соединение из Таблицы 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями «S» и «R», соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры с «R» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно, «R» и «R» стереохимическими конфигурациями, соответственно, и «S» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно. Аналогично, если соединение из Таблицы 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями «R» и «S», соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры с «S» и «R» стереохимическими конфигурациями, соответственно, «R» и «R» стереохимическими конфигурациями, соответственно, и «S» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно. Кроме того, некоторые структуры могут существовать в виде геометрических изомеров (т. е., *цис* и *транс* изомеры), в виде таутомеров или атропоизомеров. Кроме того, любая приведенная в данном документе формула предназначена также для ссылки на любое одно из гидратов, сольватов и аморфных и полиморфных форм таких соединений и их смесей, даже если такие формы явно не указаны. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой воду, а сольваты представляют собой гидраты.

[138] Иллюстративные примеры соединений, подробно описанных в данном документе, включая промежуточные соединения и конечные соединения, изображены в таблицах и в других местах в данном документе. Понятно, что в одном аспекте любое из соединений может применяться в способах, подробно описанных в данном документе, включая, где это применимо, промежуточные соединения, которые могут быть выделены и введены индивиду или субъекту.

[139] Соединения, изображенные в данном документе, могут присутствовать в виде солей, даже если соли не изображены, и понятно, что композиции и способы, предложенные

в данном документе, охватывают все соли и сольваты соединений, изображенных в данном документе, а также несолевую и несольватную форму соединения, как понятно специалисту в данной области. В некоторых вариантах осуществления изобретения соли соединений, предложенных в данном документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли.

[140] В одной вариации соединения данного изобретения представляют собой синтетические соединения, полученные для введения индивидууму или субъекту. В другой вариации предложены композиции, содержащие соединение в существенно чистой форме. В другой вариации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, подробно описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В другом вариации предложены способы введения соединения. Очищенные формы, фармацевтические композиции и способы введения соединений являются пригодными для любого соединения или его формы, подробно описанной в данном документе.

[141] Любая вариация или вариант осуществления R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6, Z^7, Z^8, Z^9, Z^{10}, Z^{11}, Z^{12}, Z^{13}, Z^{14}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^j, R^k, R^m, R^n, R^o, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^x, R^y, R^z, R^A, R^B, R^C, m, n, p и q, предложенные в данном документе, могут быть объединены с любыми другими вариантами или вариантами осуществления R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6, Z^7, Z^8, Z^9, Z^{10}, Z^{11}, Z^{12}, Z^{13}, Z^{14}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^j, R^k, R^m, R^n, R^o, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^x, R^y, R^z, R^A, R^B, R^C, m, n, p и q, так же, как если бы каждая комбинация была отдельно и специально описана.

[142] Другие варианты осуществления будут очевидны для специалистов в данной области техники из следующего подробного описания.

[143] В контексте данного документа, когда любая переменная встречается в химической формуле более одного раза, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае.

[144] Формула (II) включает в себя все ее подформулы. Например, формула (II) включает соединения формулы (I-G), (I) (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F), (II-A) и (II-A1).

[145] Названия соединений 1-552, представленные в настоящем документе, как проиллюстрировано в таблице 1 и примерах 1-16, предоставлены программным обеспечением ChemInnovation Chem 4d версии 7.5.0.0. Названия промежуточных соединений 1.1-10.0, как проиллюстрировано в примерах A-MM, предоставлены ChemBioDraw Professional 15.0. Специалисту в данной области должно быть понятно, что соединения могут быть названы или идентифицированы с использованием различных общепризнанных систем номенклатуры и символов. В качестве примера, соединения могут быть названы или идентифицированы общими именами, систематическими или несистематическими названиями. Номенклатурные системы и символы, которые широко известны в области химии, включают, например, Chemical Abstract Service (CAS), ChemBioDraw Ultra и Международный союз теоретической и прикладной химии (IUPAC).

Композиции

[146] Также предложены композиции, такие как фармацевтические композиции, которые включают соединение, раскрытое и/или описанное в данном документе, и один или более дополнительных лекарственных средств, фармацевтических агентов, адъювантов, носителей, эксципиентов и тому подобное. Подходящие лекарственные и фармацевтические агенты включают те, которые описаны в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает фармацевтически приемлемый эксципиент или адъювант и по меньшей мере один химический компонент, как описано в данном документе. Примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают, но не ограничиваются ими, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, кроскармеллозу натрия, глюкозу, желатин, сахарозу и карбонат магния. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены композиции, такие как фармацевтические композиции, которые содержат одно или более соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли.

[147] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложена фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение формулы (II), (I-G), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F) или (II-A) или соединение таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых аспектах композиция может содержать синтетическое промежуточное соединение, которое может быть использовано при получении соединения, описанного в данном документе. Композиции, описанные в данном документе, могут содержать любые другие подходящие активные или неактивные агенты.

[148] Любая из композиций, описанных в данном документе, может быть стерильной или содержать компоненты, которые являются стерильными. Стерилизация может быть достигнута способами, известными в данной области. Любая из описанных в данном документе композиций может содержать одно или более соединений или конъюгатов, которые являются по существу чистыми.

[149] Также предложены упакованные фармацевтические композиции, содержащие фармацевтическую композицию, как описано в данном документе, и инструкции по применению композиции для лечения пациента, страдающего заболеванием или патологическим состоянием, описанным в данном документе.

Способы применения

[150] Соединения и композиции, подробно описанные в данном документе, такие как фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой формулы, предложенной в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент, могут применяться в способах введения и лечения, предложенных в данном документе.

[151] Не ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что соединения и

фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, действуют путем модуляции никотинамидфосфорибозилтрансферазы (NAMPT). В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, представляют собой активаторы NAMPT. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного активностью NAMPT, у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (II), (I-G), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F) или (II-A) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения рака, гиперпролиферативного заболевания или патологического состояния, воспалительного заболевания или патологического состояния, метаболического расстройства, сердечного заболевания или патологического состояния, вызванного химиотерапией повреждения ткани, почечного заболевания, метаболического заболевания, неврологического заболевания или травмы, нейродегенеративного расстройства или заболевания, заболеваний, вызванных нарушением функции стволовых клеток, заболеваний, вызванных повреждением ДНК, первичных митохондриальных нарушений или мышечного заболевания, или нарушения атрофии мышц у индивидуума или субъекта, включающее введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (II), (I-G), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F) или (II-A) или соединения таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[152] Также в данном документе предложено применение соединения формулы (II), (I-G), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F) или (II-A) или соединения таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного активностью NAMPT, у субъекта. В некоторых аспектах предложено соединение или композиция, как описано в данном документе, для применения в способе лечения организма человека или животного посредством терапии. В некоторых вариантах осуществления предложенные в данном документе соединения представляют собой соединения формулы (II) (I-G), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F) или (II-A) или соединение таблицы 1 или его фармацевтически приемлемую соль для применения в способе лечения человека или животного с помощью терапии. В некоторых вариантах осуществления предложенные в данном документе представляют собой соединения формулы (II), (I-G), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F) или (II-A) или соединение таблицы 1, или их фармацевтически

приемлемую соль для лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного активностью NAMPT. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, гиперпролиферативного заболевания или патологического состояния, воспалительного заболевания или патологического состояния, нарушения обмена веществ, заболевания или патологического состояния сердца, повреждения тканей, вызванного химиотерапией, заболевания почек, нарушения обмена веществ, неврологического заболевания или травмы, нейродегенеративного расстройства или заболевания, заболеваний, вызванных нарушением функции стволовых клеток, заболеваний, вызванных повреждением ДНК, первичных митохондриальных нарушений, или мышечного заболевания, или нарушения атрофии мышц.

[153] В данном документе также предложены композиции (включая фармацевтические композиции), описанные в данном документе, для применения при лечении, предупреждении и/или замедлении начала и/или развития заболевания, описанного в данном документе, и других способах, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления композиция содержит фармацевтический состав, который присутствует в стандартной лекарственной форме.

[154] В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой мышь, крысу, собаку, кошку, кролика, свинью, овцу, лошадь, корову или человека. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

[155] Существует множество патологических состояний, при которых опосредованная низкомолекулярными соединениями стимуляция активности NAMPT, которая повышает уровни НАД+, потенциально может быть клинически пригодной (Strømland et al., *Biochem Soc Trans*. 2019, 47(1):119-130; Ralto et al., *Nat Rev Nephrol*. 2019; Fang et al., *Trends Mol Med*. 2017, 23(10):899-916; Yoshino et al., *Cell Metab*. 2011,14(4):528-36; Yang and Sauve, *Biochim Biophys Acta*. 2016, 1864:1787-1800; Verdin, *Science*. 2015, 350(6265):1208-13). Данные патологические состояния включают, но не ограничиваются ими, сердечные заболевания, вызванное химиотерапией повреждение тканей, почечные заболевания, метаболические заболевания, мышечные заболевания, неврологические заболевания и травмы, заболевания, вызванные нарушением функции стволовых клеток, повреждением ДНК и первичными митохондриальными нарушениями. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, опосредованное активностью NAMPT, представляет собой сердечное заболевание, вызванное химиотерапией повреждение ткани, почечное заболевание, метаболическое заболевание, мышечное заболевание, неврологическое заболевание или травму, заболевание, вызванное нарушением функции стволовых клеток или повреждением ДНК, и первичным митохондриальным расстройством.

[156] **Сердечные заболевания.** В различных доклинических моделях сердечной недостаточности уровни НАД и NAMPT снижены. В данных моделях сердечная функция

может быть восстановлена либо за счет восстановления НАД с помощью перорального приема, либо за счет сверхэкспрессии NAMPT (Diguet et al, *Circulation*. 2018, 137:2256-2273; Zheng et al., *Clin Sci (Lond)*. 2019, 133(13):1505-1521; Smyrnias et al., *J Am Coll Cardiol*. 2019, 73(14):1795-1806). Таким образом, повышение каталитической эффективности NAMPT с помощью низкомолекулярных активаторов для компенсации сниженных уровней белка является многообещающей стратегией лечения различных форм сердечной недостаточности.

[157] **Повреждение тканей, вызванное химиотерапией.** Использование режимов химиотерапии часто ограничивается токсичностью для здоровых тканей, и считается, что главную роль играет тяжелый окислительный стресс. Было продемонстрировано, что повышение НАД вызывает сильную антиоксидантную реакцию. Поэтому активаторы NAMPT считаются широко пригодными в различных условиях химиотерапии для предотвращения обратимых и необратимых вторичных патологий. Примерами являются кардиотоксичность антрациклина и трастузумаба, повреждение почек, вызванное цисплатином, периферические невропатии, вызванные цисплатином, паклитакселом, винкристином и другими агентами. Нейропротекция за счет активации NAMPT также пригодна для лечения/предотвращения связанных с химиотерапией когнитивных функций («центральная нейротоксичность»), которые вызваны разрушением здоровой нервной ткани как во время активного лечения, так и спустя долгое время после прекращения лечения. Например, см. Zheng et al., *Clin Sci (Lond)*. 2019, 133(13):1505-1521.

[158] **Заболевания почек.** Заболевания почек широко распространены и являются областью неотложной неудовлетворенной медицинской потребности. Примерно у 3% госпитализированных пациентов диагностируется острая почечная недостаточность (AKI). У части пациентов развивается хроническое заболевание почек, которое может потребовать длительного диализа или трансплантации почки. Ключевым признаком почечной дисфункции является снижение активности SIRT1 и SIRT3, характеризующееся снижением сиртуинового субстрата НАД, в первую очередь за счет нарушения *de novo* синтез НАД+. NAMPT сильно экспрессируется при повреждении почек, поэтому активация низкомолекулярными соединениями с помощью NAMPT считается эффективной мерой предотвращения AKI. Точно так же гипертрофия мезангиальных клеток почек демонстрирует истощение НАД+, и восстановление внутриклеточных уровней НАД+ считается эффективным. Например. см. Poyan Mehr et al., *Nat Med*. 2018, Sep; 24(9): 1351-9.

[159] **Метаболические нарушения.** Повышение НАД+ улучшает чувствительность к инсулину, дислипидемию, функцию митохондрий при метаболических заболеваниях и защищает/улучшает неалкогольный и алкогольный стеатогепатит в доклинических моделях. Только в США более чем у 3 миллионов человек в год диагностируют неалкогольный стеатогепатит, и он является одной из основных причин трансплантации печени. См. Guarino and Dufour, *Metabolites*. 2019, Sep 10;9(9), pii: E180; Yoshino et al., *Cell Metab*. 2011,14(4):528-36.

[160] **Мышечные заболевания.** Доклинические данные показали, что стратегии

усиления НАД+ могут облегчить дисфункцию скелетных мышц при ряде патологических состояний, включая мышечную дистрофию Дюшенна и возрастную саркопению. См. Zhang et al., *Clin Sci (Lond)*. 2019, 133(13):1505-1521; Mohamed et al., *Aging (Albany NY)*. 2014, 6(10):820-34; Ryu et al., *Sci Transl Med*. 2016, 8(361):361ra139.

[161] **Неврологические заболевания и травмы.** Восполнение НАД посредством активации NAMPT оказывает нейропротекторное и терапевтическое действие в широком диапазоне доклинических моделей неврологических заболеваний и травм, включая возрастное снижение когнитивных функций, глаукому, ишемический инсульт и ALS. См. Johnson et al., *NPJ Aging Mech Dis*. 2018, 4:10; Harlan et al., *J Biol Chem*. 2016, 291(20):10836-46; Zhao et al., *Stroke*. 2015, Jul;46(7):1966-74; Williams et al., *Front Neurosci*. 2017, Apr 25;11:232.

[162] **Заболевания, вызванные нарушением функции стволовых клеток.** Повышение НАД способствует активации стволовых клеток и кроветворению и пригодно для ускорения роста популяций стволовых клеток после трансплантации стволовых клеток. См. Pi et al., *Aging (Albany NY)*. 2019, 11(11):3505-3522.

[163] **Нарушения, вызванные повреждением ДНК и первичными митохондриальными нарушениями**. Активаторы NAMPT также будут пригодны при лечении заболеваний, связанных с повреждением ДНК, которые связаны с фенотипом ускоренного старения, таких как пигментная ксеродерма, синдром Кокейна и атаксия-телеангиэктазия. Точно так же существует несколько первичных митохондриальных расстройств с общими симптомами и проявлениями, для которых усиление НАД посредством активации NAMPT может быть пригодным терапевтическим вмешательством. См. Fang et al, *Cell*. 2014, 157(4):882-896; Khan et al, *EMBO Mol Med*. 2014, Jun;6(6):721-31; Cerutti et al., *Cell Metab*. 2014, 19(6):1042-9.

[164] В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного активностью NAMPT, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (II), (I-G), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F) или (II-A) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, причем заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из сердечных заболеваний, вызванных химиотерапией повреждений тканей, заболеваний почек, метаболических заболеваний, мышечных заболеваний, неврологических заболеваний и травм, заболеваний, вызванных поврежденными стволовыми клетками функцию, повреждения ДНК и первичных митохондриальных нарушений.

[165] Дополнительные области применения низкомолекулярных активаторов NAMPT представлены в таблице 2.

Таблица 2

Повреждение тканей, вызванное раком и химиотерапией	Кардиотоксичность антрациклинов и трастузумаба Кардиотоксичность ингибиторов протеасом Поражение почек, вызванное цисплатином Профилактика/лечение когнитивной дисфункции в результате химиотерапии («центральная нейротоксичность») Индуцированное химиотерапией нарушение кроветворения и миелосупрессия Кахексия при раке Химиопрофилактика немеланомного рака кожи у пациентов с высоким риском химиопрофилактика гепатоцеллюлярной карциномы
Сердечно-сосудистые заболевания	Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса Гипертрофическая кардиомиопатия Сердечные аритмии Сердечная дисфункция, связанная с мышечной дистрофией Дюшенна Сердечная дисфункция, связанная со склеродермией, волчанкой, митохондриальными расстройствами, болезнью Кавасаки Повышенное кровяное давление Инфаркт миокарда
Заболевания почек	Острое повреждение почек, включая нефропатию, после обширных операций, включая операции на сердце и сосудах. Острое повреждение почек после гипотензии, геморрагического шока или остановки сердца Острое повреждение почек после воздействия контрастных веществ, используемых для МРТ, КТ или других методов визуализации, особенно в контексте диабета Хроническое заболевание почек. Гломерулонефрит Гипертрофия мезангиальных клеток почек Созревание артериальных венозных фистул
Хронические воспалительные и	Хроническое обструктивное заболевание легких Астма

фиброзные заболевания	Склеродермия Дерматомиозит Красная волчанка Ревматоидный артрит и спондилоартропатия Ювенильный идиопатический артрит Болезнь Крона Воспалительное заболевание кишечника Экзема Псориаз и псориатический артрит Идиопатический легочный фиброз
Сосудистые заболевания	Артериальные и венозные тромбозы Ишемический инсульт Артериосклероз
Метаболическая дисфункция	Ожирение Диабет Метаболический синдром Алкогольный стеатогепатит Неалкогольный стеатогепатит Дислипидемия Диабетическая невропатия Диабетический гастропарез
Мышечные заболевания	Мышечные дистрофии, в том числе: Дюшенна, Беккера, врожденная, дистальная, Эмери-Дрейфуса, фацио-лопаточно-плечевая, конечностно-поясная, миотоническая и окулофарингеальная саркопения Старческая астения Полимиозит Старение мышечных стволовых клеток, развитое в контексте дефицита питательных веществ. Немитохондриальные миопатии, такие как наследственные миопатии, миотония, врожденные миопатии, выбранные из немалиновой миопатии, мульти/миникорная миопатия, центроядерная миопатия и метаболические миопатии, воспалительные миопатии
Неврологические	Депрессия

заболевания и травмы	Лобно-височная деменция Рассеянный склероз Боковой амиотрофический склероз Периферическая невропатия вследствие диабета, химиотерапии Болезнь Альцгеймера Болезнь Паркинсона Болезнь Хантингтона Спинальная мышечная атрофия Спиноцеребеллярные атаксии Спастические параплегии Глаукома Возрастная макулярная дегенерация Возрастное снижение когнитивных функций Индуцированная шумом и возрастная потеря слуха Ишемический инсульт Травматическое повреждение мозга Неонатальное повреждение нерва Травма зрительного нерва Травмы спинного мозга Периферические невропатии или воспаление тканей, вызванное цисплатином, паклитакселом, винкристином, другими химиотерапевтическими агентами или облучением. Периферические невропатии (зависящие от длины и не зависящие от длины), поражающие двигательные, чувствительные или вегетативные нервы, возникающие в результате: диабета, нарушения толерантности к глюкозе, гипертонии, инфекций, травм, аутоиммунных заболеваний, васкулита, атеросклероза, дефицита витаминов (особенно B6 и B12), алкоголизма, заболеваний печени или почек или воздействия токсинов
Нарушения, вызванные повреждением ДНК и первичными митохондриальным	Пигментная ксеродерма Синдром Коккейна Атаксия телеангиэктазия Синдром MEGDEL Болезнь Шарко-Мари-Тута 2 типа

и расстройствами	Первичные митохондриальные заболевания (расстройства), включая NARP, MELAS, хроническую прогрессирующую наружную офтальмоплегию, болезнь Лея, наследственную оптическую невропатию Лебера, MERRF, синдром Барта, болезнь Люфта, синдром Кернса-Сейра, аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва атаксия Фридрейха синдром Вернера
Общие пункты	Восстановление тканей после физической травмы, геморрагического шока, трансплантации тканей, трансплантации органов, включая сердце, легкие, печень и почки Лечение стволовыми клетками, включая перенос гемопоэтических стволовых клеток, аллогенную мезенхимальную стволовую терапию при острой реакции «трансплантат против хозяина», дефицит лимбальных стволовых клеток из-за генетических или приобретенных состояний, нарушающих нормальный обмен эпителия роговицы.

[166] В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, опосредованное активностью NAMPT, представляет собой рак и вызванное химиотерапией повреждение тканей, сердечно-сосудистое заболевание, заболевание почек, хроническое воспалительное и фиброзное заболевание, заболевание сосудов, метаболическую дисфункцию, мышечное заболевание, неврологическое заболевание или травму или нарушение, вызванное повреждением ДНК или первичное митохондриальное заболевание. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного активностью NAMPT, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (II), (I-G), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F) или (II-A) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой вызванное раком или химиотерапией повреждение тканей, сердечно-сосудистое заболевание, заболевание почек, хроническое воспалительное или фиброзное заболевание, заболевание сосудов, метаболическую дисфункцию, мышечное заболевание, неврологическое заболевание или травму, нарушение, вызванное повреждением ДНК или первичным митохондриальным расстройством, включая любое из заболеваний, перечисленных в таблице 2.

Проницаемость

[167] Мембранная проницаемость является ключевым свойством при разработке низкомолекулярных лекарств, особенно для соединений, которые имеют внутриклеточные мишени, поскольку их эффективность в значительной степени зависит от их способности проникать через мембрану. Эффективность лекарства может зависеть от способности лекарства достигать предполагаемого места действия. Всасывание лекарств представляет собой поступление лекарства в кровоток. На данный процесс влияют многие факторы, в том числе физико-химические свойства препарата, состав и способ введения. Как правило, для перорального лечения препарат необходимо вводить через кишечник в кровь. Для других путей, таких как внутривенная терапия, внутримышечная инъекция и энтеральное питание, всасывание в кровь более прямолинейно. Независимо от способа введения, для достижения терапевтического эффекта лекарства должны растворяться и всасываться. Путем корректировки факторов, влияющих на всасывание, можно изменить фармакокинетический (ФК) профиль лекарственного средства. Проницаемость лекарства через биологические мембраны является ключевым фактором, влияющим на всасывание и распределение. Это связано с тем, что если лекарство хочет попасть в большой круг кровообращения, ему сначала необходимо пересечь несколько полупроницаемых клеточных мембран. Лекарства могут проникать через клеточные мембраны путем пассивной диффузии, облегченной пассивной диффузии, активного транспорта и пиноцитоза. Физико-химические свойства препарата (такие как размер и липофильность), а также мембранные механизмы оттока могут привести к плохой проницаемости.

[168] Для перорально вводимых препаратов большая часть всасывания происходит в тонком кишечнике. Следовательно, лекарства, которые плохо всасываются и/или активно выводятся из тонкой кишки, будут иметь низкую вероятность фактического достижения предполагаемого места действия. Эта низкая вероятность достижения предполагаемого места действия, таким образом, значительно снижает эффективность лекарственного средства, требуя значительно более высоких и потенциально нереалистичных дозировок по сравнению с дозами, которые можно было бы ожидать с помощью анализов активности на мишени *in vitro*. И наоборот, лекарства, которые легко всасываются и/или имеют уменьшенный объем активного выведения из тонкой кишки, скорее всего, потребуют более низких доз для введения, чем аналогичные или даже более «сильные» лекарства, которые плохо всасываются. Соответственно, способность лекарственного средства всасываться и объем эффлюкса, который происходит в тонкой кишке, является важным фактором при разработке любого перорально вводимого лекарственного средства.

[169] Существует множество методов *in vitro* для оценки проницаемости лекарств и прогнозирования их всасывания *in vivo*. Одним из таких методов является анализ проницаемости Caco-2. Линия клеток Caco-2 происходит от карциномы толстой кишки человека и имеет многие характеристики, которые напоминают эпителиальные клетки кишечника. Анализ проницаемости Caco-2 представляет собой хороший способ исследовать проницаемость кишечника человека и эффлюкс лекарств. Монослои клеточной линии Caco-2 были признаны точной моделью *in vitro* всасывания лекарств в тонком

кишечнике человека. Несмотря на то, что клеточную линию выделяли из аденокарциномы толстой кишки человека, дифференцированные клетки Caco-2 напоминают энтероциты (абсорбирующие клетки тонкой кишки) в том смысле, что клетки Caco-2 образуют функциональные плотные соединения, апикальные и базолатеральные домены и цитоскелет щеточной каймы. Анализ проницаемости Caco-2 измеряет скорость транспорта соединения через клетку Caco-2 и оценивает транспорт в обоих направлениях. Было показано, что *in vitro* кажущаяся проницаемость (P_{aap}) лекарственного средства для клеток Caco-2 в апикально-базолатеральном направлении коррелирует с пероральным всасыванием *in vivo* у людей, оба препарата с плохой проницаемостью клеток Caco-2 имеют плохое всасывание в тонкой кишке *in vivo* и препараты с высокой или полной проницаемостью клеток Caco-2 имеют высокое всасывание лекарственных средств в тонком кишечнике *in vivo* (Artursson, *et al.*, Biochem Biophys Res Comm, 1991, 3(29): 880-885). Как правило, препараты, которые полностью всасываются *in vivo*, имеют коэффициент проницаемости более 1×10^{-6} см/с, а препараты, которые плохо всасываются, имеют коэффициент проницаемости менее 1×10^{-7} см/с в апикально-базолатеральном направлении в клетках Caco-2.

[170] Кроме того, клетки Caco-2 использовали для идентификации и количественной оценки уровней активного эффлюкса лекарственного средства. Активный эффлюкс лекарственного средства можно определить путем расчета отношения P_{aap} в базолатеральном к апикальному направлению и P_{aap} в апикально-базолатеральном направлении. Как правило, чем ниже соотношение, тем больше способность лекарственного средства достигать предполагаемого места действия, и чем больше способность лекарственного средства достигать предполагаемого места действия, тем выше потенциальная эффективность лекарственного средства.

[171] Соединения, предложенные в данном документе, подходят для перорального введения, что измеряется их характеристиками проницаемости, оцененными на клеточной модели Caco-2. Было продемонстрировано, что соединения, описанные в данном документе, обладают улучшенной проницаемостью, как описано в Биологическом примере 2 в данном документе.

Дозы

[172] Соединения и композиции, раскрытые и/или описанные в данном документе, вводят в терапевтически эффективной дозе, например в дозе, достаточной для лечения заболевания. Хотя уровни доз для человека еще предстоит оптимизировать для химических веществ, описанных в данном документе, обычно дневная доза составляет от 0,01 до 100 мг/кг массы тела; В некоторых случаях от около 0,05 до 10,0 мг/кг массы тела, а в некоторых вариантах осуществления изобретения обеспечивается выделение от около 0,10 до 1,4 мг/кг массы тела. Таким образом, для введения человеку весом 70 кг в некоторых вариантах осуществления изобретения диапазон доз может составлять от 0,7 до 7000 мг в день; в некоторых вариантах осуществления изобретения от около 3,5 до 700,0 мг в день, а в некоторых вариантах осуществления изобретения от около 7 до 100,0 мг в день. Количество

вводимого химического вещества будет зависеть, например, от субъекта и состояния заболевания, подвергаемого лечению, тяжести заболевания, способа и графика введения и решения назначающего врача. Например, иллюстративный пример диапазона доз для перорального введения составляет от около 5 мг до около 500 мг в день, и иллюстративный пример дозировки для внутривенного введения составляет от около 5 мг до около 500 мг в день, каждый в зависимости от фармакокинетики соединения.

[173] Суточная доза представляет собой общее количество, вводимое за день. Суточная доза может вводиться, но не ограничивается этим, каждый день, через день, каждую неделю, каждые 2 недели, каждый месяц или с различным интервалом. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточную дозу вводят в течение периода от одного дня до жизни субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточную дозу вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточную дозу вводят в виде нескольких разделенных доз, например, в 2, 3 или 4 разделенных дозах. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточную дозу вводят в 2 разделенных дозах.

[174] Введение соединений и композиций, раскрытых и/или описанных в данном документе, может осуществляться любым приемлемым способом введения терапевтических агентов, включая, но не ограничиваясь этим, пероральное, подъязычное, подкожное, парентеральное, внутривенное, интраназальное, местное, трансдермальное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутрилегочное, вагинальное, ректальное или внутриглазное введение. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или композицию вводят перорально или внутривенно. В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрытое и/или описанное в данном документе соединение или композицию вводят перорально.

[175] Фармацевтически приемлемые композиции включают твердые, полутвердые, жидкие и аэрозольные лекарственные формы, такие как таблетки, капсулы, порошок, жидкость, суспензия, суппозиторий и аэрозольные формы. Соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, также можно вводить в дозированных формах с замедленным или контролируемым высвобождением (например, таблетки с контролируемым/замедленным высвобождением, инъекцию вещества замедленного всасывания, осмотический насос или трансдермальные (включая электротранспортные) пластыри) в течение длительного времени и/или импульсное введение с заданной скоростью. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции предложены в единичных дозированных формах, пригодных для однократного введения точной дозы.

[176] Соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более обычными фармацевтическими носителями или эксципиентами (например, маннитом, лактозой, крахмалом, стеаратом магния, сахарином натрия, тальком, целлюлозой, кроскармеллозой натрия, глюкозой, желатином, сахарозой, карбонатом магния). При желании фармацевтическая композиция может также содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как

смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, солюбилизирующие агенты, pH-буферные агенты и тому подобное (например, ацетат натрия, цитрат натрия, производные циклодекстрина, сорбитанмонолаурат, ацетат триэтаноламина, олеат триэтаноламина). Обычно, в зависимости от предполагаемого способа введения, фармацевтическая композиция будет содержать от около 0,005% до 95% или от около 0,5% до 50% по массе соединения, раскрытого и/или описанного в данном документе. Фактические способы приготовления таких дозированных форм известны или будут очевидны для специалистов в данной области; например, см. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания.

[177] В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции будут принимать форму пилюли или таблетки, и, таким образом, композиция может содержать наряду с раскрытыми и/или описанными в данном документе соединениями один или несколько разбавителей (например, лактозы, сахарозы, дикальцийфосфата), смазывающее вещество (например, стеарат магния) и/или связующее (например, крахмал, камедь акации, поливинилпирролидин, желатин, целлюлоза, производные целлюлозы). Другие твердые лекарственные формы включают порошок, marume, раствор или суспензию (например, в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах), заключенные в желатиновую капсулу.

[178] Жидкие фармацевтически вводимые композиции могут, например, быть получены путем растворения, диспергирования или суспендирования и т. д. соединения, раскрытого и/или описанного в данном документе, и необязательных фармацевтических добавок в носителе (например, вода, физиологический раствор, водная декстроза, глицерин, гликоли, этанол или подобное), чтобы образовать раствор или суспензию. Инъецируемые препараты могут быть приготовлены в обычных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, в виде эмульсий, либо в твердых формах, подходящих для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией. Процентное содержание соединения, содержащегося в таких парентеральных композициях, зависит, например, от физической природы соединения, активности соединения и потребностей субъекта. Однако процентное содержание активного ингредиента от 0,01% до 10% в растворе применимо и может быть выше, если композиция представляет собой твердое вещество, которое впоследствии будет разбавлено до другой концентрации. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция будет составлять от около 0,2 до 2% соединения, раскрытого и/или описанного в данном документе, в растворе.

[179] Фармацевтические композиции соединений, раскрытых и/или описанных в данном документе, также можно вводить в дыхательные пути в виде аэрозоля или раствора для распылителя или в виде порошка мелкого помола для инсуффляции, одного или в сочетании с инертным носителем, таким как лактоза. В таком случае частицы фармацевтической композиции могут иметь диаметры менее 50 микрон или в некоторых вариантах осуществления изобретения менее 10 микрон.

[180] Кроме того, фармацевтические композиции могут включать соединение,

раскрытое и/или описанное в данном документе, и один или более дополнительных лекарственных средств, фармацевтических агентов, адъювантов и тому подобное. Подходящие лекарственные и фармацевтические агенты включают те, которые описаны в данном документе.

Наборы

[181] Также предложены изделия и наборы, содержащие любое из предложенных здесь соединений или фармацевтических композиций. Изделие может содержать контейнер с этикеткой. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер может содержать фармацевтическую композицию, предложенную в данном документе. Этикетка на контейнере может указывать, что фармацевтическая композиция применяется для предотвращения, лечения или подавления состояния, описанного в данном документе, и может также указывать направления для *in vivo* или *in vitro* применения.

В одном аспекте в данном документе предложены наборы, содержащие соединение или композицию, описанные в данном документе, и инструкции по применению. Наборы могут содержать инструкции по применению при лечении сердечных заболеваний у индивидуума или субъекта, нуждающегося в этом. Набор может дополнительно содержать любые материалы или оборудование, которые могут применяться при введении соединения или композиции, такие как флаконы, шприцы или внутривенные пакеты. Набор также может содержать стерильную упаковку.

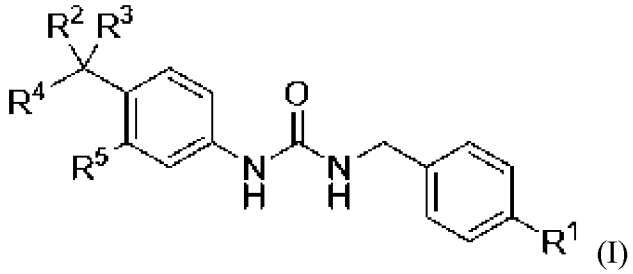
Комбинации

[182] Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые в данном документе, можно вводить отдельно или в сочетании с другими видами терапии и/или терапевтическими агентами, пригодными для лечения вышеупомянутых расстройств, заболеваний или патологических состояний.

ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[183] Следующие перечисленные варианты осуществления представляют некоторые аспекты изобретения.

1. Соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

R^1 представляет собой галоген или метокси;

R^2 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с Z^4 и

промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца

R^3 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^4 представляет собой

a) $Z^1NR^aC(O)$-,

b) $Z^2C(O)NR^b$-,

c) $Z^3(CR^cR^d)_mNR^e$-,

d) $Z^4S(O)_2(CH_2)_n$-,

e) $Z^5OC(O)$-,

f) $NR^fR^gC(O)$-,

g) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями, или

h) 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^y, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -$C(O)OC_1$-C_6 алкила, -$C(O)C_1$-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями; где

каждый R^a и R^e независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^b представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с R^5 и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил, или R^c и R^d вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил;

R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -$C(O)R^h$, -$NHC(O)OC_1$-C_6 алкила, -NR^jR^k, -$C(O)NR^mR^n$, 3- 6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^h независимо представляет собой -C_1-C_6 алкил, -O-C_1-C_6 алкил или C_6-C_{12} арил, необязательно замещенные одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями;

каждый R^x независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -NR^oR^p, 3-6-членного гетероциклоалкила или

гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^y независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)NR^qR^r, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^j, R^k, R^m, R^n, R^o, R^p, R^q и R^r независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

m равно 0 или 1; и

n равно 0, 1 или 2;

R^5 представляет собой водород или взят вместе с R^b и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

каждый Z^1 и Z^5 независимо представляет собой R^z;

каждый Z^2 и Z^3 независимо представляет собой водород или R^z;

Z^4 представляет собой водород или R^z или взят вместе с R^2 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца; и

R^z выбран из группы, состоящей из:

a) C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -CN, C_3-C_6 циклоалкила, -NHC_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-10-членного гетероарила, причем каждый C_6-C_{12} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил и 5-10-членный гетероарил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

b) C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных 5- или 10-членным гетероарилом, причем 5- или 10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

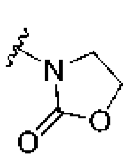
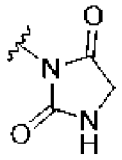
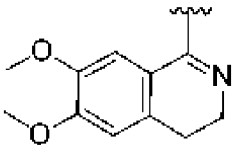
c) C_1-C_6 алкокси;

d) 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^w, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -C(O)OC_1-C_6 алкила, -C(O)C_1-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями; причем каждый R^w независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)NR^uR^v, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила; и при этом каждый R^u и R^v независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

e) C_6-C_{12} арила; и

f) 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями,

причем (1) когда R^4 представляет собой $Z^1NR^aC(O)$-, Z^1 отличен от метила, незамещенного циклопропила, $-C(CH_3)_2CH_2OH$ и $-CH_2$-тиофурана;

(2) R^4 отличен от 4-метилпиперазинила, 4-фенилпиперазинила, 4-пиридилпиперазинила, 4-(фуранилметил)пиперазинила,  ,  и  ; и

(3) соединение формулы (I) не представляет собой соединение таблицы 1X.

2. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой галоген.

3. Соединение по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой Cl.

4. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой метокси.

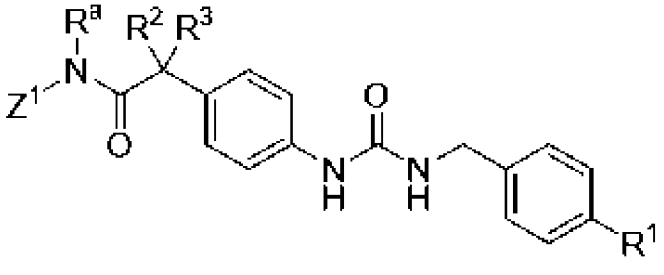
5. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой водород.

6. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил.

7. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород.

8. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил.

9. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-A):

 (I-A).

10. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a представляет собой водород.

11. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a представляет собой C_1-C_6 алкил.

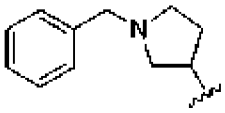
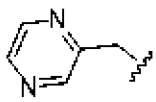
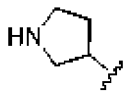
12. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^1 выбран из группы, состоящей из:

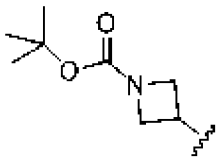
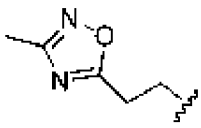
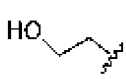
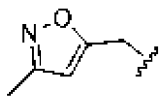
C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, C_3-C_6 циклоалкила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-10-членного гетероарила, причем C_6-C_{12} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил и 5-10-членный гетероарил каждый независимо необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

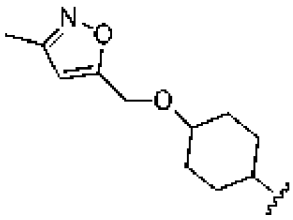
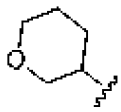
C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных 5- или 10-членным гетероарилом, причем 5- или 10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен C_1-C_6 алкилом; и

3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -C_1-C_6 алкила и -C(O)OC_1-C_6 алкила, причем -C_1-C_6 алкил необязательно замещен C_6-C_{12} арилом.

13. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^1 выбран из группы, состоящей из этила,

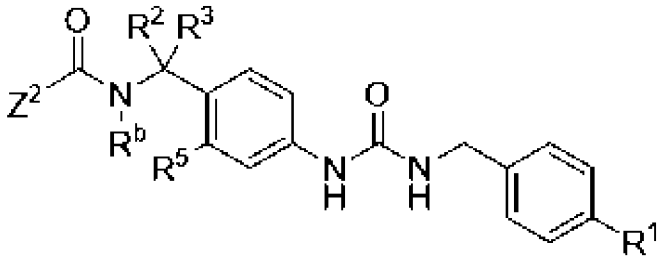
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  и  .

14. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-B):



(I-B).

15. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^b представляет собой водород.

16. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^b представляет собой C_1-C_6 алкил.

17. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^b взят вместе с R^5 и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца.

18. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 14-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 представляет собой водород.

19. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 14-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 выбран из группы, состоящей из

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_3-C_6 циклоалкила и 5-10-членного гетероарила;

C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

C_1-C_6 алкокси.

3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного одним или более -C_1-C_6 алкильными заместителями;

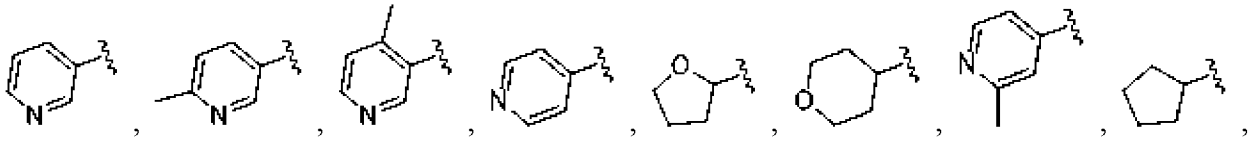
C_6-C_{12} арила; и

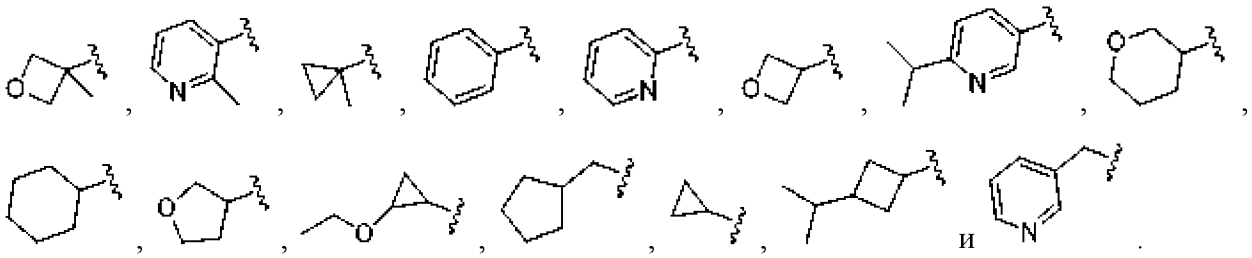
5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями.

20. Соединение по варианту осуществления 19 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более -C_1-C_6 алкильными заместителями.

21. Соединение по варианту осуществления 20 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 представляет собой пиридильную группу, необязательно замещенную одним или более -C_1-C_6 алкильными заместителями.

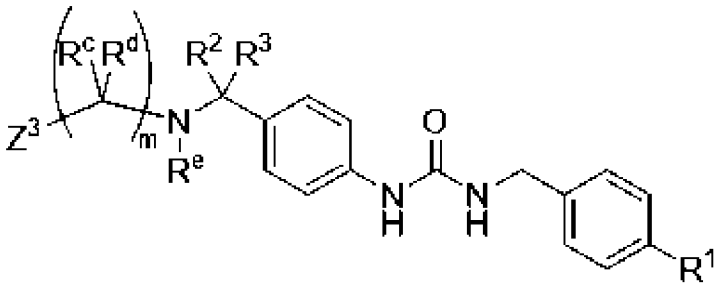
22. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 14-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 выбран из группы, состоящей из этила,  ,





23. Соединение по варианту осуществления 22 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 представляет собой  .

24. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-C):


(I-C).

25. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 24 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равно 1.

26. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 24 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равно 0.

27. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 24-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c представляет собой водород.

28. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 24-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c представляет собой C_1-C_6 алкил.

29. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, 24-25 и 27-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^d представляет собой водород.

30. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, 24-25 и 27-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^d представляет собой C_1-C_6 алкил.

31. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 24-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c и R^d вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил.

32. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 24-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^e представляет собой водород.

33. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 24-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^e представляет собой C_1-C_6 алкил.

34. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 24-33 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^3 представляет собой водород.

35. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 24-33 или его

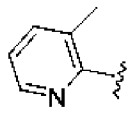
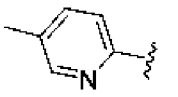
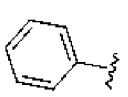
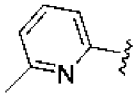
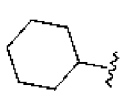
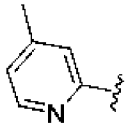
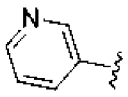
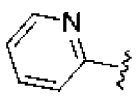
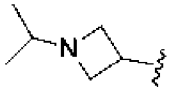
фармацевтически приемлемая соль, где Z^3 выбран из группы, состоящей из

C_3-C_6 циклоалкила;

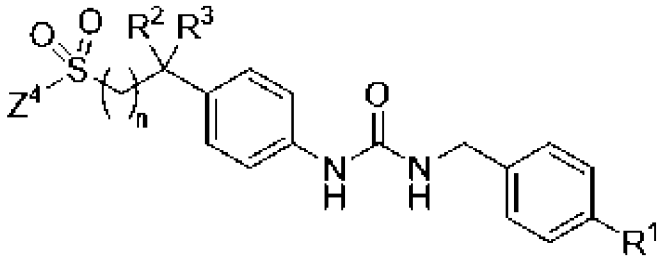
3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного -C_1-C_6 алкилом;

C_6-C_{12} арилом; и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями.

36. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 24-33 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^3 выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

37. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-D):

 (I-D).

38. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0.

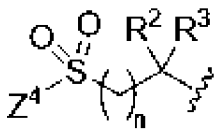
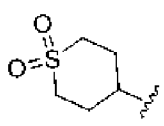
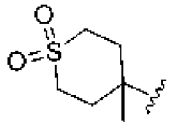
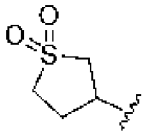
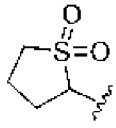
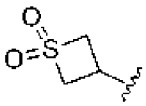
39. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 1.

40. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 2.

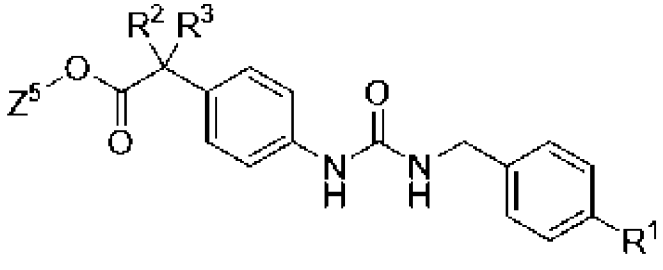
41. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 37-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^4 представляет собой водород или R^z.

42. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 37-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^4 представляет собой C_1-C_6 алкил.

43. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 37-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^4 взят вместе с R^2 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца.

44. Соединение по варианту осуществления 43,  отличающееся тем, что выбрано из группы, состоящей из  ,  ,  ,  и  .

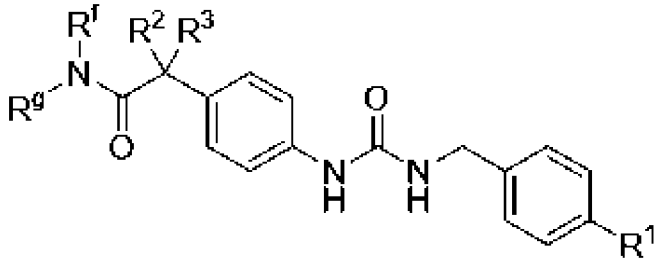
45. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-E):

 (I-E).

46. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 45 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^5 представляет собой C_1-C_6 алкил.

47. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 45 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^5 представляет собой этил.

48. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-F):

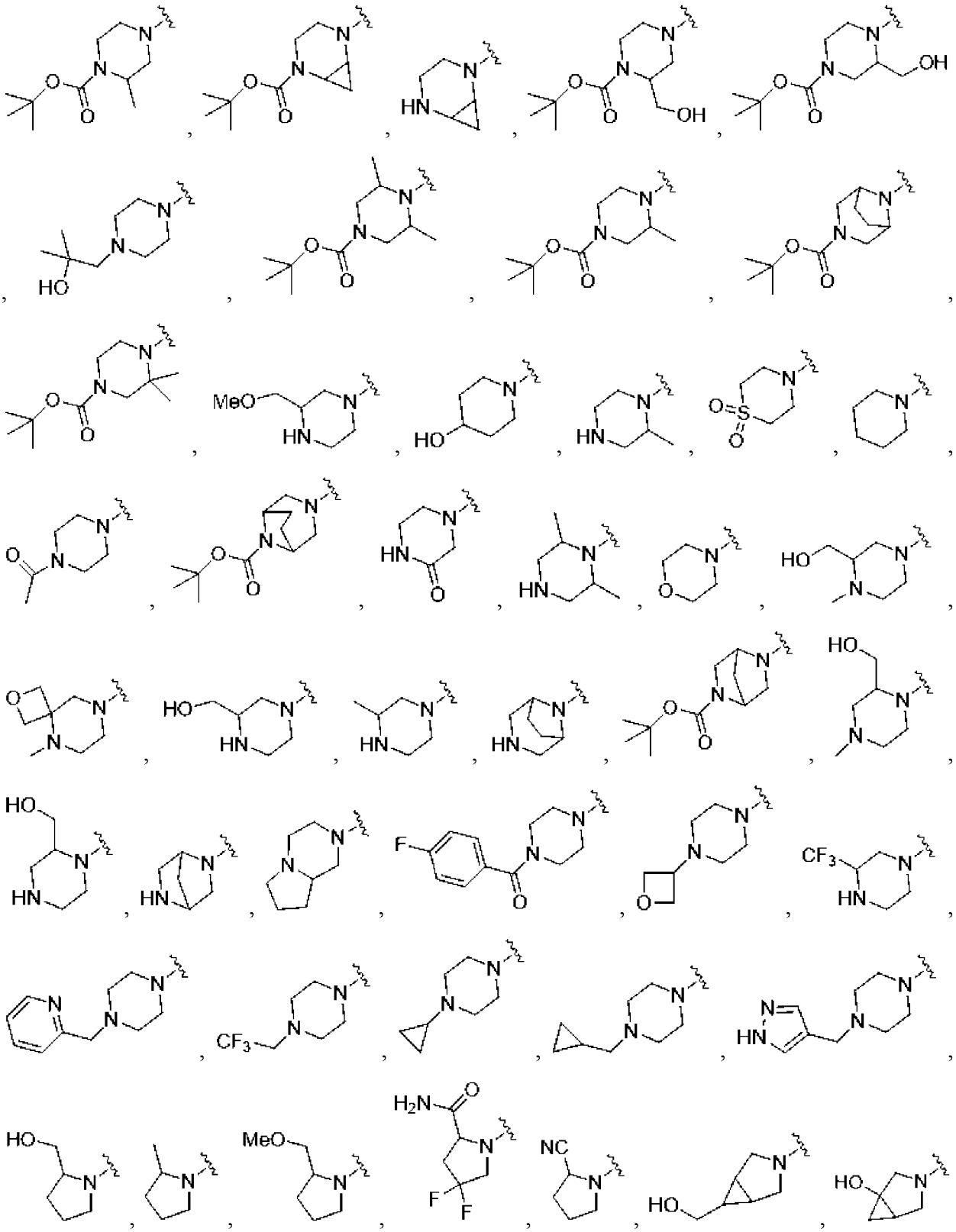
 (I-F).

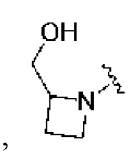
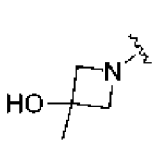
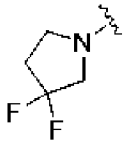
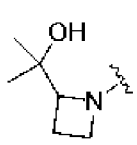
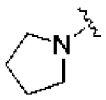
49. Соединение по любому из пп. 1-8 и 48 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)R^h, -NHC(O)OC_1-C_6 алкила, -NR^jR^k, -C(O)NR^mR^n, 3- 6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила.

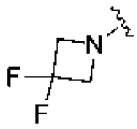
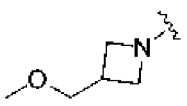
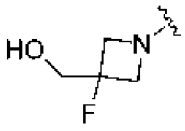
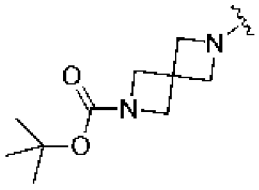
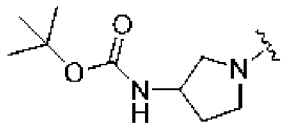
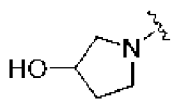
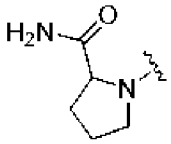
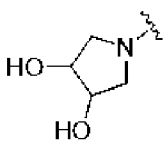
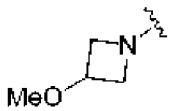
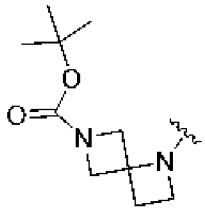
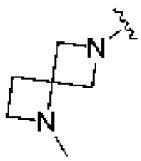
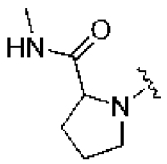
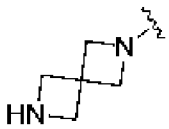
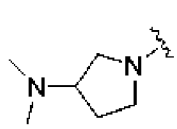
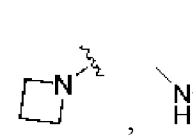
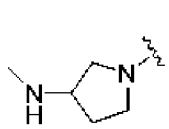
50. Соединение по п. 49 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^f и R^g вместе с азотом, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил

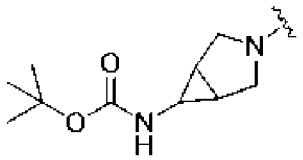
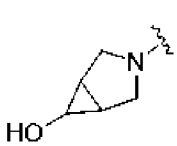
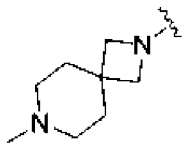
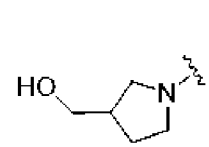
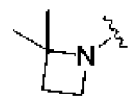
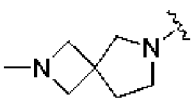
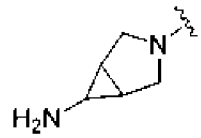
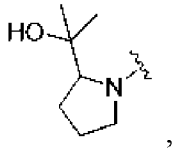
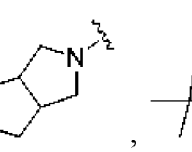
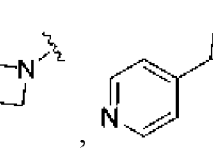
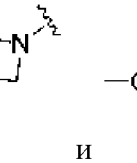
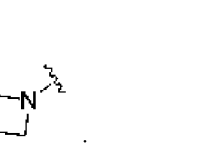
или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный -C_1-C_6 алкил, причем -C_1-C_6 алкил необязательно замещен -OH.

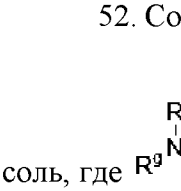
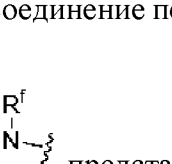
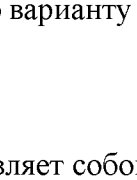
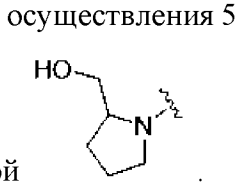
51. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 48-49 или его фармацевтически приемлемая соль, где  выбран из группы, состоящей из







и

52. Соединение по варианту осуществления 51или его фармацевтически приемлемая соль, где представляет собой .

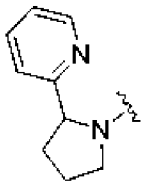
53. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями.

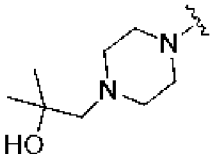
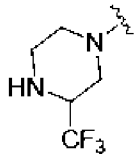
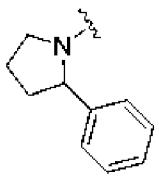
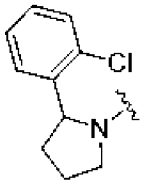
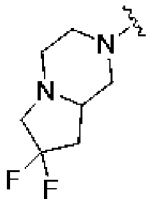
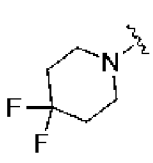
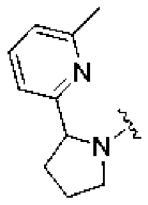
54. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 53 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, состоящей из ,

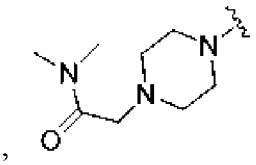
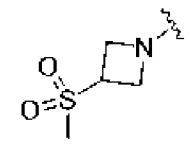
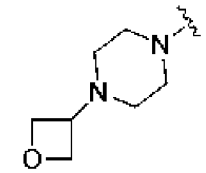
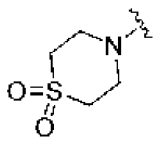
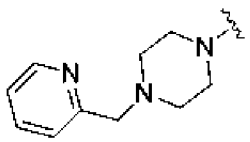
и
.

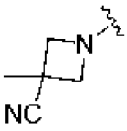
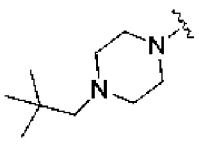
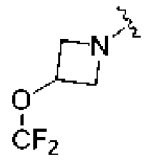
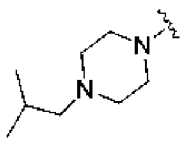
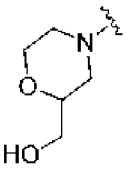
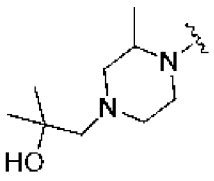
55. Соединение по любому из вариантов осуществления пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^y, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -C(O)OC_1-C_6 алкила, -C(O)C_1-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями.

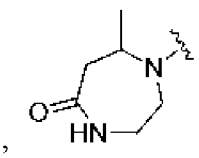
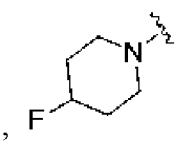
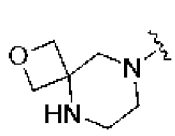
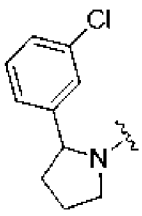
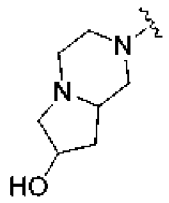
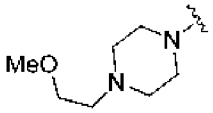
56. Соединение по варианту осуществления 55 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенные -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкилом или -C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенными -OH.

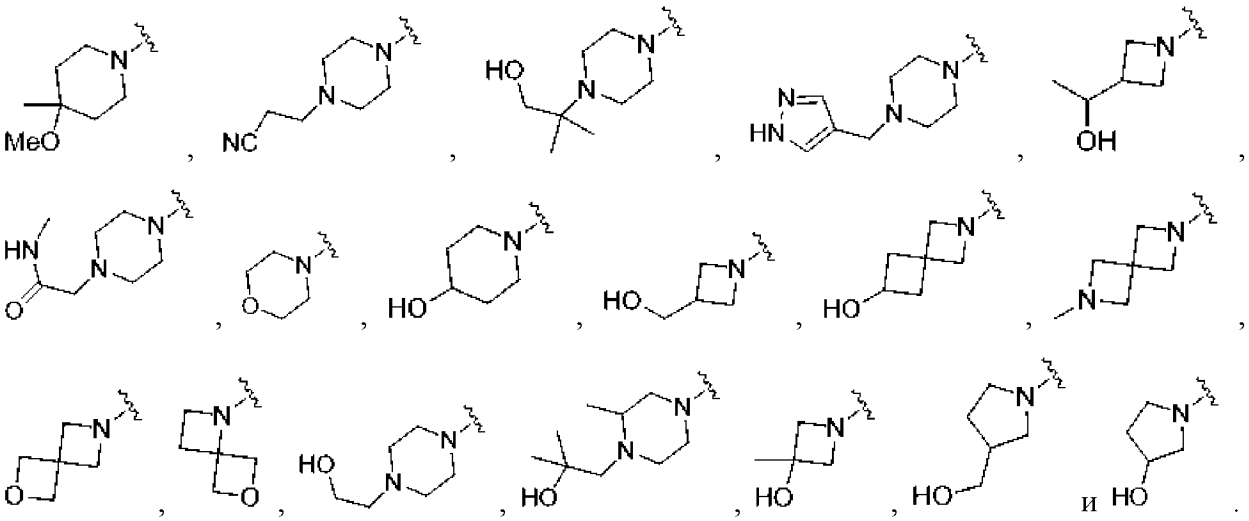
57. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 и 55 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, состоящей из  ,

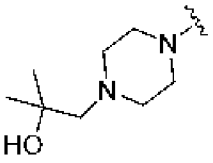
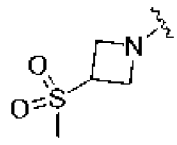
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,



58. Соединение по варианту осуществления 57 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой  или  .

59. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений Таблицы 1, или их фармацевтически приемлемых солей.

60. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 1-59, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

61. Способ лечения заболевания или патологического состояния, опосредованных NAMPT активностью у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из вариантов осуществления 1-59, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по варианту осуществления 60.

62. Способ по варианту осуществления 61, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, гиперпролиферативного заболевания или патологического состояния, воспалительного заболевания или патологического состояния, нарушения обмена веществ, заболевания или патологического состояния сердца, повреждения тканей, вызванного химиотерапией, заболевания почек, нарушения обмена веществ, неврологического заболевания или травмы, нейродегенеративного расстройства или заболевания, заболеваний, вызванных нарушением функции стволовых клеток, заболеваний, вызванных повреждением ДНК, первичных митохондриальных нарушений, или мышечного заболевания, или нарушения атрофии мышц.

63. Способ по варианту осуществления 61, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из ожирения, атеросклероза, резистентности к инсулину, диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера, болезни Гентингтона, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, депрессии, синдрома Дауна, неонатального повреждения нервов, старения,

дегенерации аксонов, синдрома запястного канала, синдрома Гийена-Барре, повреждения нервов, полиомиелита (полиомиелита) и повреждения спинного мозга.

Общие синтетические методы

[184] Соединения формулы (II), (I-G), (I) (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F), (II-A) и (II-A1) теперь будут описаны со ссылкой на иллюстративные примеры схем синтеза их общих методов получения ниже и конкретные примеры, которые следуют. Специалистам будет понятно, что для получения различных соединений, предложенных в данном документе, исходные материалы могут быть подходящим образом выбраны так, чтобы конечные желательные заместители были проведены по схеме реакции с защитой или без нее, в зависимости от ситуации, чтобы получить желаемый продукт. Альтернативно, может быть необходимо или желательно использовать вместо конечного желаемого заместителя подходящую группу, которую можно переносить по схеме реакции и заменять в зависимости от ситуации желаемым заместителем. Кроме того, специалист в данной области поймет, что защитные группы могут быть использованы для защиты определенных функциональных групп (амино-, карбокси- или боковых цепей) от условий реакции и что такие группы удаляются в стандартных условиях, когда это необходимо. Если не указано иное, переменные определены выше в отношении формулы (II), (I-G), (I) (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F), (II-A) и (II-A1).

[185] Там, где желательно получить конкретный энантиомер соединения, это можно осуществить из соответствующей смеси энантиомеров, используя любую подходящую обычную методику для отделения или разделения энантиомеров. Так, например, диастереомерные производные могут быть получены реакцией смеси энантиомеров, например, рацемат и соответствующее хиральное соединение. Затем диастереомеры могут быть отделены любым удобным способом, например кристаллизацией, и желаемый энантиомер может быть извлечен. В другом способе разделения рацемат может быть отделен с использованием хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Альтернативно, если желательно, конкретный энантиомер может быть получен с использованием подходящего хирального промежуточного соединения в одном из описанных процессов.

[186] Хроматография, перекристаллизация и другие обычные методы разделения могут также использоваться с промежуточными соединениями или конечными продуктами, где желательно получить конкретный изомер соединения или иным образом очистить продукт реакции.

[187] Общие способы получения соединений, описанных в данном документе, изображены ниже в качестве примеров способов. Группы переменных в представленных в данном документе схемах определяются как для формулы (II), (I-G), (I) (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-D), (I-D1), (I-

D2), (I-D3), (I-D4), (I-D5), (I-D6), (I-D7), (I-E), (I-F), (II-A) и (II-A1) или любой их вариации. Другие соединения, описанные в данном документе, могут быть получены аналогичными способами.

[188] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со Схемой A1, A2 или A3.

Схема A1

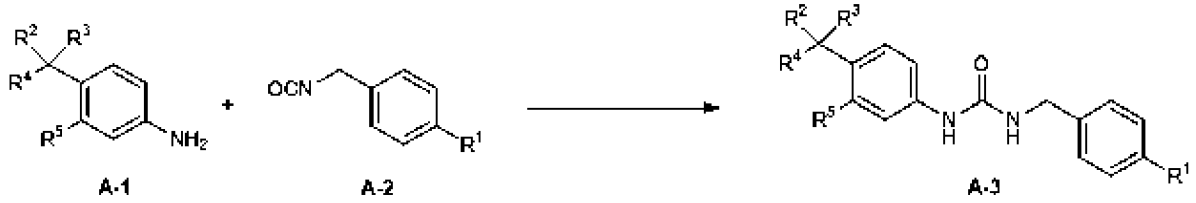


Схема A2

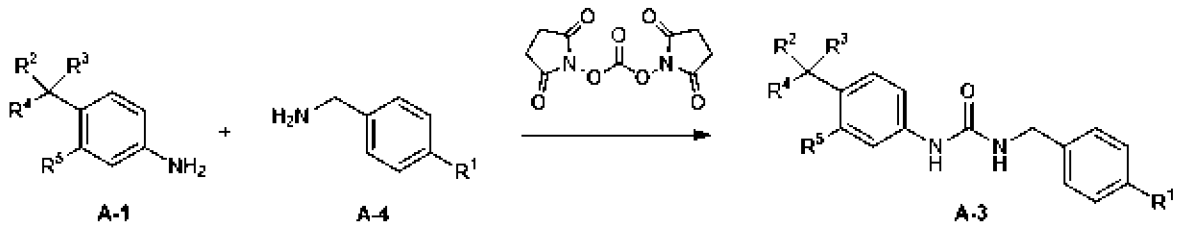
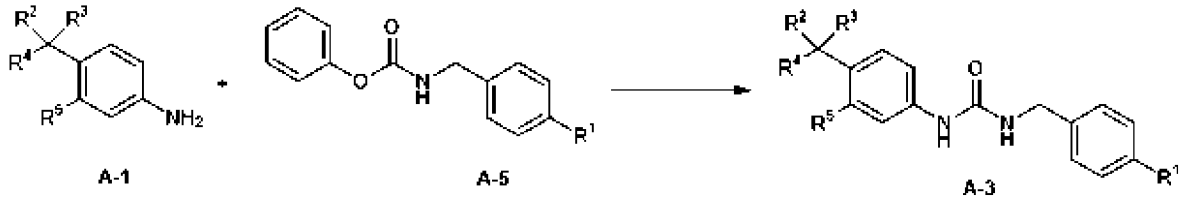


Схема A3



где R^1, R^2, R^3, R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы (II) или любой ее вариации, подробно описанной в данном документе.

[189] В определенных вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со Схемой A1a, A2a или A3a.

Схема A1a



Схема A2a

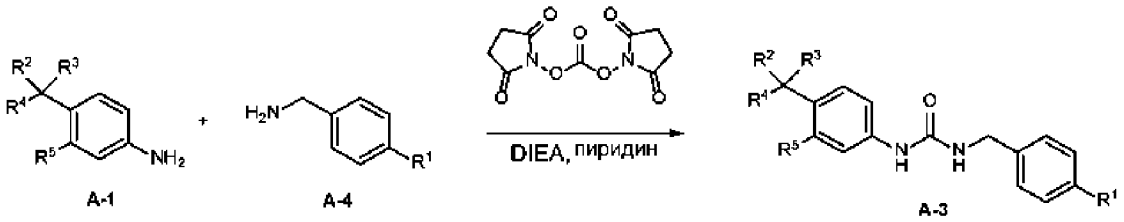
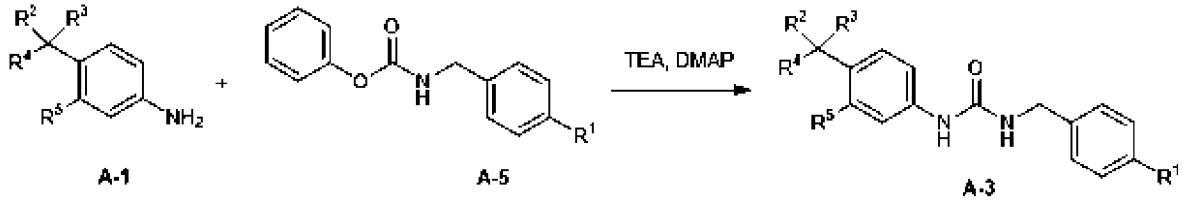


Схема A3a



где R^1, R^2, R^3, R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы (II) или любой ее вариации, подробно описанной в данном документе.

[190] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со Схемой B1 или B2.

Схема B1

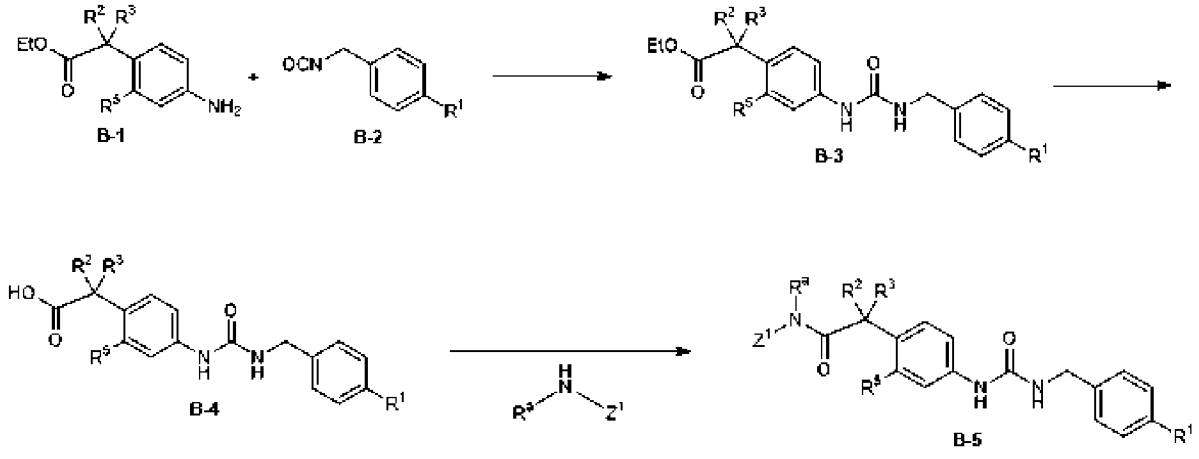
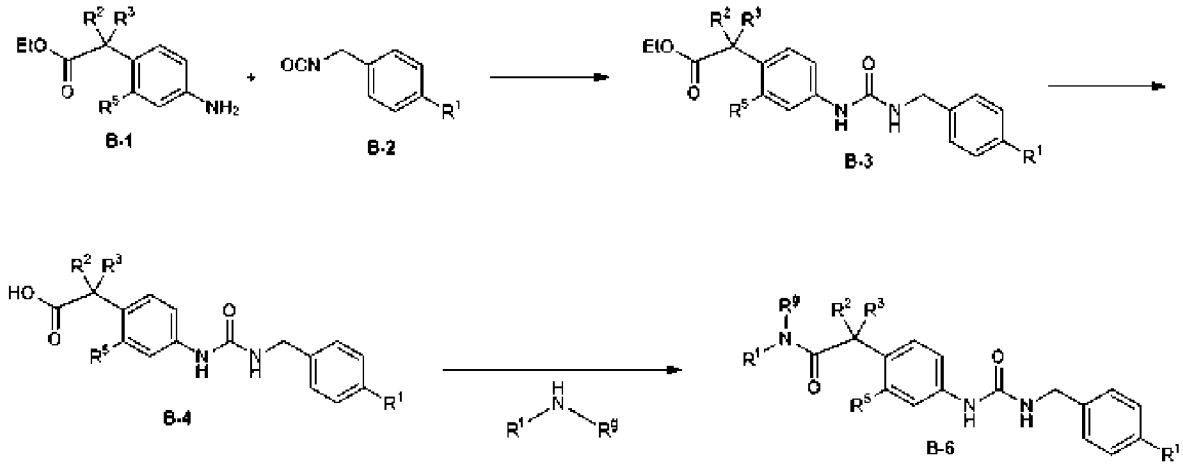


Схема B2



где R^1, R^2, R^3, R^5, R^a, R^g, R^f и Z^1 являются такими, как определено для формулы (II)

или любой ее вариации, подробно описанной в данном документе.

[191] В определенных вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со Схемой B1a или B2a.

Схема B1a

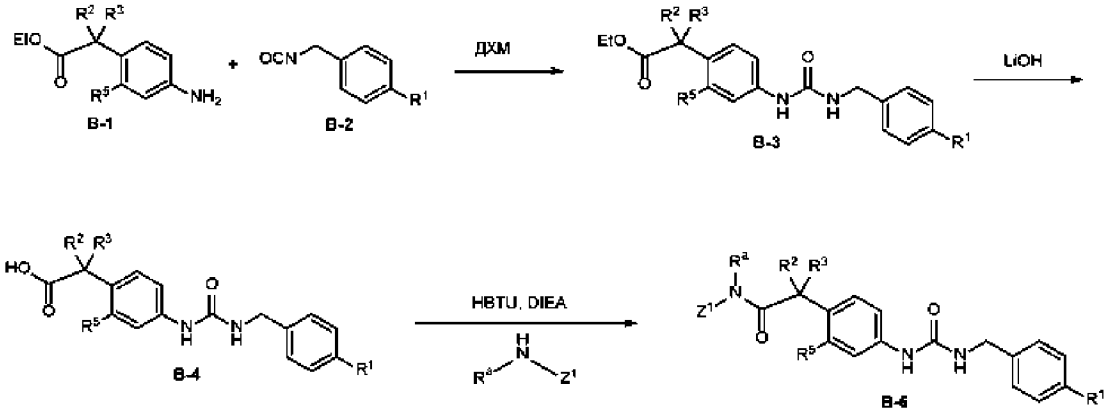
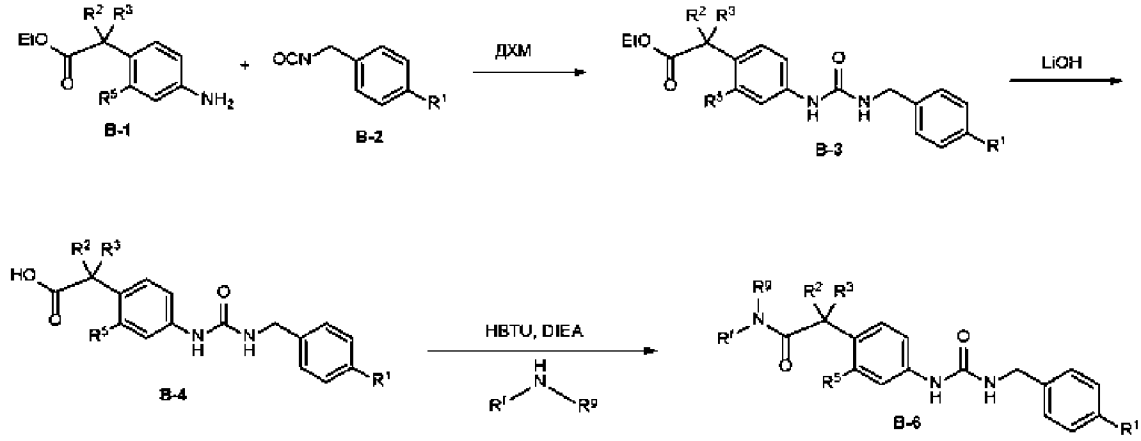


Схема B2a



где R^1, R^2, R^3, R^5, R^a, R^g, R^f и Z^1 являются такими, как определено для формулы (II) или любой ее вариации, подробно описанной в данном документе.

[192] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со Схемой C1 или C2.

Схема C1

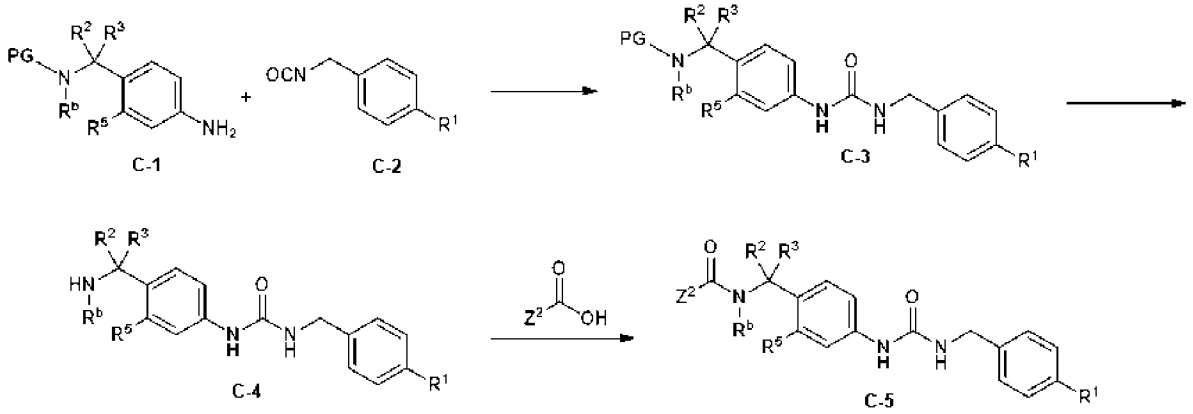
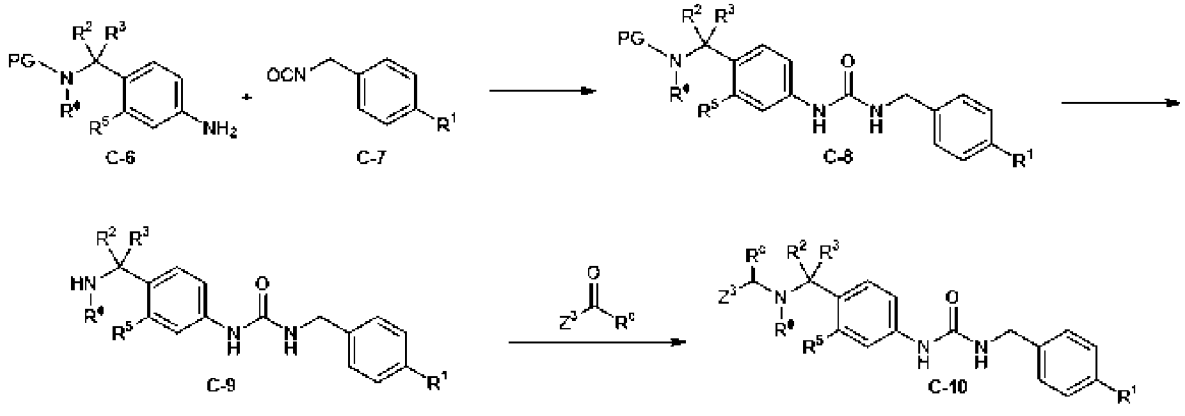


Схема C2



, где R^1, R^2, R^3, R^5, R^b, R^c, R^e, Z^2 и Z^3 являются такими, как определено для формулы (II) или любой ее вариации, подробно описанной в данном документе, и PG представляет собой подходящую защитную группу.

[193] В определенных вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со Схемой C1a или C2a:

Схема C1a

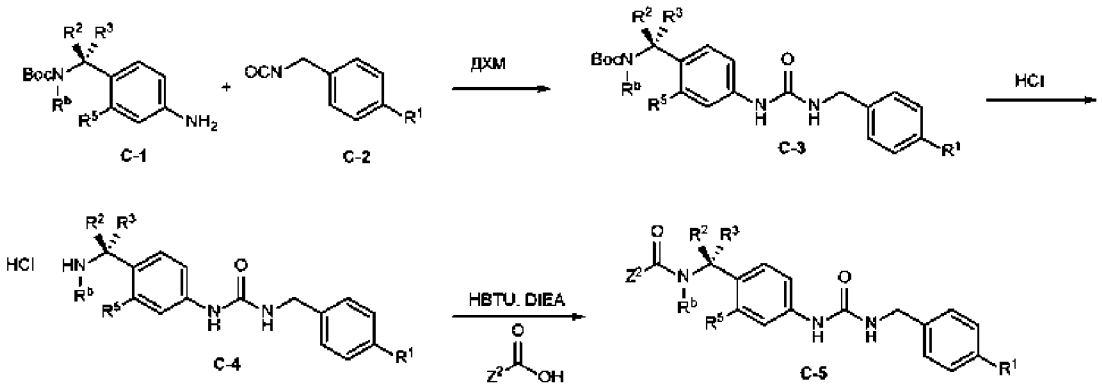
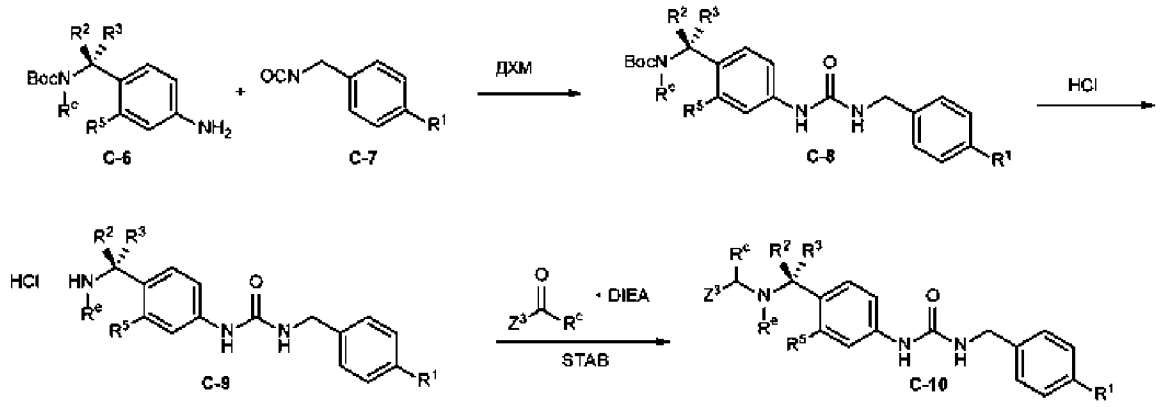


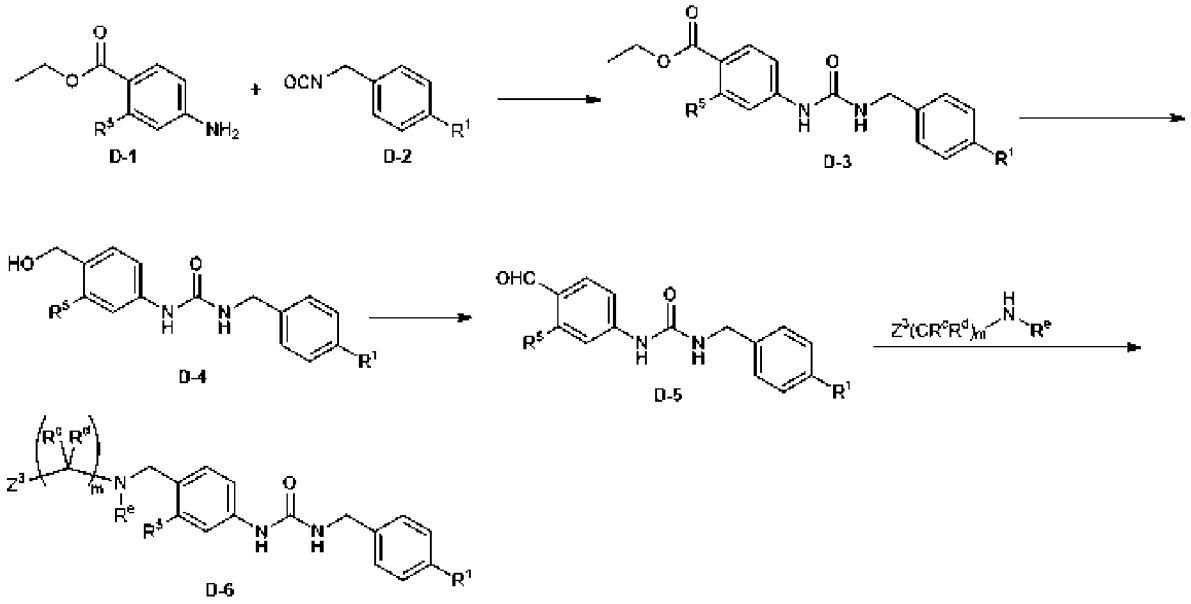
Схема C2a



где R^1, R^2, R^3, R^5, R^b, R^c, R^e, Z^2 и Z^3 являются такими, как определено для формулы (II) или любой ее вариации, подробно описанной в данном документе.

[194] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со Схемой D1:

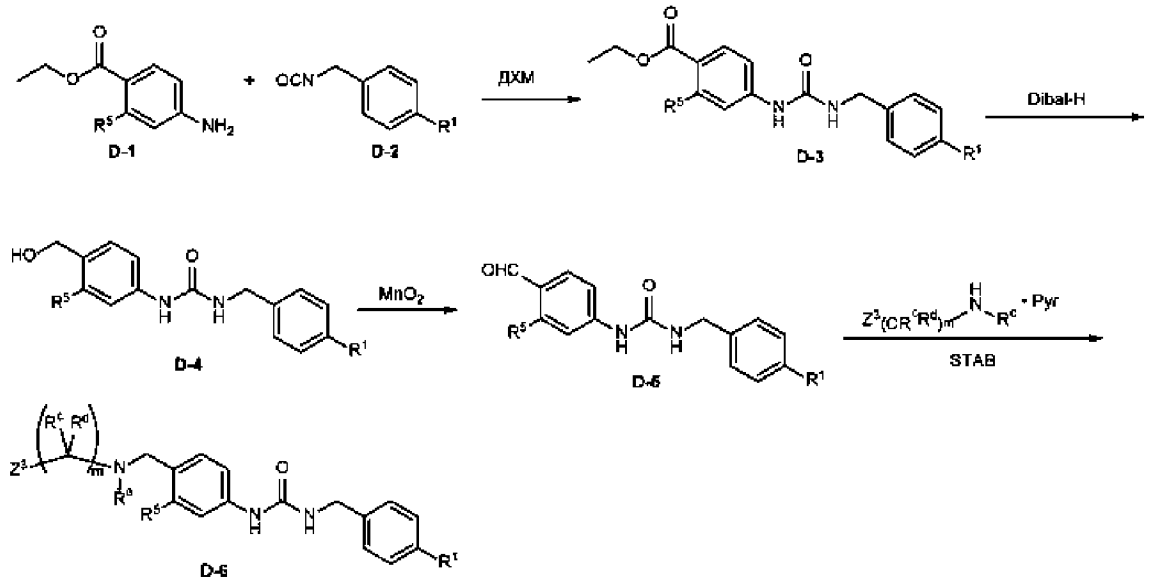
Схема D1



где R^1, R^5, R^c, R^d, m и Z^3 являются такими, как определено для формулы (II) или любой ее вариации, подробно описанной в данном документе, и PG представляет собой подходящую защитную группу.

[195] В определенных вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со Схемой D1a:

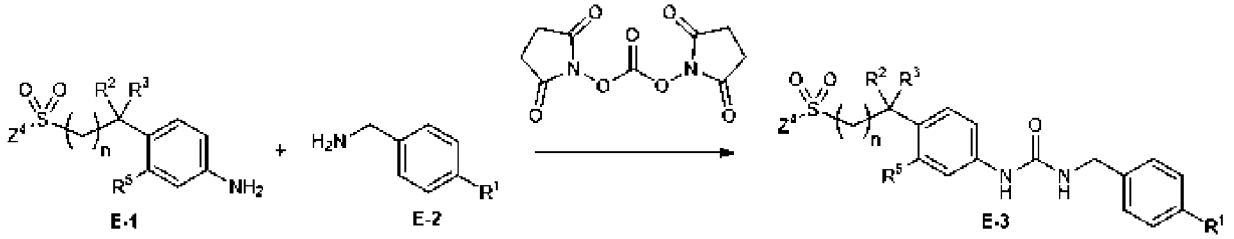
Схема D1a



где R^1, R^5, R^c, R^d, m и Z^3 являются такими, как определено для формулы (II) или любой ее вариации, подробно описанной в данном документе.

[196] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со Схемой E1:

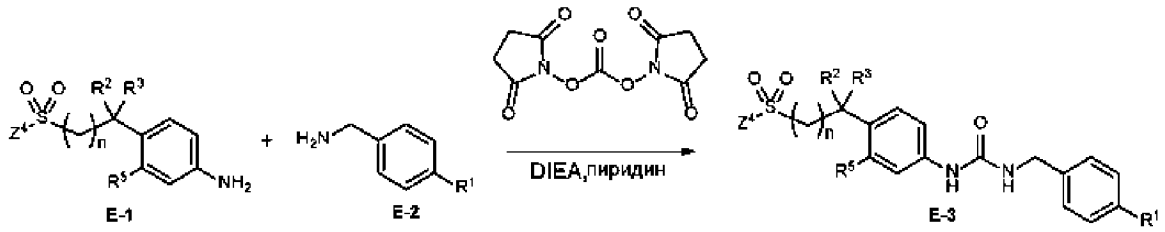
Схема E1



где R^1, R^2, R^3, R^5, n и Z^4 являются такими, как определено для формулы (II) или любой ее вариации, подробно описанной в данном документе.

[197] В определенных вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со Схемой E1a:

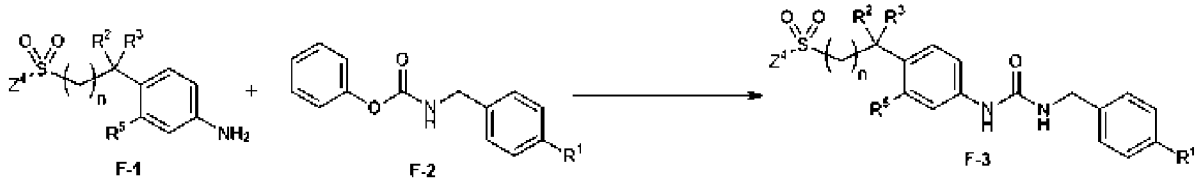
Схема E1a



где R^1, R^2, R^3, R^5, n и Z^4 являются такими, как определено для формулы (II) или любой ее вариации, подробно описанной в данном документе.

[198] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со Схемами F1:

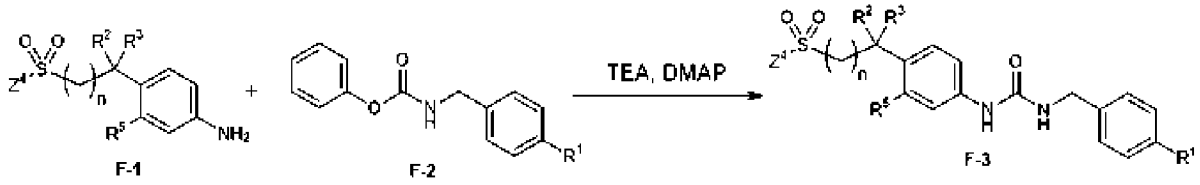
Схема F1



где R^1, R^2, R^3, R^5, n и Z^4 являются такими, как определено для формулы (II) или любой ее вариации, подробно описанной в данном документе.

[199] В определенных вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со Схемами F1a:

Схема F1a



где R^1, R^2, R^3, R^5, n и Z^4 являются такими, как определено для формулы (II) или любой ее вариации, подробно описанной в данном документе.

[200] Конкретные неограничивающие примеры предложены в разделе «Примеры» ниже.

ПРИМЕРЫ

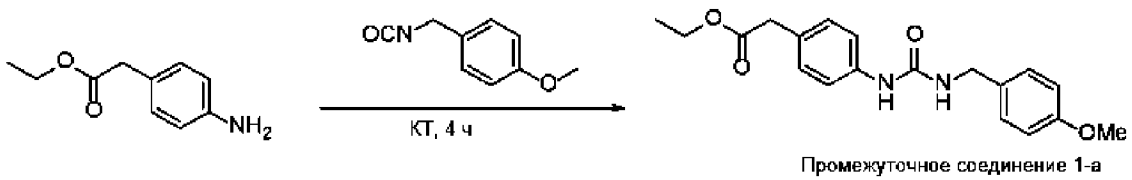
[201] Следующие примеры предложены для иллюстрации, но не для ограничения предложенных в данном документе композиций, применений и способов. Соединения получают с использованием общих методов, описанных выше.

[202] Следующие сокращения используются в примерах: TEA (триэтиламин), ДХМ (дихлорметан), $(Boc)_2O$ (ди-трет-бутил декарбонат), EA (этилацетат), PE (петролейный эфир, ДМФА (N,N-диметилформамид), DIEA (N-этил-N-изопропилпропан-2-амин), HATU (1- [бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат), HOAt (1-гидрокси-7-азабензотриазол), HOBt (гидроксибензотриазол), EDCI (1-этил- 3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид), MeOH (метанол), EtOH (этанол), iPrOH (пропан-2-ол), ACN (ацетонитрил), ТФУ (трифторуксусная кислота), DPPA (дифенилфосфорилазид), DBU (1,8 -диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен), ТГФ (тетрагидрофуран), PPh_3 (трифенилфосфан), SM (исходный материал), Hex (гексан), NCS (N-хлорсукцинимид), комн. темп. (комнатная температура), DCE (дихлорэтан), FA (муравьиная кислота), $CHCl_3$ (хлороформ), BnBr (бензилбромид), HCl (хлористый водород), экв. (эквивалент) и DSC (бис(2,5-диоксопирролидин)-1-ил)карбонат), HBTU (O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат).

Пример A

Синтез промежуточных соединений **1.1, 1.2, 1.3 и 1.4.**

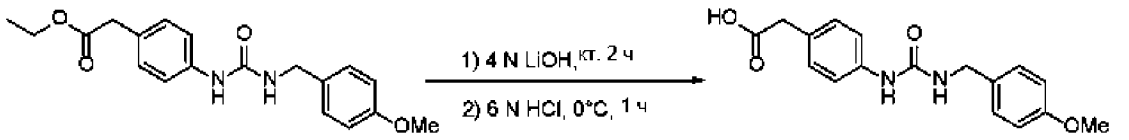
Стадия 1: Получение 2-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)фенил)уксусной кислоты (Промежуточное соединение 1-a):



Промежуточное соединение 1-а

[203] К раствору этил-2-(4-аминофенил)ацетата (27,46 г, 153,2 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 20°С по каплям добавляли 4-метоксибензилизоцианат (25,0 г, 153,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем добавляли метанол (10 мл) и охлаждали до 0 °С. Через 1 час при 0 °С суспензию фильтровали, получая промежуточное соединение 1-а (26,7 г, 78,0 ммоль, выход 50,9%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 343,1 $(M+H)^+$. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (с, 1Н), 7,38-7,30 (м, 2Н), 7,27-7,19 (м, 2Н), 7,15-7,07 (м, 2Н), 6,94-6,85 (м, 2Н), 6,52 (т, J=5,9 Гц, 1Н), 4,22 (д, J=5,4 Гц, 2Н), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 3,73 (с, 3Н), 3,55 (с, 2Н), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3Н).

Стадия 2: Получение 2-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)фенил)уксусной кислоты (Промежуточное соединение 1.1):

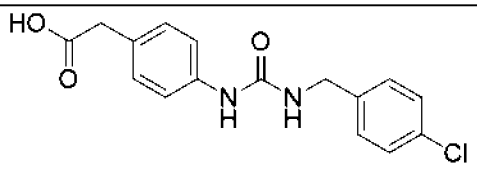
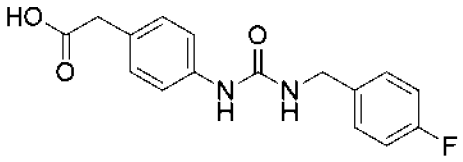
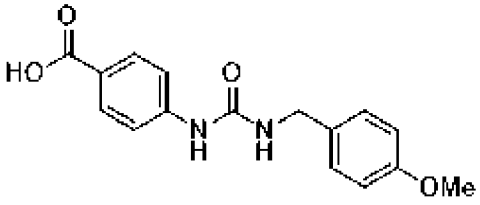


Промежуточное соединение 1-а

Промежуточное соединение 1.1

[204] К раствору промежуточного соединения 1-а (26,5 г, 77,5 ммоль) в 1,4 диоксане (400 мл) при 20°С по каплям добавляли 4 N LiOH (234,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляли метанол (50 мл). pH смеси доводили до pH 1-2 с помощью водного 6N HCl при 0 °С. Через 1 час при 0 °С суспензию фильтровали, получая 2-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)фенил)уксусную кислоту (20,2 г, 64,3 ммоль, выход 82,9%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 315,0 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,22 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 7,33 (д, *J*=8,0 Гц, 2Н), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2Н), 7,11 (д, *J*=8,1 Гц, 2Н), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2Н), 6,50 (т, *J*=6,0 Гц, 1Н), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2Н), 3,74 (д, *J*=1,3 Гц, 3Н), 3,46 (с, 2Н).

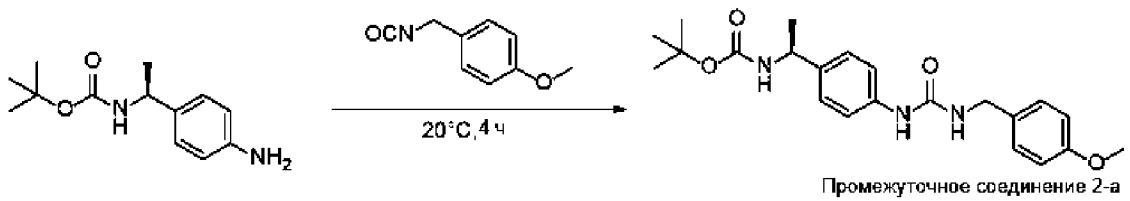
[205] Промежуточные соединения 1.2 и 1.3 аналогично промежуточному соединению 1.1 с использованием реагентов, представленных в таблице ниже, вместо 4-метоксибензилизоцианата.

Промежуточное соединение	Реагенты	Структура, Наименование и Данные
1.2	4-хлорбензилизоцианат	 **2-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)фенил)уксусная кислота**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 319,0 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,24 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,36-7,30 (м, 4H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,66 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,46 (с, 2H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H).
1.3	4-фторбензилизоцианат	 **2-(4-(3-(4-фторбензил)уреидо)фенил)уксусная кислота**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 303,0 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,45-12,04 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,34 (дд, *J*=8,3, 5,6 Гц, 4H), 7,23-7,03 (м, 4H), 6,61 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,46 (с, 2H).
1.4	4-метоксибензилизоцианат	 **4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)бензойная кислота**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 301,1 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,72 (с, 1 H), 7,83 (т, J=5,7 Гц, 1 H), 7,76 (д, J=8,6 Гц, 2 H), 7,39 (д, J=8,6 Гц, 2 H), 7,25 (д, J=8,6 Гц, 2 H), 6,88 (д, J=8,6 Гц, 2 H), 4,22 (д, J=5,8 Гц, 2 H), 3,72 (с, 3 H).

Пример B

Синтез промежуточных соединений 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6 и 2.7

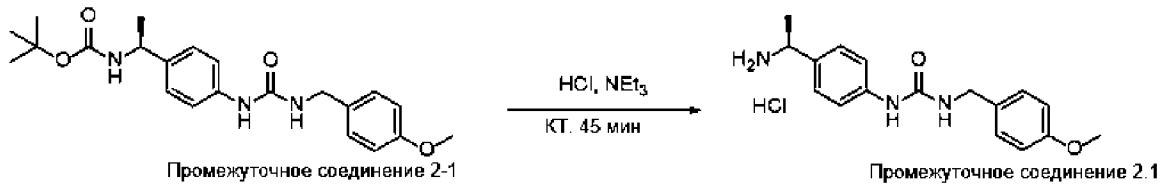
Стадия 1: Получение трет-бутил-(S)-(1-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)фенил)-этил)карбамата (Промежуточное соединение 2-a):



Промежуточное соединение 2-а

[206] К раствору *трет-бутилового* эфира (S)-[1-(4-амино-фенил)-этил]-карбаминовой кислоты (2,0 г, 22,7 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 20 С по каплям добавляли 4-метоксибензилизоцианат (14,4 г, 34,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем добавляли метанол (10 мл) и охлаждали до 0 °С. Через 1 час при 0 °С суспензию фильтровали, получая трет-бутил-(S)-(1-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)-фенил)этил)карбамат (1,2 г, 6,3 ммоль, выход 28%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 400,1 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,43 (с, 1Н), 7,36-7,19 (м, 4Н), 7,14 (д, *J*=8,2 Гц, 2Н), 6,89 (д, *J*=8,2 Гц, 2Н), 6,48 (т, *J*=5,9 Гц, 1Н), 4,53 (п, *J*=7,3 Гц, 1Н), 4,21 (д, *J*=5,7 Гц, 2Н), 3,73 (с, 3Н), 1,37 (с, 9Н), 1,27 (д, *J*=7,0 Гц, 3Н).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-(1-аминоэтил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевины гидрохлорида (Промежуточное соединение 2.1):



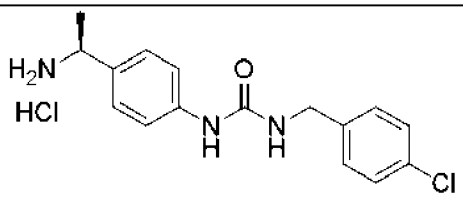
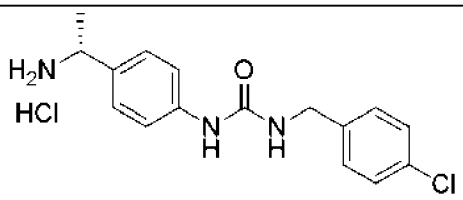
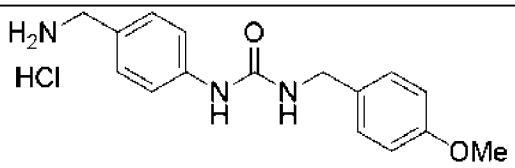
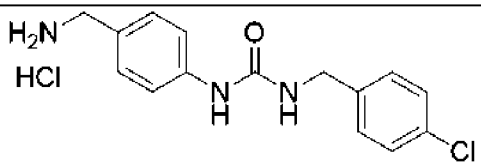
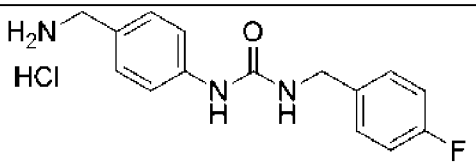
Промежуточное соединение 2-1

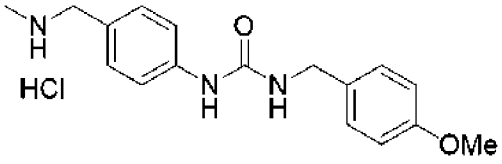
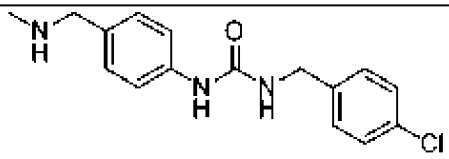
Промежуточное соединение 2.1

[207] Промежуточное соединение 2-а (34,7 г, 86,9 ммоль) растворяли в дихлорметане и охлаждали до 0 °С на ледяной бане. Хлористый водород (4 N в 1, 4-диоксане, 174 мл, 695 ммоль) добавляли по каплям с помощью шприца и полученную смесь перемешивали при 0°С в течение 5 минут до того, как баню со льдом удаляли. Реакцию перемешивали при температуре в течение 45 минут, а ход реакции отслеживали с помощью ЖХ/МС. Гасили триэтиламином (28 мл), и полученную смесь концентрировали в вакууме, получая твердое вещество белого цвета. Твердое вещество разделяли между насыщенным раствором $NaHCO_3$ и ДХМ. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дополнительным ДХМ. Органические экстракты объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая (S)-1-(4-(1-аминоэтил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевины гидрохлорид (6,18 г, 18,28 ммоль, выход 90%) в виде вязкого, почти бесцветного масла. Чистоту оценивали равной 70%. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 300,1 (M+H)+. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,14 (с, 1Н), 8,40 (д, *J*=5,3 Гц, 3Н), 7,45 (д, *J*=8,3 Гц, 2Н), 7,36 (д, *J*=8,3 Гц, 2Н), 7,23 (д, *J*=8,2 Гц, 2Н), 6,89 (д, *J*=8,2 Гц, 3Н), 4,29 (п, *J*=6,1 Гц, 1Н), 4,22 (с, 2Н), 3,73 (с, 3Н), 1,49 (д, *J*=6,7 Гц, 3Н).

[208] Промежуточные соединения 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6 и 2.7 аналогично

промежуточному соединению 2.1 с использованием реагентов, представленных в таблице ниже, вместо 4-метоксибензилизоцианата.

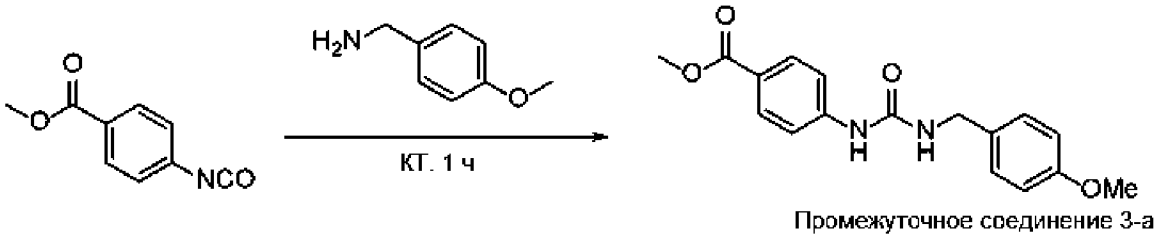
Промежуточное соединение	**Реагенты**	**Структура, Наименование и Данные**
2.2	4-Хлорбензилизоцианат	 (S)-1-(4-(1-аминоэтил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина гидрохлорид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 304,0 (M+H)+.
2.3	4-Хлорбензилизоцианат	 (R)-1-(4-(1-аминоэтил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевины гидрохлорид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 304,0 (M+H)+.
2.4	4-метоксибензилизоцианат	 1-(4-(аминометил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевины гидрохлорид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 286,1 (M+H)+.
2.5	4-хлорбензилизоцианат	 1-(4-(аминометил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевины гидрохлорид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 290,0 (M+H)+.
2.6	4-фторбензилизоцианат	 (S)-1-(4-(1-аминоэтил)фенил)-3-(4-

		фторбензил)мочевины гидрохлорид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 274,0 (M+H)+.
2.7	4-метоксибензил изоцианат	 1-(4-метоксибензил)-3-(4-((метиламино)метил)фенил)мочевины гидрохлорид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 300,1 (M+H)+.
2.8	4-хлорбензилизоцианат	 1-(4-хлорбензил)-3-(4-((метиламино)метил)фенил)мочевины гидрохлорид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 304,1 (M+H)+.

Пример С

Синтез промежуточных соединений 3.1, 3.2 и 3.3

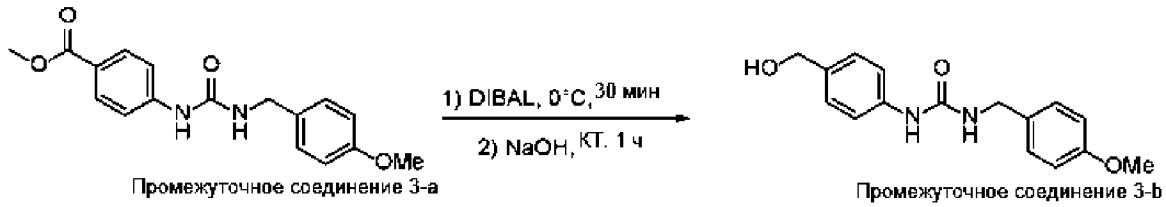
Стадия 1: Получение метил-4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)бензоата (Промежуточное соединение 3-a):



Промежуточное соединение 3-a

[209] К суспензии метил-4-изоцианатобензоата (10,0 г, 56,4 ммоль) в метиленхлориде (56,4 мл, 1М) добавляли (4-метоксифенил)метанамин (7,74 г, 56,4 ммоль) по каплям при 0 °C. Реакцию постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при температуре в течение 60 минут, а ход реакции отслеживали с помощью ЖХ/МС. Реакционная смесь стала гомогенной, после чего выпал белый твердый осадок. Затем раствор фильтровали, осадок на фильтре промывали избытком метиленхлорида и сушили с получением неочищенного промежуточного соединения 3-a (17,4 г, 55,2 ммоль, выход 98%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 315,2 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,96 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,54 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,71 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,25 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,81 (с, 3H).

Стадия 2: Получение 1-(4-(гидроксиметил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевины (Промежуточное соединение 3-b):

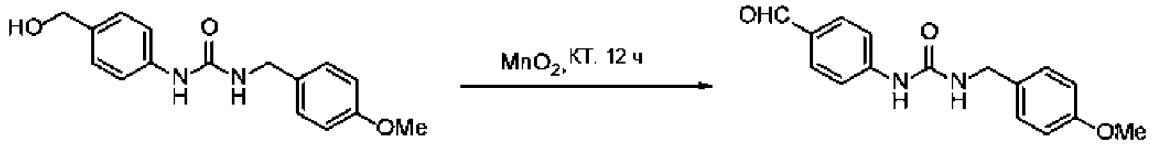


Промежуточное соединение 3-a

Промежуточное соединение 3-b

[210] В сухую колбу добавляли промежуточное соединение 3-a (16,0 г, 50,9 ммоль) в 120 мл сухого метиленхлорида и суспензию охлаждали до 0 °C. Далее 1M DIBAL в метиленхлориде (126 мл, 126 ммоль) добавляли по каплям в течение 45 минут, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 30 минут. Гомогенному раствору давали нагреться до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 4 часов. Затем раствор охлаждали до 0 °C и гасили MeOH (100 мл) по каплям, и после того, как экзотермия спадала, добавляли 300 мл метиленхлорида и 200 мл раствора гидроксида натрия (1 М) и перемешивали в течение еще 60 минут при температуре окружающей среды. Затем органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали (5:1 метиленхлорид-изопропанол, 300 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали с получением промежуточного соединения 3-b в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком (14,2 г, 49,8 ммоль, выход 99%). Неочищенный продукт прошел следующую стадию окисления с последующей очисткой. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 287,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 7,35 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,24 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,17 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,61 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 5,02 (т, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,40 (д, *J*=5,5 Гц, 2H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H).

Стадия 3: Получение 1-(4-формилфенил)-3-(4-метоксибензил)мочевины (Промежуточное соединение 3.1):



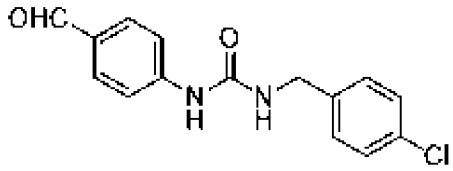
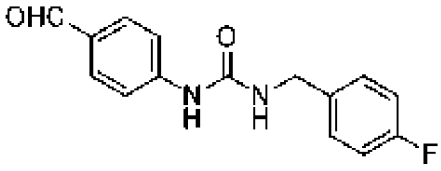
Промежуточное соединение 3-b

Промежуточное соединение 3.1

[211] К суспензии промежуточного соединения 3-b (14,0 г, 48,8 ммоль) в метиленхлориде-изопропаноле (20:1, 250 мл, 0,2 М) добавляли диоксид марганца (44,2 г, 508 ммоль) при комнатной температуре. Полученную суспензию перемешивали в течение 12 часов при комн. темп. Затем раствор фильтровали через целит. Фильтр-прессную лепешку промывали изопропанолом, а маточный раствор концентрировали с получением промежуточного соединения 3.1 (13,2 г, 46,5 ммоль) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 285,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,81 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 7,78 (дд, *J*=8,6, 2,7 Гц, 2H), 7,62 (дд, *J*=8,6, 2,7 Гц, 2H), 7,24 (дд, *J*=8,5, 2,8 Гц, 2H), 6,90 (дд, *J*=8,6, 2,7 Гц, 2H), 6,87-6,77 (м, 1H), 4,43 (дд, *J*=8,5, 2,8 Гц, 2H),

3,74 (c, 3H).

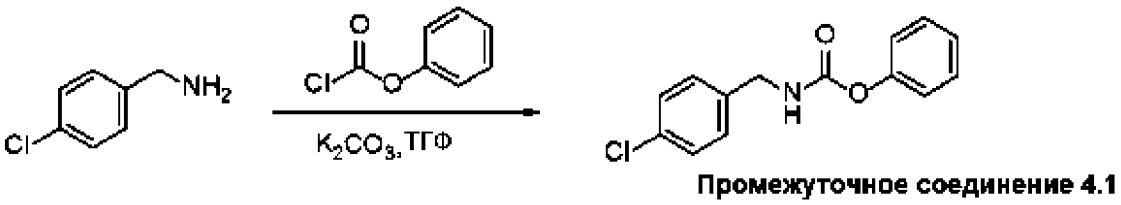
[212] Промежуточные соединения 3.2 и 3.3 получали аналогично промежуточному соединению 2.1 с использованием реагентов, представленных в таблице ниже, вместо (4-метоксифенил)метанамина.

Промежуточное соединение	**Реагенты**	**Структура, Наименование и Данные**
3.2	(4-хлорфенил)метанамин	 1-(4-формилфенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 289,2 (M+H)+.
3.3	(4-фторфенил)метанамин	 1-(4-формилфенил)-3-(4-фторбензил)мочевина. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 273,2 (M+H)+.

Пример D:

Синтез промежуточных соединений 4.1 и 4.2

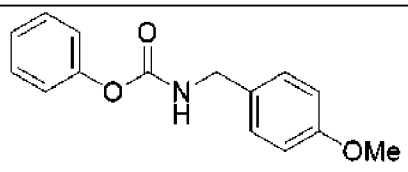
Стадия 1: Получение фенил-(4-хлорбензил)карбамата (Промежуточное соединение 4.1):



Промежуточное соединение 4.1

[213] К раствору 1-(4-хлорфенил)метанамина (2,00 г, 14,124 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли фенилкарбонхлоридат (2,43 г, 15,537 ммоль, 1,1 экв.) и K_2CO_3 (2,93 г, 21,186 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, фильтровали для удаления твердых вещества, и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (5:1), с получением 3,6 г фенил-N-[(4-хлорфенил)метил]карбамата (95%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. HPMC (ИЭР) m/z 262 (M+H).

[214] Промежуточное соединение 4.2 аналогично промежуточному соединению 4.1 с использованием (4-метоксифенил)метанамина вместо (4-хлорфенил)метанамина.

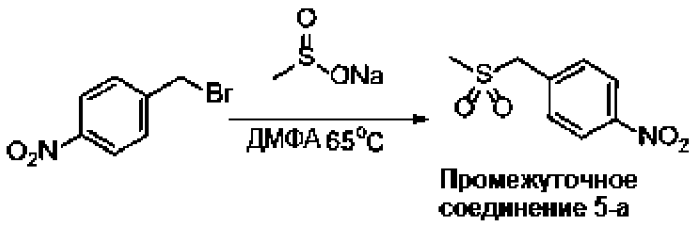
Промежуточное соединение	Реагенты	Структура, Наименование и Данные
4.2	(4-метоксифенил)метанамин	 Фенил(4-метоксибензил)карбамат. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 258 (M+H)+.

Пример E:

Синтез 4-(1-(метилсульфонил)этил)анилина

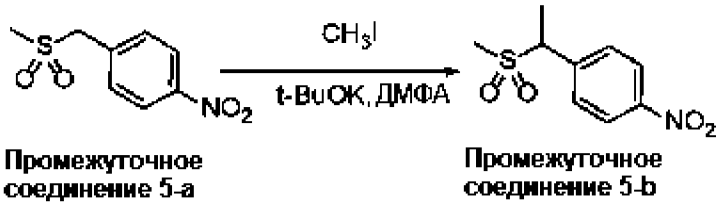
(Промежуточное соединение 5.0)

Стадия 1: Получение 1-((метилсульфонил)метил)-4-нитробензола (Промежуточное соединение 5-a):



[215] К раствору 1-(бромметил)-4-нитробензола (1 г, 4,629 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли метансульфинат натрия (712 мг, 6,975 ммоль, 1,51 экв.). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 0,5 ч, охлаждали до комн. темп., добавляли воду (20 мл), и смесь дважды экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении с получением 1 г 1-(метансульфонилметил)-4-нитробензола в виде твердого вещества желтого цвета. (Нет сигнала ЖХ-МС, подтвержден H-ЯМР). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,34-8,23 (м, 2H), 7,76-7,65 (м, 2H), 4,73 (с, 2H), 2,99 (с, 3H).

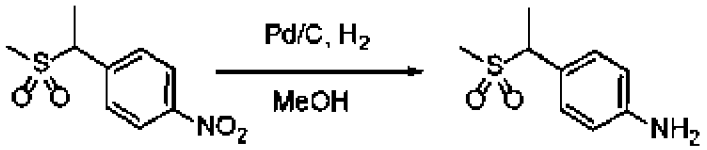
Стадия 2: Получение 1-(1-(метилсульфонил)этил)-4-нитробензола (Промежуточное соединение 5-b):



[216] К раствору 1-(метансульфонилметил)-4-нитробензола (850 мг, 3,949 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли t-BuOK (531 мг, 4,732 ммоль, 1,20 экв.). После

перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч, смесь добавляли иодметан (560 мг, 3,945 ммоль, 1,00 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, добавляли воду (20 мл). Смесь дважды экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении с получением 950 мг 1-(1-метансульфонилэтил)-4-нитробензола в виде масла желтого цвета. Нет сигнала ЖХ-МС. Анализ H-ЯМР показал, что это был желаемый продукт. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,33-8,23 (м, 2H), 7,79-7,67 (м, 2H), 4,82 (к, J=7,1 Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 1,69 (д, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 3: Получение 4-(1-(метилсульфонил)этил)анилина (Промежуточное соединение 5.0):



Промежуточное соединение 5-b **Промежуточное соединение 5.0**

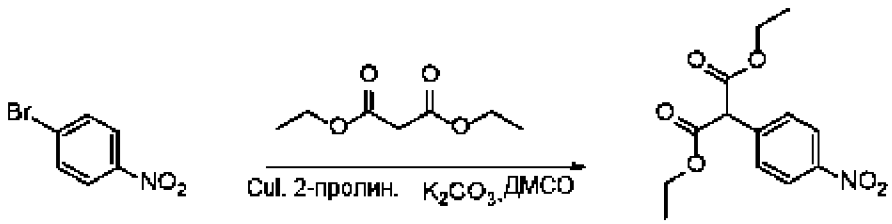
[217] К раствору 1-(1-метансульфонилэтил)-4-нитробензола (950 мг, 4,144 ммоль, 1 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли Pd/C (467 мг, 50% масс./масс.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч в атмосфере водорода, фильтровали для удаления твердых вещества, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 700 мг 4-(1-метансульфонилэтил)анилина в виде масла желтого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 200[M+H].

Пример F

Синтез трифторацетатной соли 3-(4-аминофенил)тиетан-1,1-диоксида

(Промежуточное соединение 6.0)

Стадия 1: Получение диэтил-2-(4-нитрофенил)малоната (Промежуточное соединение 6-a):

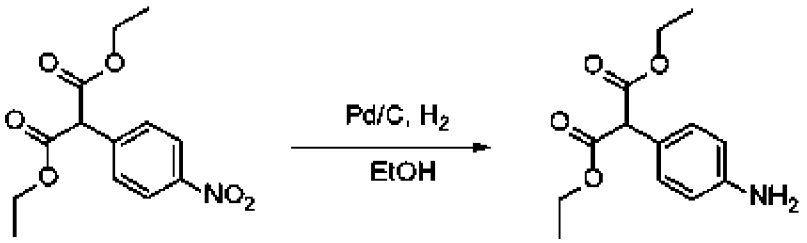


Промежуточное соединение 6-a

[218] К раствору 1-бром-4-нитробензола (5 г, 24,752 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (50 мл) добавляли 1,3-диэтилпропандиоат (12 г, 74,921 ммоль, 3,03 экв.), CuI (473 мг, 2,484 ммоль, 0,10 экв.), L-пролин (572 мг, 4,968 ммоль, 0,20 экв.) и K_2CO_3 (13,7 г, 99,128 ммоль, 4,00 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 дней в атмосфере азота, охлаждали до комн.

темп., добавляли воду (100 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (20:1), с получением 4,7 г 1,3-диэтил-2-(4-нитрофенил)пропандиоата в виде масла желтого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 282 (M+H).

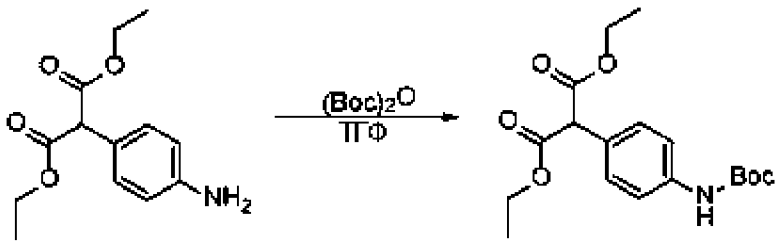
Стадия 2: Получение диэтил-2-(4-аминофенил)малоната (Промежуточное соединение 6-b):



Промежуточное соединение 6-a **Промежуточное соединение 6-b**

[219] К раствору 1,3-диэтил-2-(4-нитрофенил)пропандиоата (2,2 г, 7,822 ммоль, 1 экв.) в этаноле (25 мл) добавляли Pd/C (1,10 г, 50% масс./масс.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч в атмосфере водорода, фильтровали для удаления твердых веществ, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1,9 г 1,3-диэтил-2-(4-аминофенил)пропандиоата (96,67%) в виде масла желтого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 252 [M+H].

Стадия 3: Получение диэтил-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)малоната (Промежуточное соединение 6-c):

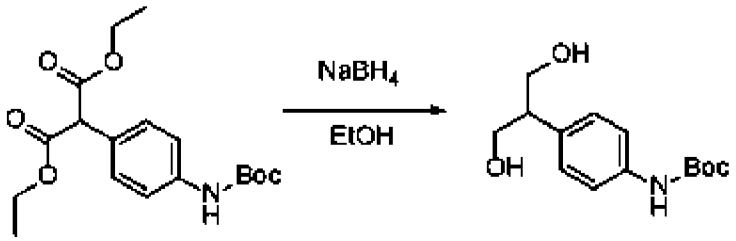


Промежуточное соединение 6-b **Промежуточное соединение 6-c**

[220] К раствору 1,3-диэтил-2-(4-аминофенил)пропандиоата (1 г, 3,96 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2,6 г, 11,4 ммоль, 2,9 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, добавляли воду (30 мл), и смесь дважды экстрагировали CH_2Cl_2 (30 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (10:1), с получением 1 г 1,3-диэтил-2-(4-[[(трет-бутокси)карбонил]амино]фенил)пропандиоата в виде твердого вещества белого цвета с

металлическим оттенком. HPMC (ИЭР) m/z 296 (M+H-56).

Стадия 4: Получение трет-бутил-(4-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)карбамата (Промежуточное соединение 6-d):

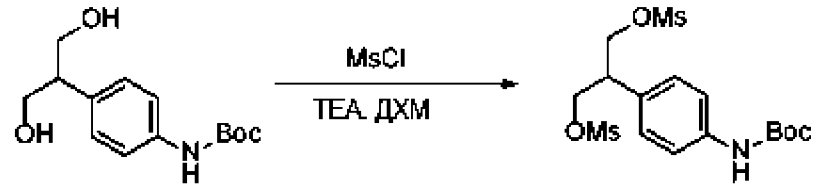


Промежуточное соединение 6-c

Промежуточное соединение 6-d

[221] К раствору 1,3-диэтил-2-(4-[[(трет-бутокси)карбонил]амино]фенил)пропандиоата (1 г, 2,846 ммоль, 1 экв.) в этаноле (20 мл) добавляли $NaBH_4$ (1,08 г, 28,547 ммоль, 10,03 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи, гасили NH_4Cl. водн. (10 мл) при 0 °C, концентрировали под вакуумом для удаления EtOH. Смесь дважды экстрагировали EtOAc (20мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH_2Cl_2/MeOH (20:1), с получением 720 мг трет-бутил-N-[4-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил]карбамата (94,64%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. HPMC (ИЭР) m/z 212 (M+H-56).

Стадия 5: Получение 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)пропан-1,3-диилдиметансульфоната (Промежуточное соединение 6-e):



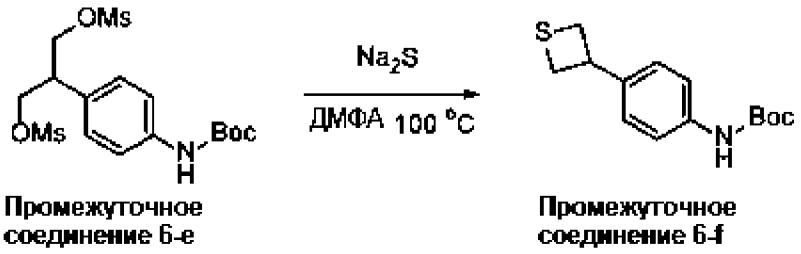
Промежуточное соединение 6-d

Промежуточное соединение 6-e

[222] К раствору трет-бутил-N-[4-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил]карбамата (670 мг, 2,506 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли метансульфонилхлорид (715 мг, 6,242 ммоль, 2,49 экв.) и TEA (760 мг, 7,511 ммоль, 3,00 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и выливали в воду (20 мл). Водный слой дважды экстрагировали CH_2Cl_2 (20 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na2SO4, концентрировали при пониженном давлении с получением 1,2 г трет-бутил-N-[4-[2-(метансульфонилокси)-1-

[(метансульфонилокси)метил]этил]фенил]карбамата в виде твердого вещества желтого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 368 (M+H-56).

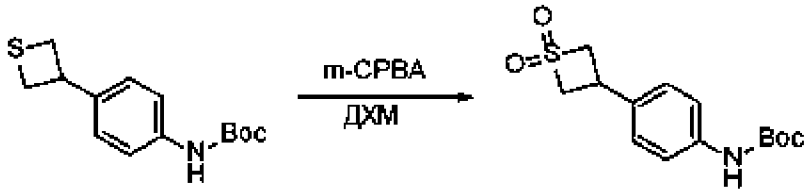
Стадия 6: Получение трет-бутил-(4-(тиетан-3-ил)фенил)карбамата (Промежуточное соединение 6-f):



Промежуточное соединение 6-e **Промежуточное соединение 6-f**

[223] К раствору трет-бутил-N-[4-[2-(метансульфонилокси)-1-[(метансульфонилокси)метил]этил]фенил]карбамата (1,1 г, 2,597 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) при комн. темп. добавляли Na_2S (122 мг, 1,564 ммоль, 0,60 экв.). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Затем раствор охлаждали до комн. темп. и выливали в воду (20 мл). Водный слой дважды экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (5:1), с получением 270 мг трет-бутил-N-[4-(тиетан-3-ил)фенил]карбамата (39,17%) в виде твердого вещества желтого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 210 (M+H-56).

Стадия 7: Получение трет-бутил-(4-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)фенил)карбамата (Промежуточное соединение 6-g):

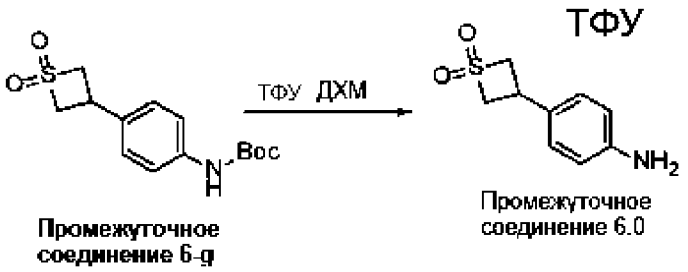


Промежуточное соединение 6-f **Промежуточное соединение 6-g**

[224] К раствору трет-бутил-N-[4-(тиетан-3-ил)фенил]карбамата (250 мг, 0,942 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) при 0°C добавляли м-ХПБК (485 мг, 2,811 ммоль, 2,98 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и добавляли воду (20 мл). Полученную смесь дважды экстрагировали CH_2Cl_2 (20 мл). Объединенные органические слои промывали $Na_2S_2O_4$(10 мл), $NaHCO_3$(10 мл) и дважды солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении с получением 290 мг трет-бутил-N-[4-(1,1-диоксо-1лямбда6-тиетан-3-ил)фенил]карбамата в виде масла желтого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 242 [M+H-56].

Стадия 8: Получение трифторацетатной соли 3-(4-аминофенил)тиетан-1,1-диоксида

(Промежуточное соединение 6.0):



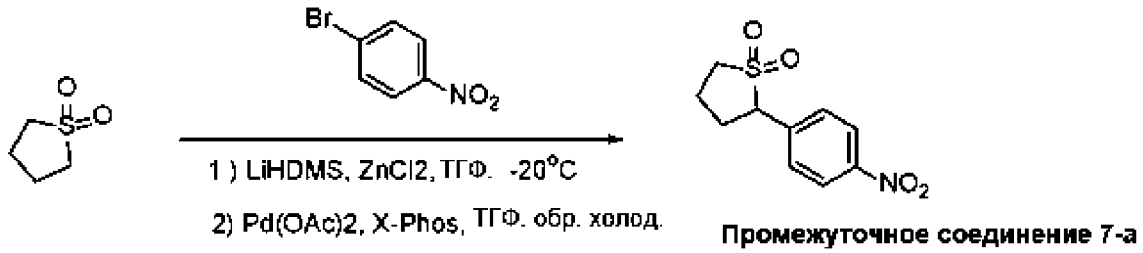
[225] К раствору трет-бутил-N-[4-(1,1-диоксо-1лямбда6-тиетан-3-ил)фенил]карбамата (290 мг, 0,975 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении с получением 190 мг трифторацетатной соли 3-(4-аминофенил)тиетан-1,1-диоксида в виде твердого вещества коричневого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 298 [M+H].

Пример G

Синтез 2-(4-аминофенил)тетрагидротиофен- 1,1-диоксид

(Промежуточное соединение 7.0)

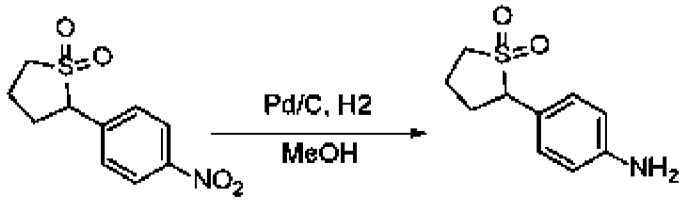
Стадия 1: Получение 2-(4-нитрофенил)тетрагидротиофен-1,1-диоксида (Промежуточное соединение 7-a):



[226] К раствору тетрагидротиофен-1,1-диоксида (2 г, 16,643 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20,00 мл) при -20°C добавляли LiHMDS (25,00 мл, 25,000 ммоль, 1,50 экв.) по каплям в течение периода 20 мин в атмосфере азота. После перемешивания при комн. темп. в течение 0,5 ч в атмосфере азота, смесь добавляли $ZnCl_2$ (3,35 г, 24,575 ммоль, 1,48 экв.) при -20 °C. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. К указанной выше смеси добавляли 1-бром-4-нитробензол (2,35 г, 11,650 ммоль, 0,70 экв.), $Pd(OAc)_2$ (187,00 мг, 0,833 ммоль, 0,05 экв.) и X-Phos (795,00 мг, 1,668 ммоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в течение 12 ч в атмосфере азота, охлаждали до комн. темп., гасили водным раствором NH_4Cl (20 мл) и HCl (1 моль/л, 5 мл) и дважды экстрагировали CH_2Cl_2 (50 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (3:2), с получением 1,1 г 2-(4-нитрофенил)тетрагидротиофен-1,1-диоксида (27,40%) в виде твердого вещества

коричневого цвета. Нет сигнала ЖХ-МС.

Стадия 2: Получение 2-(4-аминофенил)тетрагидротиофен-1,1-диоксида (Промежуточное соединение 7.0):



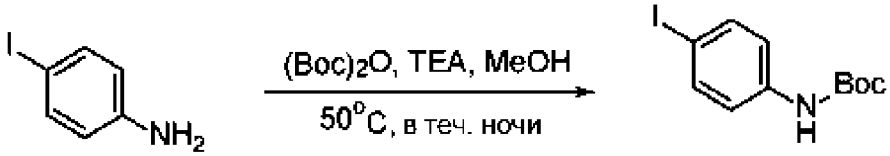
Промежуточное соединение 7.0

[227] К раствору 2-(4-нитрофенил)тетрагидротиофен-1,1-диоксида (1,10 г, 4,559 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (11 мл) добавляли Pd/C (550,00 мг, 50% масс./масс.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи в атмосфере водорода, фильтровали для удаления твердых вещества, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 800 мг 2-(4-аминофенил)тетрагидротиофен- 1,1-диоксида (83,05%) в виде твердого вещества желтого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 212 [M+H].

Пример H:

Синтез трифторацетатной соли 3-(4-аминофенил)тетрагидротиофен-1,1-диоксида (Промежуточное соединение 8.0)

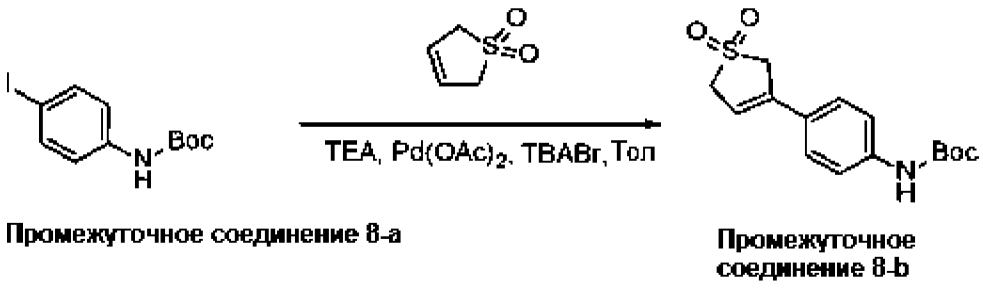
Стадия 1: Получение трет-бутил-(4-иодфенил)карбамата (Промежуточное соединение 8-a):



Промежуточное соединение 8-a

[228] К раствору 4-иоданилина (1 г, 4,566 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (2 г, 0,009 ммоль, 2,01 экв.) и TEA (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение в течение ночи, охлаждали до комн. темп., концентрировали под вакуумом, добавляли воду (50 мл). Смесь дважды экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (30:1), с получением 650 мг трет-бутил-N-(4-иодфенил)карбамата (650 мг, 44,61%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. HPMC (ИЭР) m/z 264 [M+H-56].

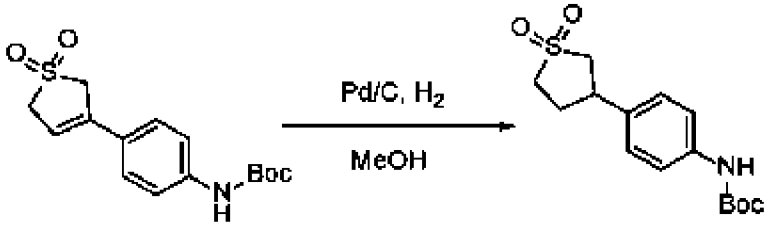
Стадия 2: Получение трет-бутил-(4-(1,1-диоксидо-2,5-дигидротиофен-3-ил)фенил)карбамата (Промежуточное соединение 8-b):



Промежуточное соединение 8-a **Промежуточное соединение 8-b**

[229] К раствору трет-бутил-N-(4-иодфенил)карбамата (650 мг, 2,037 ммоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли 2,5-дигидро-1лямбда6-тиофен-1,1-дион (264 мг, 2,234 ммоль, 1,10 экв.), Pd(OAc)2 (91 мг, 0,405 ммоль, 0,20 экв.), TBABr (654 мг, 2,029 ммоль, 1,00 экв.) и TEA (410 мг, 4,052 ммоль, 1,99 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 дней в атмосфере азота и при 80°C в течение 3 ч, охлаждали до комн. темп., добавляли воду (20 мл). Смесь дважды экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (3:2), с получением 430 мг трет-бутил-N-[4-(1,1-диоксо-2,5-дигидро-1лямбда6-тиофен-3-ил)фенил]карбамата (68,24%) в виде твердого вещества коричневого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 254[M+H-56].

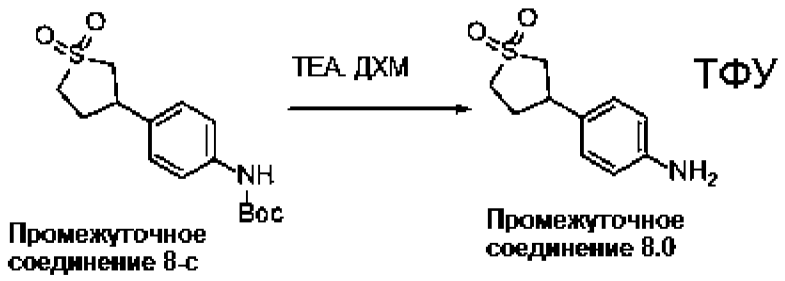
Стадия 3: Получение трет-бутил-(4-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)фенил)карбамата (Промежуточное соединение 8-c):



Промежуточное соединение 8-b **Промежуточное соединение 8-c**

[230] К раствору трет-бутил-N-[4-(1,1-диоксо-2,5-дигидро-1лямбда6-тиофен-3-ил)фенил]карбамата (430 мг, 1,390 ммоль, 1 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли Pd/C (215 мг, 50% масс./масс.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч в атмосфере водорода, фильтровали для удаления твердых вещества, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 390 мг трет-бутил-N-[4-(1,1-диоксо-1лямбда6-тиолан-3-ил)фенил]карбамата (90,11%) в виде твердого вещества коричневого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 256[M+H].

Стадия 4: Получение трифторацетатной соли 3-(4-аминофенил)тетрагидротиофен-1,1-диоксида (Промежуточное соединение 8.0):



Промежуточное соединение 8-с

Промежуточное соединение 8.0

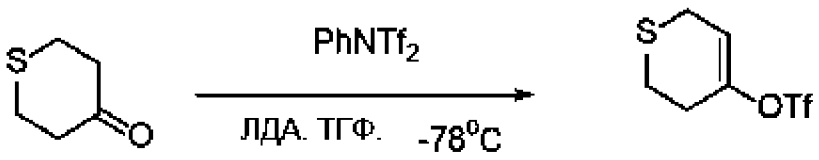
[231] К раствору трет-бутил-N-[4-(1,1-диоксо-1лямбда6-тиолан-3-ил)фенил]карбамата (390 мг, 1,252 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (10 мл) и доводили pH до 8 с помощью Na_2CO_3 водн. Водный слой дважды экстрагировали EA (10 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении с получением 260 мг трифторацетатной соли 3-(4-аминофенил)тетрагидротиофен-1,1-диоксида в виде масла коричневого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 212 [M+H].

Пример I

Синтез 4-(4-аминофенил)тетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида

(Промежуточное соединение 9.0)

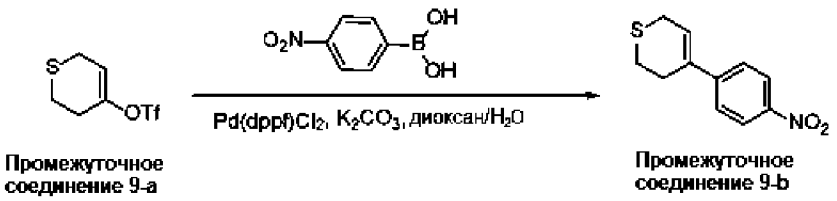
Стадия 1: Получение 3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-илтрифторметансульфоната (Промежуточное соединение 9-а):



Промежуточное соединение 9-а

[232] К раствору ЛДА (8,5 мл, 17,0 ммоль, 1,10 экв.) в ТГФ (20 мл) при -78°C добавляли раствор тиан-4-она (1,8 г, 15,493 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) по каплям в течение периода 10 мин в атмосфере аргона. После перемешивания при комн. темп. в течение 0,5 ч в атмосфере аргона к смеси при -78°C добавляли раствор 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-трифторметансульфонилметансульфонамида (6,09 г, 17,047 ммоль, 1,10 экв.) в ТГФ (10 мл) по каплям в течение периода 10 мин. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч в атмосфере аргона, гасили водой (100 мл) при 0°C и дважды экстрагировали EtOAc (200 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (99:1), с получением 2,5 г 3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-илтрифторметансульфоната в виде масла желтого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 249 [M+H].

Стадия 2: Получение 4-(4-нитрофенил)-3,6-дигидро-2H-тиопирана (Промежуточное соединение 9-b):

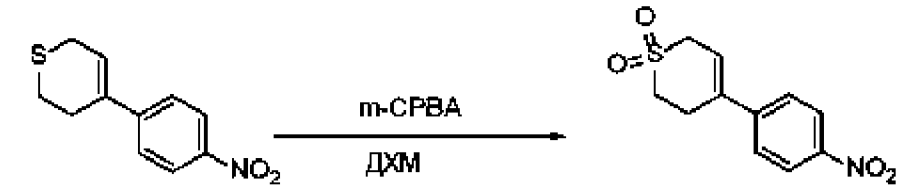


Промежуточное соединение 9-a

Промежуточное соединение 9-b

[233] К раствору 3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-илтрифторметансульфоната (2,4 г, 9,668 ммоль, 1 экв.) в диоксане (20 мл) и H_2O (10 мл) добавляли (4-нитрофенил)бороновую кислоту (1,94 г, 11,602 ммоль, 1,20 экв.), $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (1,58 г, 1,934 ммоль, 0,20 экв.) и K_2CO_3 (2,66 г, 19,34 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч в атмосфере азота, охлаждали до комн. темп., и добавляли воду (200 мл). Полученную смесь дважды экстрагировали EtOAc (200 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (20:1) с получением 1 г 4-(4-нитрофенил)-3,6-дигидро-2H-тиопирана (46,74%) в виде твердого вещества желтого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 222 [M+H].

Стадия 3: Получение 4-(4-нитрофенил)-3,6-дигидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида (Промежуточное соединение 9-c):

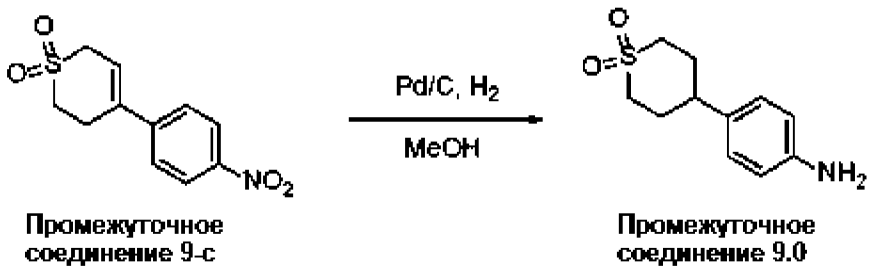


Промежуточное соединение 9-b

Промежуточное соединение 9-c

[234] К раствору 4-(4-нитрофенил)-3,6-дигидро-2H-тиопирана (700 мг, 3,164 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) при -78°C добавляли м-ХПБК (1,6 г, 9,5 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, выливали в воду (20 мл). Водный слой дважды экстрагировали CH_2Cl_2 (30 мл). Объединенные органические слои промывали Na_2SO_3(водн. 10 мл), $NaHCO_3$ (водн.,10 мл) и дважды солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении с получением 650 мг 4-(4-нитрофенил)-3,6-дигидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида в виде твердого вещества желтого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 254 [M+H].

Стадия 4: Получение 4-(4-аминофенил)тетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида (Промежуточное соединение 9.0):



Промежуточное соединение 9-c **Промежуточное соединение 9.0**

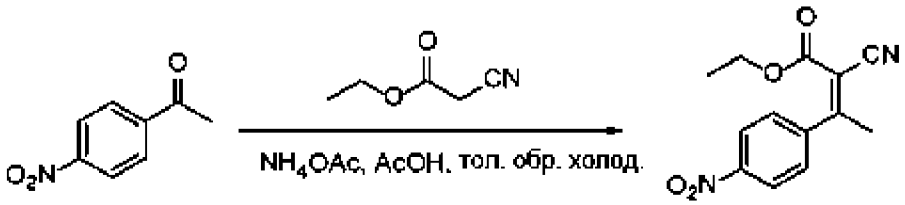
[235] К раствору 4-(4-нитрофенил)-3,6-дигидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида (650 мг, 2,559 ммоль, 1 экв.) в метаноле (8 мл) и ТГФ (8 мл) добавляли Pd/C (325 мг, 50% масс./масс.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи в атмосфере водорода, фильтровали для удаления твердых вещества, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 400 мг 4-(4-аминофенил)тетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида в виде твердого вещества коричневого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 226 [M+H].

Пример J

Синтез 4-(4-аминофенил)-4-метилтетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида

(Промежуточное соединение 10.0)

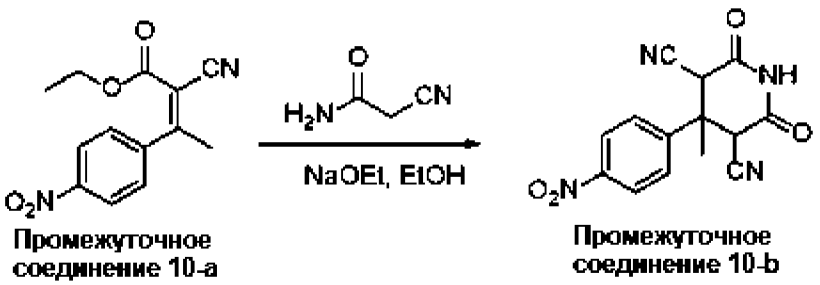
Стадия 1: Получение этил-(Z)-2-циано-3-(4-нитрофенил)бут-2-еноата (Промежуточное соединение 10-a):



Промежуточное соединение 10-a

[236] К раствору 1-(4-нитрофенил)этан-1-она (2 г, 12,110 ммоль, 1 экв.) в AcOH (6 мл) и толуоле (40 мл) добавляли этил-2-цианоацетат (1,37 г, 12,111 ммоль, 1,00 экв.) и NH_4OAc (187 мг, 2,426 ммоль, 0,20 экв.). Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение в течение ночи, охлаждали до комн. темп., и выливали в воду (50 мл). Полученную смесь дважды экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (10:1) с получением 1,7 г этил-(Z)-2-циано-3-(4-нитрофенил)бут-2-еноата (53,94%) в виде твердого вещества желтого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 261 [M+H].

Стадия 2: Получение 4-метил-4-(4-нитрофенил)-2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрила (Промежуточное соединение 10-b):

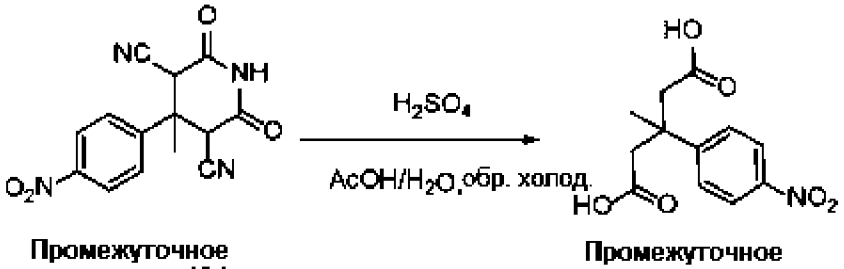


Промежуточное соединение 10-a

Промежуточное соединение 10-b

[237] К раствору NaOEt (2 г, 6,176 ммоль, 1,00 экв., 21%) в EtOH (30 мл) при 0°C добавляли 2-цианоацетамид (517 мг, 6,149 ммоль, 1,00 экв.) по каплям в течение периода 5 мин. После перемешивания при комн. темп. в течение 15 мин добавляли этил-(2Z)-2-циано-3-(4-нитрофенил)бут-2-еноат (1,6 г, 6,148 ммоль, 1 экв.) . Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч, концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (20 мл), и смесь подкисляли до pH 1 с помощью HCl (водн., 4 моль/л, ~5 мл). Осажденные твердые вещества собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением 1,2 г 4-метил-4-(4-нитрофенил)-2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрила (65,44%) в виде твердого вещества желтого цвета. Нет сигнала ЖХ-МС. Подтвержден H-ЯМР. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,43 (с, 1H), 8,42-8,34 (м, 3H), 8,02-7,94 (м, 2H), 5,43 (с, 2H), 1,76 (с, 3H).

Стадия 3: Получение 3-метил-3-(4-нитрофенил)пентандионовой кислоты (Промежуточное соединение 10-c):

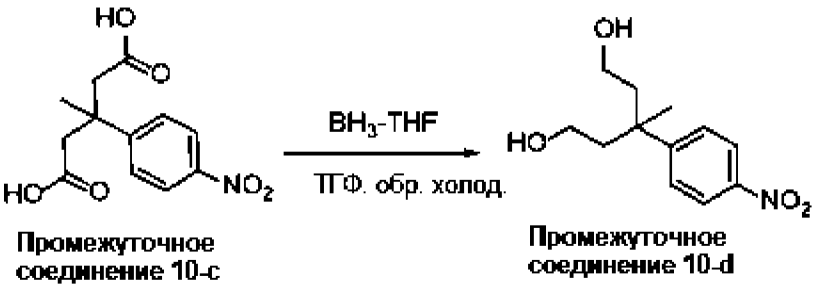


Промежуточное соединение 10-b

Промежуточное соединение 10-c

[238] К раствору 4-метил-4-(4-нитрофенил)-2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрила (1,1 г, 3,688 ммоль, 1 экв.) в H2O (9 мл) при 0°C добавляли серную кислоту (9 мл) и AcOH (6 мл) по каплям в течение периода 15 мин. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 дней, охлаждали до комн. темп., разбавляли ледяной водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл) дважды. Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении с получением 1,2 г 3-метил-3-(4-нитрофенил)пентандионовой кислоты в виде твердого вещества коричневого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 268 (M+H).

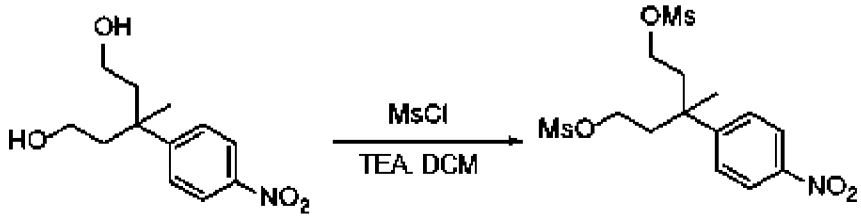
Стадия 4: Получение 3-метил-3-(4-нитрофенил)пентан-1,5-диола (Промежуточное соединение 10-d):



Промежуточное соединение 10-c **Промежуточное соединение 10-d**

[239] К раствору 3-метил-3-(4-нитрофенил)пентандионовой кислоты (1,1 г, 4,1 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли BH_3-ТГФ (1 моль/л в ТГФ, 41 мл, 41 ммоль, 10 экв.) по каплям в течение периода 15 мин. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 1,5 ч, охлаждали до комн. темп., гасили водой (30 мл) при 0 °C, и дважды экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении с получением 720 мг 3-метил-3-(4-нитрофенил)пентан-1,5-диола (82,06%) в виде масла коричневого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 240 (M+H).

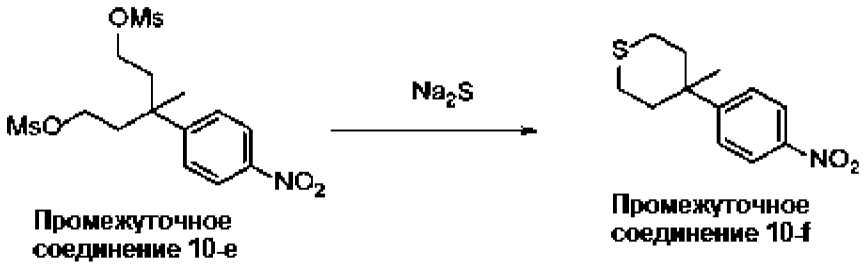
Стадия 5: Получение 3-метил-3-(4-нитрофенил)пентан-1,5-диилдиметансульфоната (Промежуточное соединение 10-e):



Промежуточное соединение 10-d **Промежуточное соединение 10-e**

[240] К раствору 3-метил-3-(4-нитрофенил)пентан-1,5-диола (720 мг, 3,009 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) при 0°C по каплям добавляли TEA (912 мг, 9,013 ммоль, 3,00 экв.) и метансульфонилхлорид (859 мг, 7,500 ммоль, 2,49 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, выливали в воду (10 мл). Водный слой дважды экстрагировали CH_2Cl_2 (10 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (3:2), с получением 410 мг 5-(метансульфонилокси)-3-метил-3-(4-нитрофенил)пентилметансульфоната (34,46%) в виде масла желтого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 396 (M+H).

Стадия 6: Получение 4-метил-4-(4-нитрофенил)тетрагидро-2H-тиопирана (Промежуточное соединение 10-f):

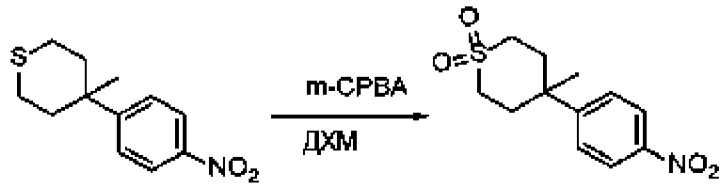


Промежуточное соединение 10-e

Промежуточное соединение 10-f

[241] К раствору 5-(метансульфонилокси)-3-метил-3-(4-нитрофенил)пентилметансульфоната (410 мг, 1,037 ммоль, 1 экв.) в ACN (5 мл) добавляли Na_2S (49,33 мг, 0,632 ммоль, 0,61 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение в течение ночи в атмосфере азота, охлаждали до комн. темп., добавляли воду (20 мл). Смесь дважды экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (20:1) с получением 130 мг 4-метил-4-(4-нитрофенил)тетрагидро-2H-тиопирана (52,83%) в виде масла желтого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 238 (M+H).

Стадия 7: Получение 4-метил-4-(4-нитрофенил)тетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида (Промежуточное соединение 10-g):

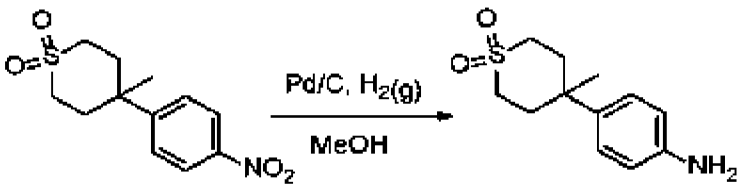


Промежуточное соединение 10-f

Промежуточное соединение 10-g

[242] К раствору 4-метил-4-(4-нитрофенил)тиана (130 мг, 0,548 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли м-ХПБК (283 мг, 1,640 ммоль, 2,99 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч выливали в воду (10мл). Водный слой дважды экстрагировали CH_2Cl_2 (10 мл). Объединенные органические слои промывали $Na_2S_2O_4$ (5 мл) и дважды солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4,концентрировали при пониженном давлении с получением 170 мг 4-метил-4-(4-нитрофенил)тетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида в виде твердого вещества желтого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 270 (M+H).

Стадия 8: Получение 4-(4-аминофенил)-4-метилтетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида (Промежуточное соединение 10.0):



Промежуточное соединение 10-g **Промежуточное соединение 10.0**

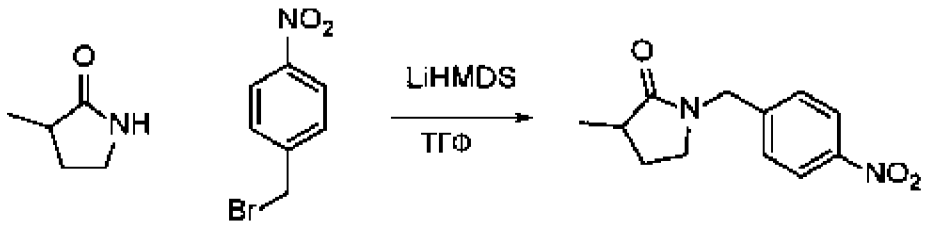
[243] К раствору 4-метил-4-(4-нитрофенил)тетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида (170 мг, 0,631 ммоль, 1 экв.) в метаноле (3 мл) добавляли Pd/C (85 мг, 50% масс./масс.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1,5 ч в атмосфере водорода, фильтровали для удаления твердых вещества, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 100 мг 4-(4-аминофенил)-4-метилтетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида (66,19%) в виде масла коричневого цвета. HPMC (ИЭР) m/z 240 (M+H).

Пример K

Синтез 3-метил-1-(4-нитробензил)пирролидин-2-она

Промежуточное соединение 11.1-11.15.

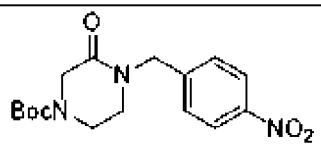
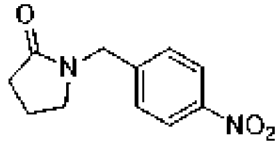
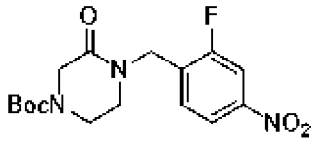
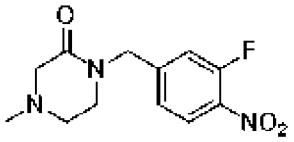
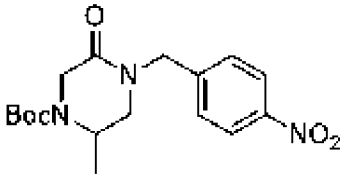
Получение 3-метил-1-(4-нитробензил)пирролидин-2-она (Промежуточное соединение 11-a):

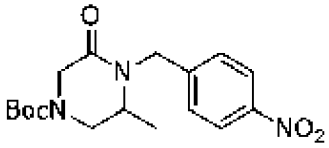
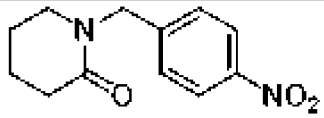
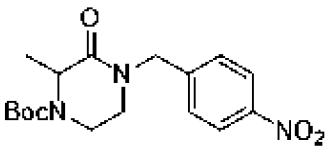
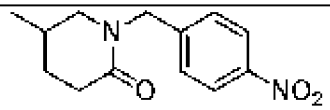
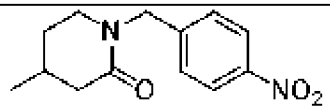
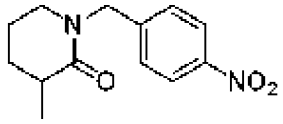


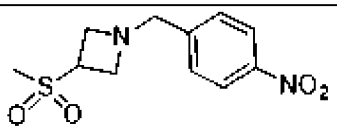
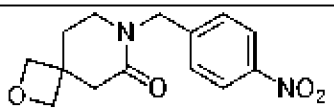
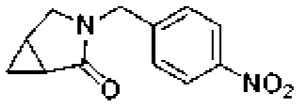
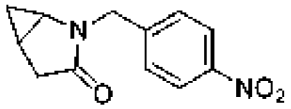
Промежуточное соединение 11.1

[244] LiHMDS (22,2 мл, 22,2 ммоль, 1,1 экв.,1 M в ТГФ) добавляли к перемешиваемому раствору 3-метилпирролидин-2-она (8,7 г, 20,2 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) при 0 °C. Через 1 ч добавляли бензилбромид (27 г, 125 ммоль, 1,25 экв.) в ТГФ (20 мл) и температуре реакционной смеси позволяли вернуться к комн. темп. в течение 12 ч. Реакционную смесь всухую наносили на силикагель, и продукт выделяли хроматографией на силикагеле (0->100% EtOAc/Hex) в виде твердого вещества с красным оттенком (24,1 г, 72%). ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 235,1 [M+H], 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,17 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,38 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 4,61-4,43 (м, 2H), 3,21 (дд, *J*=8,2, 5,4 Гц, 2H), 2,55 (т, *J*=8,1 Гц, 1H), 2,33-2,19 (м, 1H), 1,64 (дк, *J*=12,2, 8,6 Гц, 1H), 1,23 (д, *J*=7,1 Гц, 3H).

[245] Промежуточные соединения 11.2-11.15 получали аналогично промежуточному соединению 11.1

Промежуточное соединение	Реагенты	Структура, Наименование и Данные
11.2	трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилат	 *трет*-Бутил-4-(4-нитробензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 236,1 $(M+H\text{-Boc})^+$, 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,17 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,42 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,62 (т, *J*=5,4 Гц, 2H), 3,29 (т, *J*=5,4 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).
11.3	пирролидин-2-он	 1-(4-нитробензил)пирролидин-2-он. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 221 $(M+H)^+$.
11.4	трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилат	 трет-бутил-4-(2-фтор-4-нитробензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 354 $(M+H)^+$.
11.4	4-метилпиперазин-2-он	 1-(3-фтор-4-нитробензил)-4-метилпиперазин-2-он. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 268 $(M+H)^+$.
11.5	трет-бутил-2-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат	 трет-бутил-2-метил-4-(4-нитробензил)-5-

		оксопиперазин-1-карбоксилат. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 350 $(M+H)^+$.
11.6	трет-бутил-3-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат	 трет-бутил-3-метил-4-(4-нитробензил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилат. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 294 $(M+H\text{-}Boc)^+$.
11.7	пиперидин-2-он	 1-(4-нитробензил)пиперидин-2-он. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 235 $(M+H)^+$.
11.8	трет-бутил-2-метил-3-оксопиперазин-1-карбоксилат	 трет-бутил-2-метил-4-(4-нитробензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 350 $(M+H)^+$.
11.9	5-метилпиперидин-2-он	 5-метил-1-(4-нитробензил)пиперидин-2-он. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 249 $(M+H)^+$.
11.10	4-метилпиперидин-2-он	 4-метил-1-(4-нитробензил)пиперидин-2-он. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 249 $(M+H)^+$.
11.11	3-метилпиперидин-2-он	 3-метил-1-(4-нитробензил)пиперидин-2-он. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 249 $(M+H)^+$.

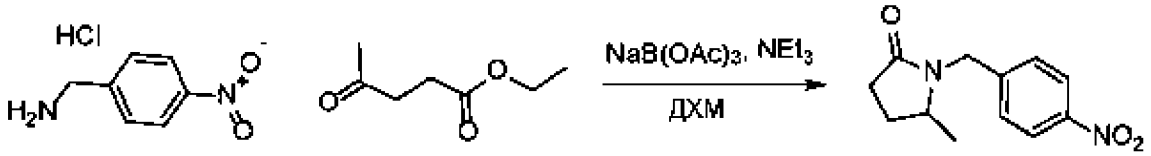
11.12	3-(метилсульфонил)азетидин	 3-(метилсульфонил)-1-(4-нитробензил)азетидин. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 271 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,18 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,7 Гц, 2H), 4,19 (ддд, J=8,1, 6,1, 1,9 Гц, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,56 (д, J=8,1 Гц, 2H), 3,51-3,41 (м, 2H), 2,98 (с, 3H).
11.13	2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-6-он	 7-(4-нитробензил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-6-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 277,1 [M+H].
11.14	3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-он	 3-(4-нитробензил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 233,0 [M+H].
11.15	2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он	 2-(4-нитробензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 233,1 [M+H].

Пример L

Синтез 5-метил-1-(4-нитробензил)пирролидин-2-он

(Промежуточное соединение 12.1-12.2)

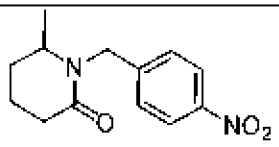
Получение 5-метил-1-(4-нитробензил)пирролидин-2-она (Промежуточное соединение 12):



Промежуточное соединение 12.0

[246] Триацетоксиборогидрид натрия (11 г, 53 ммоль, 2 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору (4-нитрофенил)метанамина гидрохлорида (5 г, 26,5 ммоль, 1 экв.), этил-4-оксопентаноата (4,2 г, 29,2 ммоль, 1,1 экв.) и триэтиламина (3,6 мл, 26,5 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (200 мл) при комн. темп. Через 14 ч реакционную смесь всухую наносили на силикагель, и продукт выделяли хроматографией на силикагеле в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком (5 г, 81%). ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 235,1 [M+H], 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,20 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,43 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 4,90 (д, *J*=15,6 Гц, 1H), 4,25 (д, *J*=15,6 Гц, 1H), 3,58 (г, *J*=6,3 Гц, 1H), 2,50 (дтд, *J*=34,1, 17,1, 9,5 Гц, 2H), 2,23 (ддд, *J*=13,3, 11,0, 6,8 Гц, 1H), 1,67 (ддт, *J*=13,2, 9,3, 6,8 Гц, 1H), 1,18 (д, *J*=6,2 Гц, 3H).

[247] Промежуточное соединение 12.2 получали аналогично промежуточному соединению 12.1

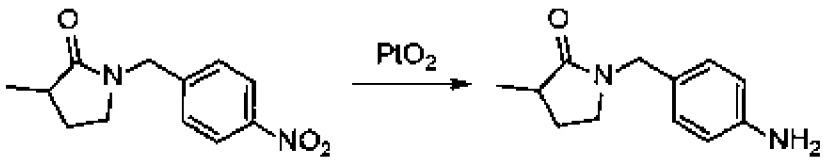
Промежуточное соединение	**Реагенты**	**Структура, Наименование и Данные**
12.2	этил-5-оксогексаноат	 6-метил-1-(4-нитробензил)пиперидин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 249 [M+H].

Пример M

Синтез 1-(4-аминобензил)-3-метилпирролидин-2-она

(Промежуточное соединение 13.1-13.X)

Получение 1-(4-аминобензил)-3-метилпирролидин-2-она (Промежуточное соединение 13.1):

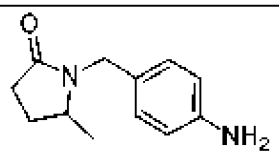
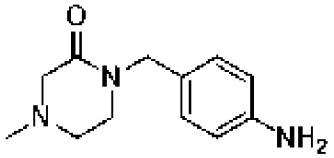
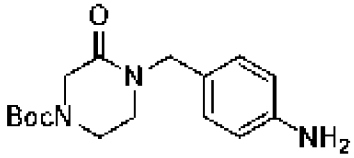
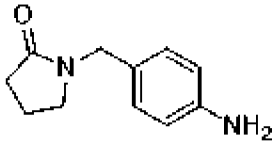


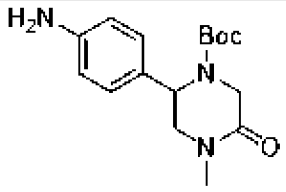
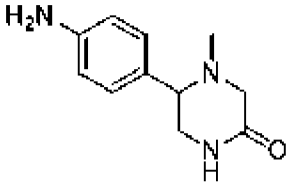
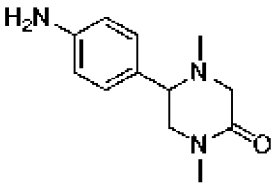
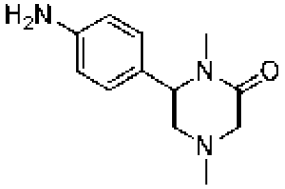
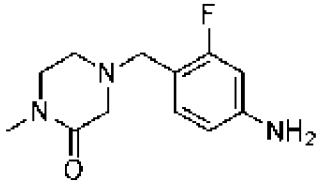
Промежуточное соединение 13.1

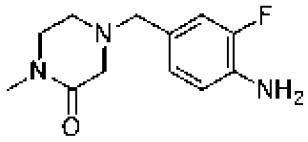
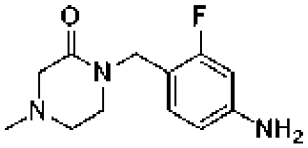
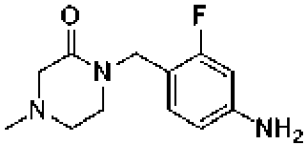
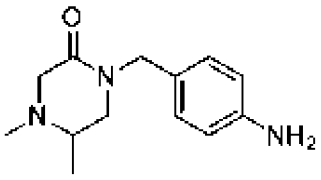
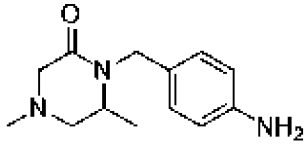
[248] 3-Метил-1-(4-нитробензил)пирролидин-2-он (3 г, 12,8 ммоль, 1 экв.) и PtO_2 (0,29 г, 1,28 ммоль, 0,1 экв.) перемешивали в атмосфере H_2 (80 фунтов на кв. дюйм) в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, удаляли растворитель с

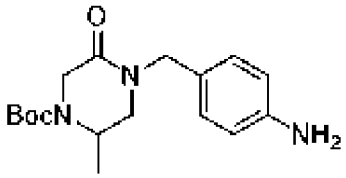
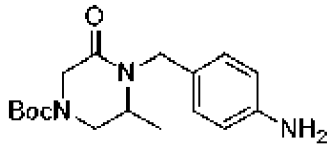
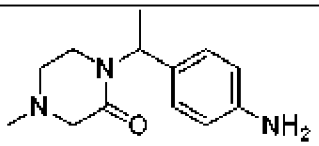
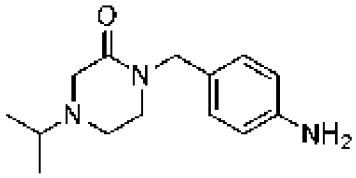
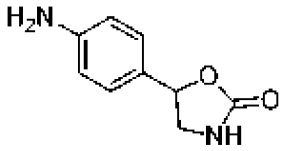
помощью роторного испарителя и сушили в высоком вакууме с получением продукта в виде твердого вещества с красным оттенком (2,6 г, 99%). ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 205,2 [M+H].

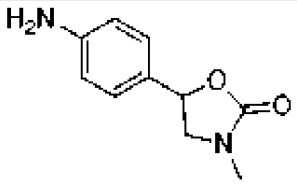
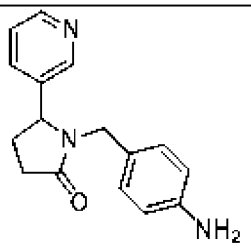
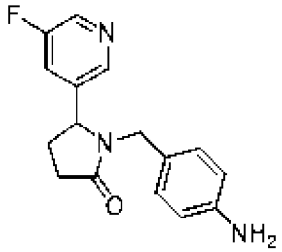
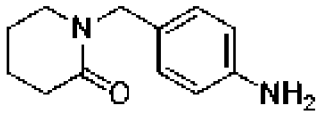
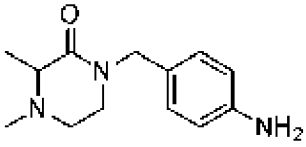
[249] Промежуточные соединения 13.2-13.36 получали аналогично промежуточному соединению 13.1

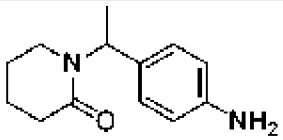
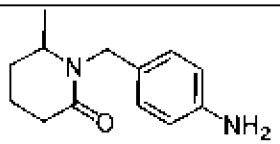
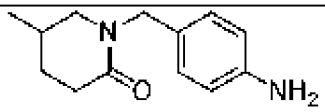
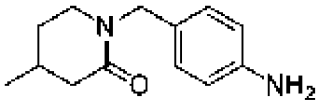
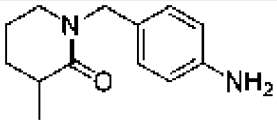
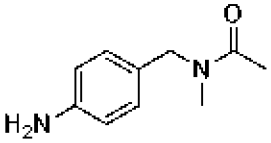
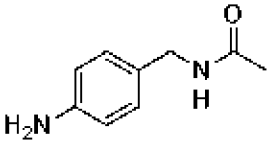
Промежуточное соединение	**Реагенты**	**Структура, Наименование и Данные**
13.2	Промежуточное соединение 11	 1-(4-аминобензил)-5-метилпирролидин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 205,1 [M+H].
13.3	Промежуточное соединение 14	 4-Метил-1-(4-нитробензил)пиперазин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 220,2 [M+H], 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,04 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,70 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,29 (т, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,15 (с, 2H), 2,66 (т, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H).
13.4	Промежуточное соединение 11.2.	 *трет*-бутил-4-(4-аминобензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 250 [M+H].
13.5	Промежуточное соединение 11.3.	 1-(4-аминобензил)пирролидин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 191 [M+H].

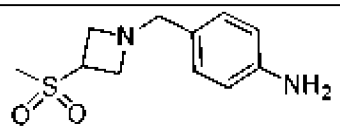
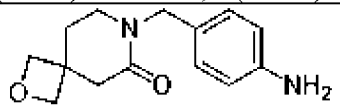
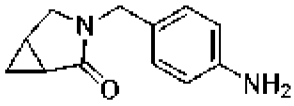
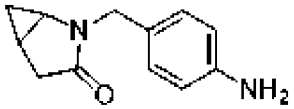
13.6	Промежуточное соединение 21	 трет-бутил-4-метил-2-(4-нитрофенил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилат. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 306 [M+H].
13.7	Промежуточное соединение 22	 5-(4-аминофенил)-4-метилпиперазин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 206 [M+H].
13.8	Промежуточное соединение 23	 5-(4-аминофенил)-1,4-диметилпиперазин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 220 [M+H].
13.9	Промежуточное соединение 24	 6-(4-аминофенил)-1,4-диметилпиперазин-2-он ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 220 [M+H].
13.10	Промежуточное соединение 25.1	 4-(4-амино-2-фторбензил)-1-метилпиперазин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 238 [M+H].

13.11	Промежуточное соединение 25.2	 4-(4-амино-3-фторбензил)-1-метилпиперазин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 238 [M+H].
13.12	Промежуточное соединение 14.2	 1-(4-амино-2-фторбензил)-4-метилпиперазин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 238 [M+H].
13.13	Промежуточное соединение 11.4	 1-(4-амино-2-фторбензил)-4-метилпиперазин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 238 [M+H].
13.14	Промежуточное соединение 14.3	 1-(4-аминобензил)-4,5-диметилпиперазин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 234 [M+H].
13.15	Промежуточное соединение 14.4	 1-(4-аминобензил)-4,6-диметилпиперазин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 234 [M+H].

13.16	Промежуточное соединение 11.5	 трет-бутил-4-(4-аминобензил)-2-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 320 $(M+H)^+$.
13.17	Промежуточное соединение 11.6	 трет-бутил-4-(4-аминобензил)-3-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 264 $(M+H-56)^+$.
13.18	Промежуточное соединение 26	 1-(1-(4-аминофенил)этил)-4-метилпиперазин-2-он. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 234 $(M+H)^+$.
13.19	Промежуточное соединение 14.4	 1-(4-аминобензил)-4-изопропилпиперазин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 248 [M+H].
13.20	Промежуточное соединение 28	 5-(4-аминофенил)оксазолидин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z*: 179 [M+H].

13.21	Промежуточное соединение 29	 5-(4-аминофенил)-3-метилоксазолидин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z*: 193 [M+H].
13.22	Промежуточное соединение 30.1	 1-(4-аминобензил)-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z*: 268 [M+H].
13.23	Промежуточное соединение 30.2	 **1-(4-аминобензил)-5-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-2-он**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 286 $(M+H)^+$.
13.24	Промежуточное соединение 11.7	 1-(4-аминобензил)пиперидин-2-он. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 205 $(M+H)^+$.
13.25	Промежуточное соединение 14.6	 1-(4-аминобензил)-3,4-диметилпиперазин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 234 [M+H].

13.26	Промежуточное соединение 31	 1-(1-(4-аминофенил)этил)пиперидин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 219 [M+H].
13.27	Промежуточное соединение 12.2	 1-(4-аминобензил)-6-метилпиперидин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 218 [M+H].
13.28	Промежуточное соединение 11.9	 1-(4-аминобензил)-5-метилпиперидин-2-он. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 219 $(M+H)^+$.
13.29	Промежуточное соединение 11.10	 1-(4-аминобензил)-4-метилпиперидин-2-он. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 219 $(M+H)^+$.
13.30	Промежуточное соединение 11.11	 1-(4-аминобензил)-3-метилпиперидин-2-он. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 219 $(M+H)^+$.
13.31	Промежуточное соединение 34.1	 N-(4-аминобензил)-N-метилацетамид. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 178 $(M+H)^+$.
13.32	Промежуточное соединение 34.2	 N-(4-аминобензил)ацетамид. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 164 $(M+H)^+$.

13.33	Промежуточное соединение 11.12	 4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)анилин. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 241,1 $(M+H)^+$.
13.34	Промежуточное соединение 11.13	 **7-(4-аминобензил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-6-он.** ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 247,1 [M+H].
13.35	Промежуточное соединение 11.14	 **3-(4-аминобензил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-он.** ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 203,1 [M+H].
13.36	Промежуточное соединение 11.15	 **2-(4-аминобензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он**. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 203,1 [M+H].

Пример N

Синтез 4-метил-1-(4-нитробензил)пиперазин-2-она

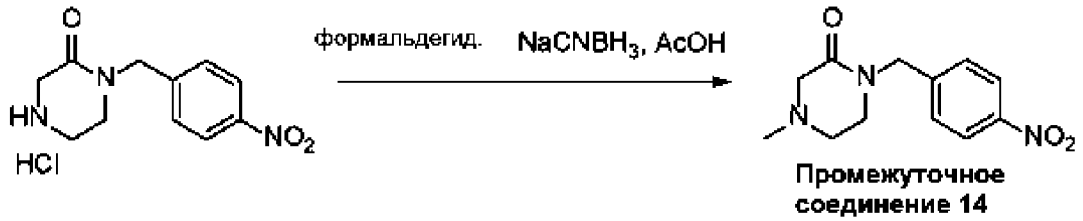
Промежуточное соединение 14.1-14.6

Стадия 1: Получение 1-(4-нитробензил)пиперазин-2-она гидрохлорида (Промежуточное соединение 14-a):



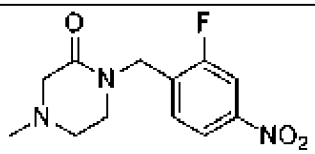
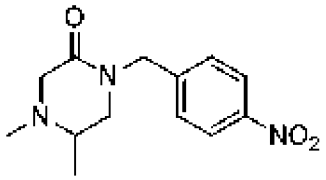
[250] *трет*-Бутил-4-(4-нитробензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 11,2, 24,1 г, 71,9 ммоль, 1 экв.) суспендировали 4М HCl в смеси диоксанов (180 мл, 719 ммоль, 10 экв.) при комн. темп. Через 2 ч растворитель удаляли на роторном испарителе и сушили в высоком вакууме с получением желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком (19,5 г, 99,9%). ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 236,1 $(M+H)^+$.

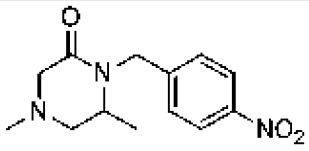
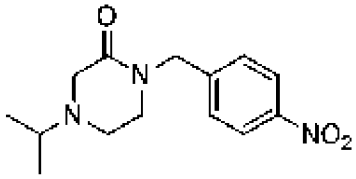
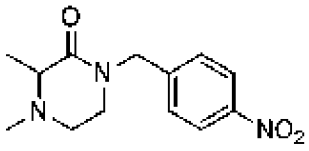
Стадия 2: Получение 4-метил-1-(4-нитробензил)пиперазин-2-она (Промежуточное соединение 14.1):



[251] Формальдегид (17,47 г, 215,3 ммоль, 3 экв., 37% в воде) и AcOH (12,9 мл, 215,3 ммоль, 3 экв.) добавляли к перемешиваемой суспензии 1-(4-нитробензил)пиперазин-2-она гидрохлорида (19,5 г, 71,8 ммоль, 1 экв.) в MeOH (800 мл) при комн. темп. Через 10 мин реакционная смесь становилась гомогенной, а затем ее охлаждали до 0 °C перед тем, как добавляли $NaCNBH_3$ (9,9 г, 157,9 ммоль, 2,2 экв.), и реакционную смесь нагревали до комн. темп. Через 3 ч общий объем уменьшали до ~400 мл с помощью роторного испарителя, гасили насыщенным гидрокарбонатом натрия (1 л), экстрагировали ДХМ (3×750 мл) органическими соединениями, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Маслянистый желтый продукт затем кристаллизовался в течение ночи в высоком вакууме с получением продукта в виде кристаллов бледно-желтого цвета (17 г, 95%). ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 250,1 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,11 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,35 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 4,62 (с, 2H), 3,25-3,18 (м, 2H), 3,14 (с, 2H), 2,63-2,53 (м, 2H), 2,28 (с, 3H).

[252] Промежуточные соединения 14.2-14.6 получали аналогично промежуточному соединению 14.1

Промежуточное соединение	**Реагенты**	**Структура, Наименование и Данные**
14.2	Промежуточное соединение 11.4	 1-(2-фтор-4-нитробензил)-4-метилпиперазин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 268 [M+H].
14.3	Промежуточное соединение 11.5	 4,5-диметил-1-(4-нитробензил)пиперазин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 264 [M+H].

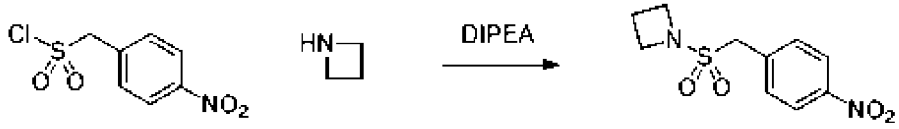
14.4	Промежуточное соединение 11.6	 4,6-диметил-1-(4-нитробензил)пиперазин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 264 [M+H].
14.5	Промежуточное соединение 11.2	 4-изопропил-1-(4-нитробензил)пиперазин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 278 [M+H].
14.6	Промежуточное соединение 11.8	 3,4-диметил-1-(4-нитробензил)пиперазин-2-он. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 264 [M+H].

Пример O

Синтез 4-((азетидин-1-илсульфонил)метил)анилина

Промежуточное соединение 15.1-15.4.

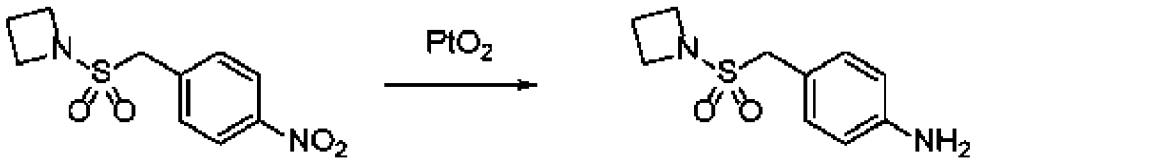
Стадия 1: Получение 1-((4-нитробензил)сульфонил)азетидина (Промежуточное соединение 15-a):



[253] (4-Нитрофенил)метансульфонилхлорид (500 мг, 2,12 ммоль, 1 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору азетидина (121 мг, 2,12 ммоль, 1 экв.) и диизопропилэтиламина (1,1 мл, 6,4 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (5 мл) при комн. темп. Через 1 ч реакционную смесь промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли на роторном испарителе. Неочищенный материал разделяли хроматографией на силикагеле (0->3% MeOH/ДХМ) с получением 1-((4-нитробензил)сульфонил)азетидина (110 мг, 20%). ЖХ-МС-ХИАД (Neg.) m/z: 255,2 $(M-H)^-$, 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,72 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,73 (с, 1H), 3,89 (т, *J*=7,7 Гц, 2H), 2,19 (п, *J*=7,7 Гц, 1H).

Стадия 2: Получение **4-((азетидин-1-илсульфонил)метил)анилина**

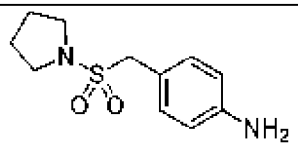
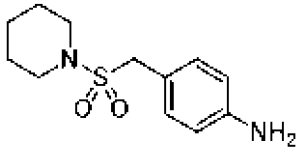
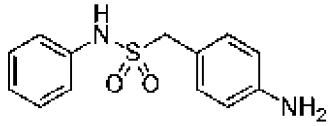
(Промежуточное соединение 15.1):



Промежуточное соединение 15.1

[254] 1-((4-нитробензил)сульфонил)азетидин (110 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.) и PtO2 (5 мг, 0,022 ммоль, 0,05 экв.) суспендировали в MeOH (5 мл) перед тем, как перемешивали в атмосфере H2 в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через 0,45 мкм шприцевой фильтр из PTFE и растворитель удаляли на роторном испарителе с получением продукта (90 мг, 93%). ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 227,2 $(M+H)^+$.

[255] Промежуточные соединения 15.2-15.4 получали аналогично промежуточному соединению 15.1

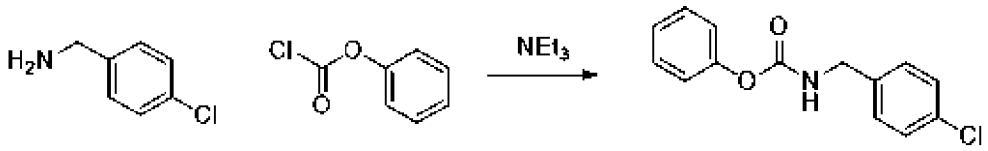
Промежуточное соединение	**Реагенты**	**Структура, Наименование и Данные**
15.2	пирролидин	 4-((пирролидин-1-илсульфонил)метил)анилин. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 241,2 [M+H].
15.3	пиперидин	 4-((пиперидин-1-илсульфонил)метил)анилин. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 255,2 [M+H].
15.4	анилин	 1-(4-аминофенил)-N-фенилметансульфонамид. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 263,2 [M+H].

Пример P

Синтез 1-(4-хлорбензил)-3-(4-формилфенил)мочевины

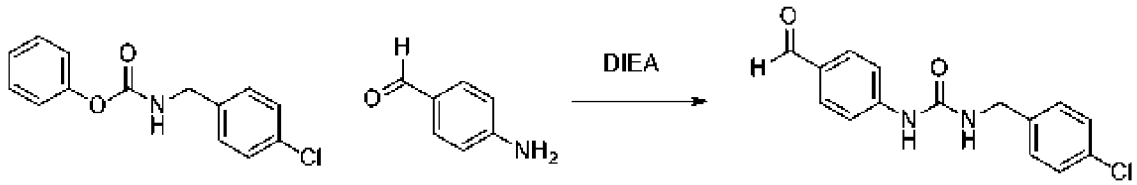
(Промежуточное соединение 16)

Стадия 1: Получение фенил-(4-хлорбензил)карбамата (Промежуточное соединение 16-a):



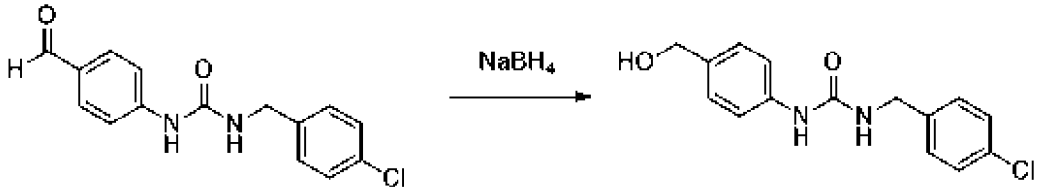
[256] К перемешиваемому раствору 1-(4-хлорфенил)метанамина (10,00 г, 70,621 ммоль, 1 экв.) и NEt_3 (10,72 г, 105,9 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (100 мл) при 0°C добавляли фенилхлорформиат (12,16 г, 77,6 ммоль, 1,1 экв.) по каплям в течение периода 15 мин. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (4:1), с получением 17,76 г (91,38%) фенил-(4-хлорбензил)карбамата в виде твердого вещества розового цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 362 $(M+H)^+$.

Стадия 2: Получение 1-(4-хлорбензил)-3-(4-формилфенил)мочевины (Промежуточное соединение 16-b):



[257] К перемешиваемому раствору фенил(4-хлорбензил)карбамата (7,80 г, 29,8 ммоль, 1,2 экв.) и 4-аминобензальдегида (3,00 г, 24,8 ммоль, 1 экв.) в i-PrOH (30,00 мл) добавляли диизопропилэтиламин (16,00 г, 123,8 ммоль, 5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение в течение ночи, охлаждали до комн. темп., добавляли воду (100 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (2:1), с получением 2,04 г (27%) 1-(4-хлорбензил)-3-(4-формилфенил)мочевины в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 289 $(M+H)^+$.

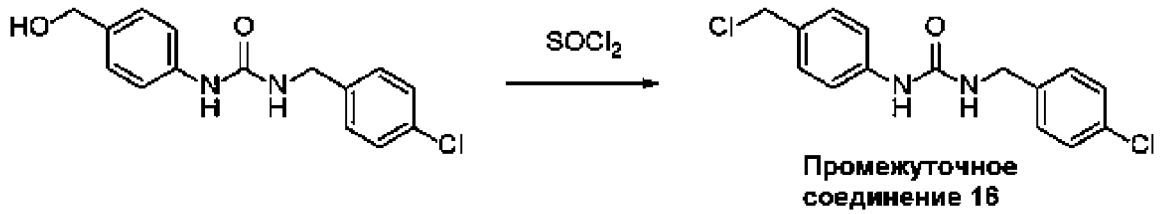
Стадия 3: Получение **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(гидроксиметил)фенил)мочевины** (Промежуточное соединение 16-c):



[258] К перемешиваемому раствору 1-(4-хлорбензил)-3-(4-формилфенил)мочевины (2 г, 6,9 ммоль, 1 экв.) в EtOH (40 мл) при 0°C добавляли $NaBH_4$ (390 мг, 10,4 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, гасили добавлением воды (50 мл) при 0 °C, и дважды экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои дважды промывали водой (50 мл), сушили над безводным Na2SO4,

концентрировали при пониженном давлении с получением 2,08 г 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(гидроксиметил)фенил)мочевины в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 291 $(M+H)^+$.

Стадия 4: Получение 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(гидроксиметил)фенил)мочевины (Промежуточное соединение 16):



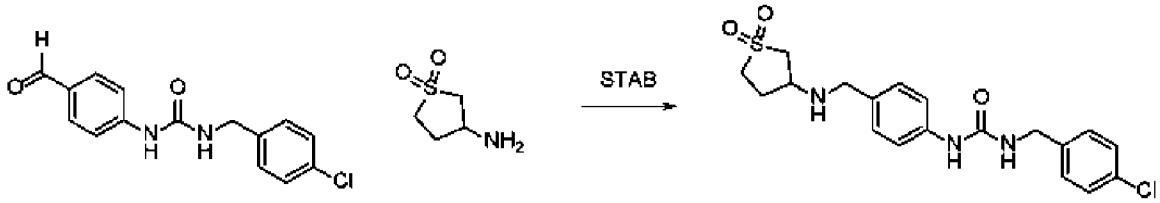
Промежуточное соединение 16

[259] К перемешиваемому раствору 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(гидроксиметил)фенил)мочевины (2 г, 6,9 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли $SOCl_2$ (1,65 г, 13,9 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2 г 1-[4-(хлорметил)фенил]-3-[(4-хлорфенил)метил]мочевины в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 309 $(M+H)^+$.

Пример Q

Синтез 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)(метил)амино)метил)фенил)мочевины

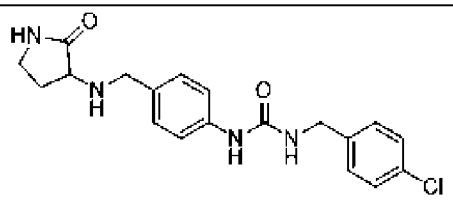
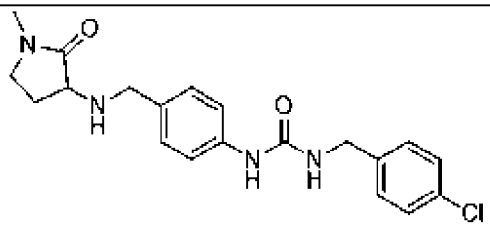
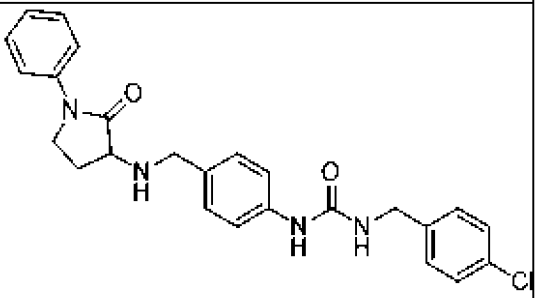
(Промежуточное соединение 17.1-17.6)

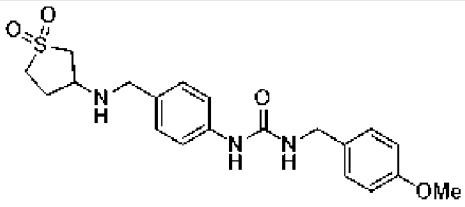
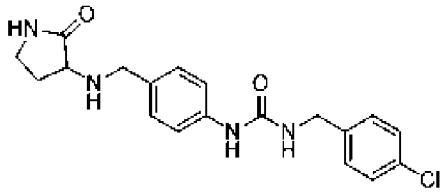


Промежуточное соединение 17

[260] К перемешиваемой смеси 3-[(4-хлорфенил)метил]-1-(4-формилфенил)мочевины (Промежуточное соединение 3.2, 300,00 мг, 1,039 ммоль, 1,00 экв.) и 3-аминотетрагидротиофен-1,1-диоксида (168,55 мг, 1,247 ммоль, 1,2 экв.) в DCE (10 мл) при 0°C добавляли STAB (440,43 мг, 2,078 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении, и очищали хроматографией на колонке C18, элюируя водой (0,05%NH4HCO3): ACN (2:1), с получением 240 мг 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)мочевины (56,63%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 408 $(M+H)^+$.

[261] Промежуточные соединения 17.2-17.6 получали аналогично промежуточному соединению 17.1

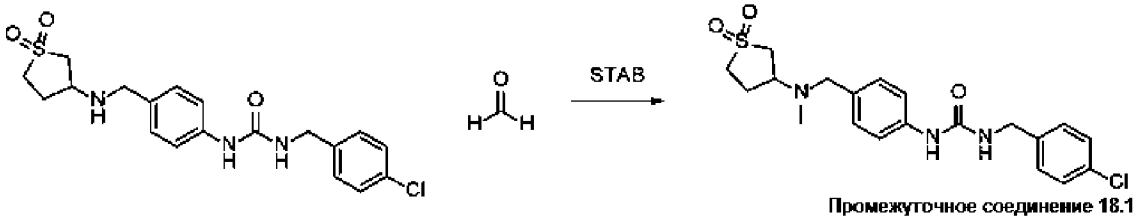
Промежуточное соединение	**Альдегид**	**Амин**	**Структура, Наименование и Данные**
17.2	Промежуточное соединение 3.2	3-аминопирролидин-2-он	 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 373 $(M+H)^+$.
17.3	Промежуточное соединение 3.2	3-амино-1-метилпирролидин-2-он	 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 387 $(M+H)^+$.
17.4	Промежуточное соединение 3.2	3-амино-1-фенилпирролидин-2-он	 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((2-оксо-1-фенилпирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 449 $(M+H)^+$.

17.5	Промежуточное соединение 3.1	3-аминотетрагидротиофен-1,1-диоксид	 1-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 404 $(M+H)^+$.
17.6	Промежуточное соединение 3.1	3-аминопирролидин-2-он	 1-(4-метоксибензил)-3-(4-(((2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 369 $(M+H)^+$.

Пример R

Синтез 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)(метил)амино)метил)фенил)мочевины

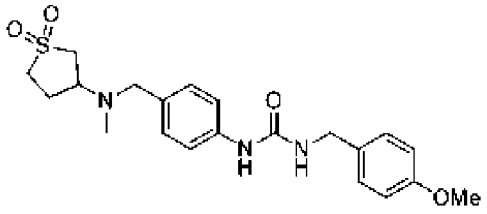
(Промежуточное соединение 18.1-18.2)



[262] К перемешиваемой смеси 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)(метил)амино)метил)фенил)мочевины (120,00 мг, 0,294 ммоль, 1,00 экв.) и формальдегида (53,00 мг, 1,765 ммоль, 6 экв.) в DCE (4,00 мл) при 0°C добавляли STAB (124,70 мг, 0,588 ммоль, 2 экв.) и AcOH (35,33 мг, 0,588 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 2 ч в вышеуказанную смесь дополнительно добавляли формальдегид (53,00 мг, 1,765 ммоль, 6 экв.) и STAB (124,70 мг, 0,588 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи, приводили pH до 10 с помощью NH_3H_2O (2 мл), и дважды экстрагировали ДХМ (10 мл). Объединенные органические слои дважды промывали водой (10 мл), сушили над

безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Column: XBridge Prep OBD C_{18} колонка, 30*150 мм 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10MMOL/L NH4HCO3), подвижная фаза B:ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 26 B до 56 B за 9 мин; 254 нм;) с получением 50 мг 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)(метил)амино)метил)фенил)мочевины (40,28%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 422 $(M+H)^+$.

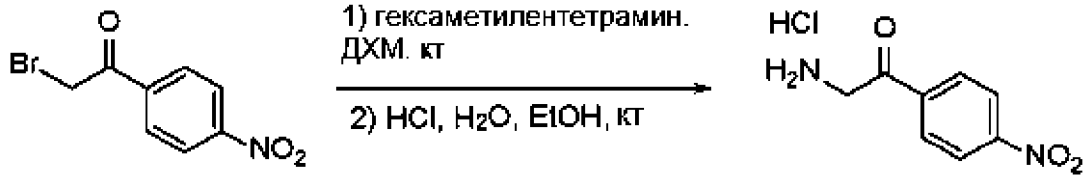
[263] Промежуточное соединение 18.2 получали аналогично промежуточному соединению 18.1

Промежуточное соединение	**Амин**		**Структура, Наименование и Данные**
18.2	Промежуточное соединение 17.5.		 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)(метил)амино)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 418 $(M+H)^+$.

Пример S

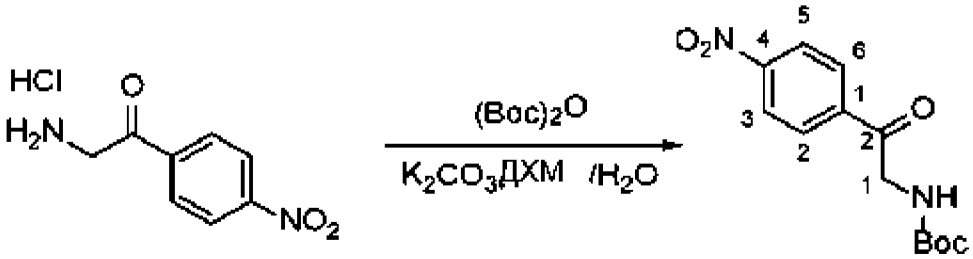
Синтез трет-бутил-(2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил)карбамата (Промежуточное соединение 19)

Стадия 1: Получение 2-амино-1-(4-нитрофенил)этан-1-она гидрохлорида (Промежуточное соединение 19-a):



[264] К раствору 2-амино-1-(4-бромфенил)этанона (100,00 г, 467,154 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,20 л) добавляли гексаметилентетрамин (85,00 г, 607,143 ммоль, 1,30 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрацией и промывали CH_2Cl_2 (500 мл). Остаток добавляли HCl (200,00 мл, 6 моль/л) и EtOH (1,00 л). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, оставляли в течение ночи. Осажденные твердые вещества собирали фильтрованием и промывали гексаном (500 мл), концентрировали под вакуумом с получением 140 г 2-амино-1-(4-нитрофенил)этанона гидрохлорида (неочищенный) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 181 $(M+H)^+$.

Стадия 2: Получение трет-бутил-(2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил)карбамата (Промежуточное соединение 19):



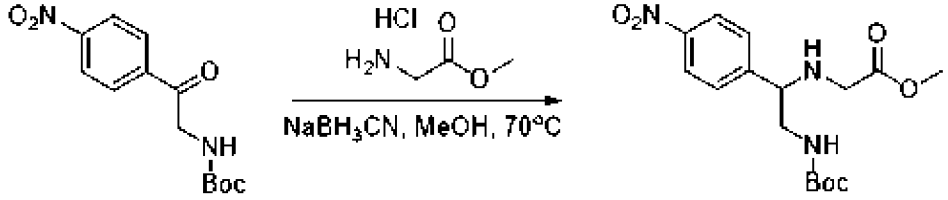
Промежуточное соединение 19

[265] К раствору 2-амино-1-(4-нитрофенил)этанона гидрохлорида (140,00 г, 646,293 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,60 л) добавляли раствор K_2CO_3 (179,00 г, 1295,173 ммоль, 2,00 экв.) в H_2O (700,00 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (169,00 г, 774,345 ммоль, 1,20 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч и дважды экстрагировали CH_2Cl_2 (1 л). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (1 л), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении с получением 176 г трет-бутил-N-[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил]карбамата (неочищенный) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 225 $[M+H-56]^+$.

Пример T

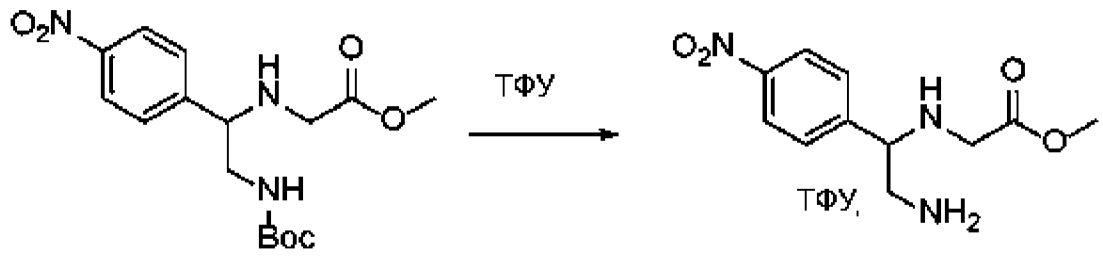
Синтез 5-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она (Промежуточное соединение 20)

Стадия 1: Получение метил-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(4-нитрофенил)этил)глицината (Промежуточное соединение 20-a):



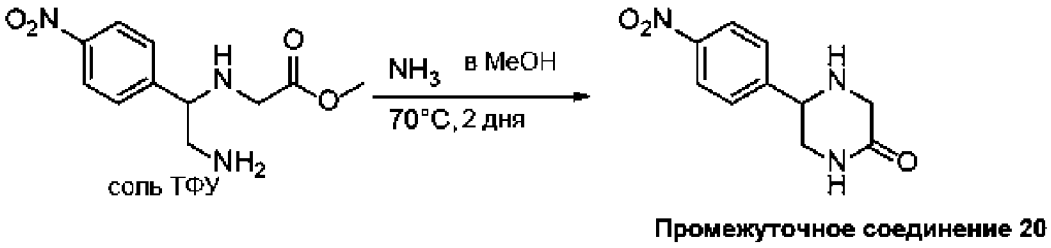
[266] Раствор трет-бутил-N-[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил] карбамата (14,00 г, 49,950 ммоль, 1,00 экв.) и метил-2-аминоацетата гидрохлорида (12,61 г, 100,400 ммоль, 2,01 экв.) в MeOH (200,00 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Затем к полученной выше смеси при 0°C добавляли $NaBH_3CN$ (6,22 г, 98,901 ммоль, 1,98 экв.). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение в течение ночи, охлаждали до комн. темп., доводили до pH 8 с помощью насыщенного NH4.H2O (водн.) и дважды экстрагировали EtOAc (200 мл). Объединенные органические слои дважды промывали водой (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении с получением 17 г (неочищенный) метил-2-([2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(4-нитрофенил)этил]амино)ацетата в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 354 $(M+H)^+$.

Стадия 2: Получение 2-((2-метокси-2-оксоэтил)амино)-2-(4-нитрофенил)этан-1-аминия 2,2,2-трифторацетата (Промежуточное соединение 20-b):



[267] К перемешиваемому раствору метил-2-([2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(4-нитрофенил)этил]амино)ацетата (17,00 г, 48,108 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (200,00 мл) при комн. темп. добавляли ТФУ (40,00 мл, 188,483 ммоль, 20,18 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении с получением 7 г (неочищенной) ТФУ соли метил-2-[[2-амино-1-(4-нитрофенил)этил]амино]ацетата в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 254 $(M+H)^+$.

Стадия 3: Получение 5-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она (Промежуточное соединение 20):



Промежуточное соединение 20

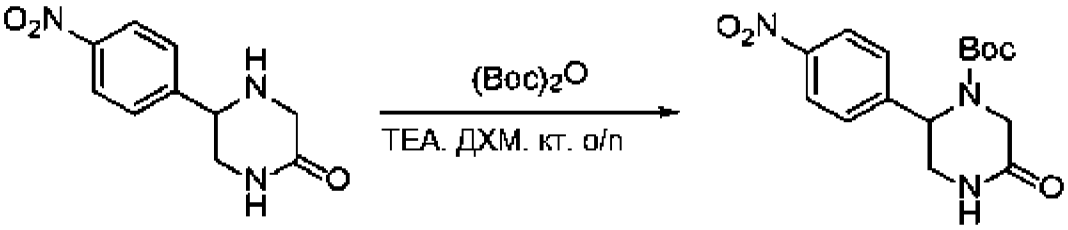
[268] Раствор ТФУ соли метил-2-[[2-амино-1-(4-нитрофенил)этил]амино]ацетата (7,00 г, 27,640 ммоль, 1,00 экв.) в NH_3(г) в MeOH (70,00 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении, очищали растиранием с EtOAc (100 мл). Осажденные твердые вещества собирали фильтрованием и дважды промывали EtOAc (100 мл), концентрировали при пониженном давлении с получением 2 г (32,71%) 5-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 222 $(M+H)^+$.

Пример U

Синтез *трет-бутил*-4-метил-2-(4-нитрофенил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата

(Промежуточное соединение 21)

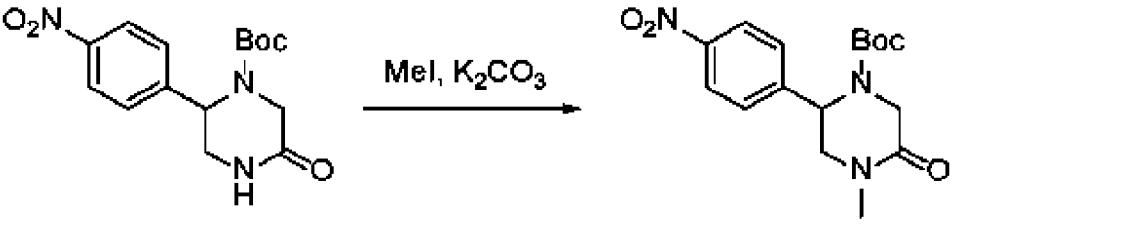
Стадия 1: Получение трет-бутил-2-(4-нитрофенил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 21-a):



Промежуточное соединение 20

[269] К перемешиваемому раствору 5-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она (500,00 мг, 2,260 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (1479,87 мг, 6,781 ммоль, 3 экв.) и ТЕА (914,85 мг, 9,041 ммоль, 4 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи, добавляли воду (10мл) и дважды экстрагировали ДХМ (10 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (3:2), с получением 380 мг (52,32%) трет-бутил-2-(4-нитрофенил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 322 $(M+H)^+$.

Стадия 2: Получение *трет-бутил*-4-метил-2-(4-нитрофенил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 20):



Промежуточное соединение 21

[270] К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(4-нитрофенил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (350,00 мг, 1,089 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (8,00 мл) добавляли CH_3I (463,81 мг, 3,268 ммоль, 3 экв.) и Cs_2CO_3 (1419,55 мг, 4,357 ммоль, 4 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, фильтровали для удаления твердых вещества, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (5:2), с получением 230 мг (62,97%) трет-бутил-4-метил-2-(4-нитрофенил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 336 $(M+H)^+$.

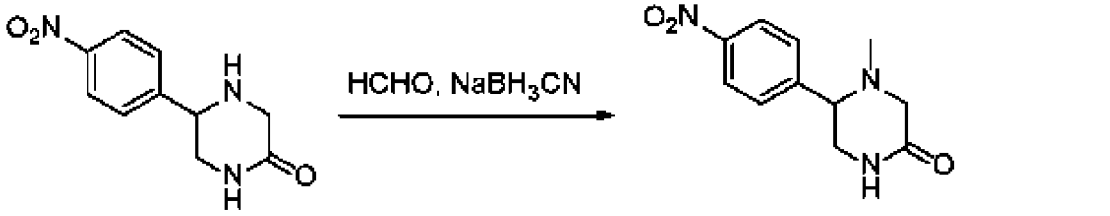
Пример V

Синтез 4-метил-5-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она

(Промежуточное соединение 22)

Получение 4-метил-5-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она (Промежуточное соединение

22):



Промежуточное соединение 20 **Промежуточное соединение 22**

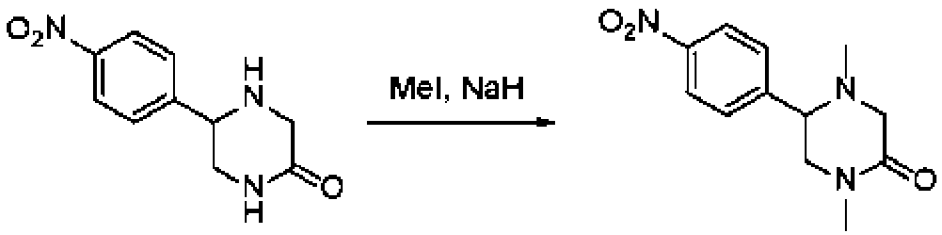
[271] К перемешиваемому раствору 5-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она (600,00 мг, 2,712 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (10,00 мл) добавляли HCHO (813,68 мг, 27,120 ммоль, 10,00 экв.), $NaBH_3CN$ (340,89 мг, 5,425 ммоль, 2 экв.) и AcOH (530,00 мг, 8,826 ммоль, 3,25 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч, концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/ MeOH (20:1) с получением 800 мг 4-метил-5-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она в виде твердого вещества желтого цвета ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 236 $(M+H)^+$.

Пример W

Синтез 1,4-диметил-5-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она

(Промежуточное соединение 23)

Получение 1,4-диметил-5-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она (Промежуточное соединение 23):



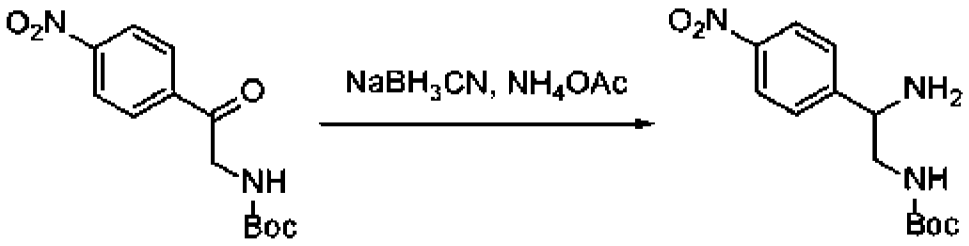
Промежуточное соединение 20 **Промежуточное соединение 23**

[272] К перемешиваемому раствору 5-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она (500,00 мг, 2,260 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (10,00 мл) при 0°C добавляли NaH (361,60 мг, 9,041 ммоль, 4,00 экв., 60%). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин, полученную смесь при 0°C добавляли CH_3I (962,45 мг, 6,781 ммоль, 3,00 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи, и очищали C18 колоночной хроматографией, элюируя водой (0,05% NH4HCO3) / ACN= (4:1), с получением 390 мг (69,22%) 1,4-диметил-5-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 250 $(M+H)^+$.

Пример X

Синтез 1,4-диметил-6-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она (Промежуточное соединение 24)

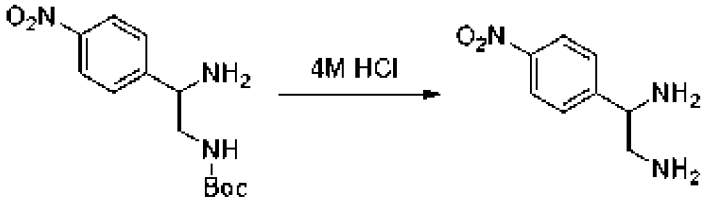
Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-амино-2-(4-нитрофенил)этил)карбамата (Промежуточное соединение 24-a):



Промежуточное соединение 19

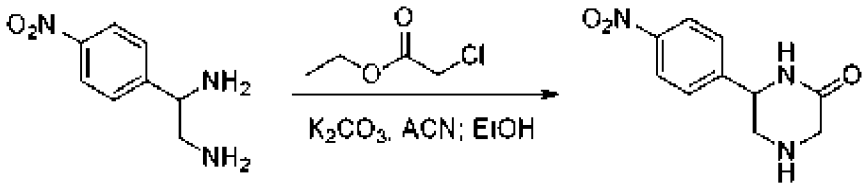
[273] К раствору *трет-бутил-N*-[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил]карбамата (20,00 г, 71,357 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (400,00 мл) при 0°C добавляли NH_4OAc (14,00 г, 181,624 ммоль, 2,55 экв.) и $NaBH_3CN$ (110,00 г, 1750,422 ммоль, 24,53 экв.). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение в течение ночи, охлаждали до комн. темп., доводили до pH 8 с помощью насыщенного NH_3H_2O, дважды экстрагировали CH_2Cl_2 (1 л). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (1 л), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя MeOH/EtOAc (1:20), с получением 6,7 г трет-бутил-N-[2-амино-2-(4-нитрофенил)этил]карбамата (33,38%) в виде масла коричневого цвета и 2,8 г трет-бутил-(2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил)карбамата в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 226 $[M+H-56]^+$.

Стадия 2: Получение 1-(4-нитрофенил)этан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 24-b):



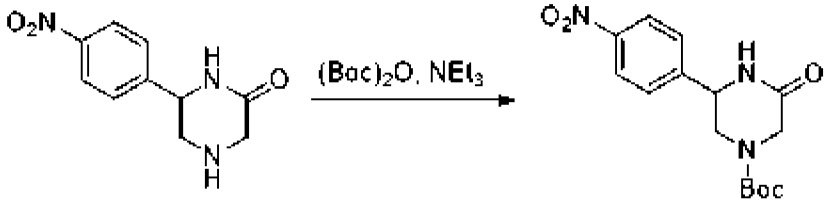
[274] К раствору *трет-бутил-N*-[2-амино-2-(4-нитрофенил)этил]карбамата (4,60 г, 16,371 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (40 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (30,00 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, доводили pH до 13~14 с помощью NaOH (водн.), и дважды экстрагировали ДХМ:MeOH (10:1, 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении с получением 2,3 г 1-(4-нитрофенил)этан-1,2-диамина в виде масла светло-коричневого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 182 $(M+H)^+$.

Стадия 3: Получение 1-(4-нитрофенил)этан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 24-c):



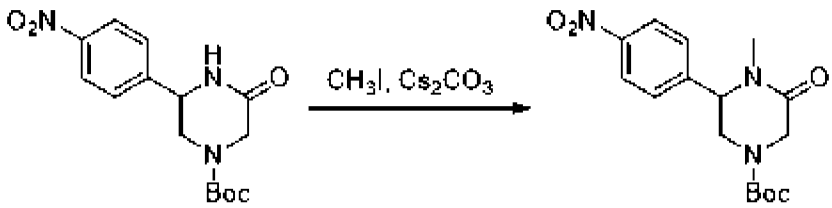
[275] К раствору 1-(4-нитрофенил)этан-1,2-диамина (2,60 г, 14,349 ммоль, 1,00 экв.) в ACN (26,00 мл) добавляли K_2CO_3 (5,95 г, 43,052 ммоль, 3,00 экв.) и этилхлорацетат (1,76 г, 14,349 ммоль, 1,00 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение в течение ночи, полученную смесь добавляли EtOH (4,00 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч, охлаждали до комн. темп., и фильтровали для удаления твердых вещества. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/ MeOH (10:1), с получением 2,2 г 6-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она (69,31%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 222 $(M+H)^+$.

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(4-нитрофенил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 24-d):



[276] К раствору 6-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она (1,00 г, 4,520 ммоль, 1,00 экв.) и TEA (914,00 мг, 9,033 ммоль, 2,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,18 г, 5,407 ммоль, 1,20 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, и дважды экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении с получением 1,1 г трет-бутил-3-(4-нитрофенил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (неочищенный) в виде полутвердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 266 $[M+H-56]^+$.

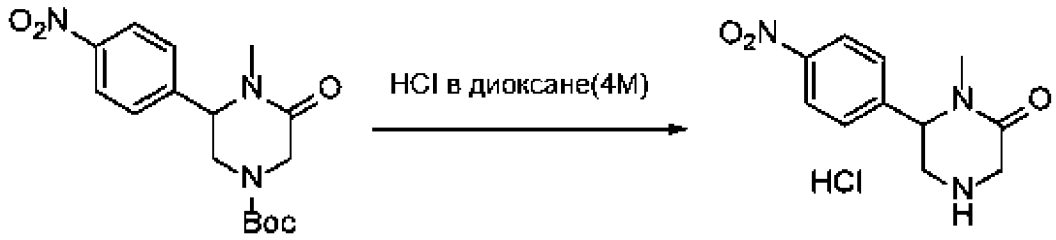
Стадия 5: Получение трет-бутил-4-метил-3-(4-нитрофенил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 24-e):



[277] К раствору трет-бутил-3-(4-нитрофенил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (1,10 г, 3,423 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (25,00 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,20 г, 6,752 ммоль, 1,97 экв.) и метилиодид (534,48 мг, 3,766 ммоль, 1,10 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, дважды экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (30 мл), сушили

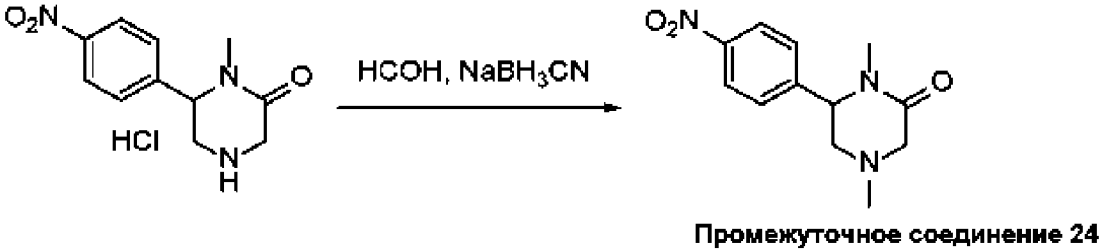
над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (1:4), с получением 530 мг трет-бутил-4-метил-3-(4-нитрофенил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (46,17%) в виде полутвердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 300 $[M+H-56]^+$.

Стадия 6: Получение 1-метил-6-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она гидрохлорида (Промежуточное соединение 24-f):



[278] К раствору трет-бутил-4-метил-3-(4-нитрофенил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (530,00 мг, 1,580 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (8,00 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (2,00 мл, 4 моль/л). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении с получением 550 мг (неочищенный) 1-метил-6-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она гидрохлорида в виде полутвердого вещества оранжевого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 236 $(M+H)^+$.

Стадия 7: Получение 1,4-диметил-6-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она (Промежуточное соединение 24):



Промежуточное соединение 24

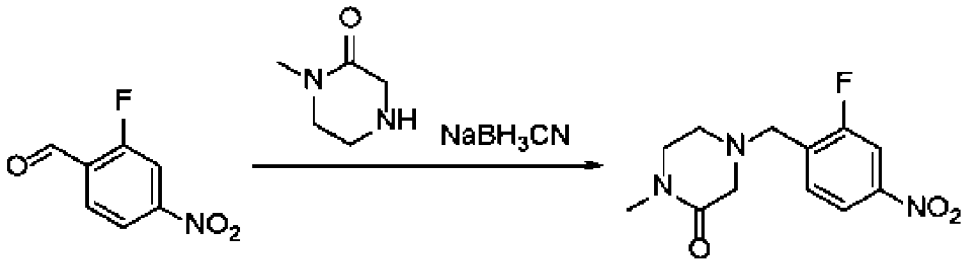
[279] К раствору трет-бутил-4-метил-3-(4-нитрофенил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (530,00 мг, 1,580 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (8,00 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (2,00 мл, 4 моль/л). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении с получением 550 мг (неочищенный) 1-метил-6-(4-нитрофенил)пиперазин-2-она гидрохлорида в виде полутвердого вещества оранжевого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 250 $(M+H)^+$.

Пример Y

Синтез 4-(2-фтор-4-нитробензил)-1-метилпиперазин-2-она

(Промежуточное соединение 25.1-25.2)

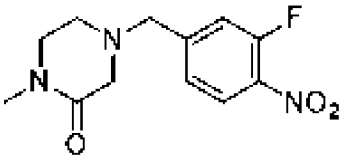
Получение 4-(2-фтор-4-нитробензил)-1-метилпиперазин-2-она (Промежуточное соединение 25.1):



Промежуточное соединение 25.1

[280] К раствору 2-фтор-4-нитробензальдегида (200,00 мг, 1,183 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (5,00 мл) добавляли 1-метилпиперазин-2-он (202,00 мг, 1,770 ммоль, 1,50 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 30 мин, смесь добавляли AcOH (142,00 мг, 2,365 ммоль, 2,00 экв.) и $NaBH_3CN$ (151,00 мг, 2,403 ммоль, 2,03 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи, доводили до pH 8 с помощью $NH_3.H_2O$, концентрировали под вакуумом, и очищали хроматографией на колонке C18, элюируя водой (0,05%NH_4HCO_3)/ ACN (2:1), с получением 80 мг 4-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]-1-метилпиперазин-2-она (25,31%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 268 $(M+H)^+$.

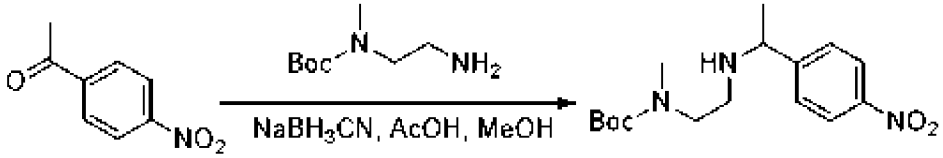
[281] Промежуточное соединение 25.2 получали аналогично промежуточному соединению 25.1

Промежуточное соединение	**Амин**		**Структура, Наименование и Данные**
25.2	4-метилпиперазин-2-он		 **4-(3-фтор-4-нитробензил)-1-метилпиперазин-2-он**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 268 $(M+H)^+$.

Пример Z

Синтез 4-метил-1-(1-(4-нитрофенил)этил)пиперазин-2-она (Промежуточное соединение 26)

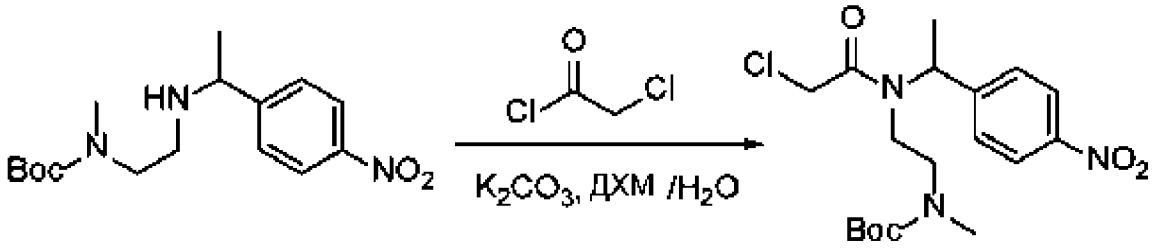
Стадия 1: Получение трет-бутилметил(2-((1-(4-нитрофенил)этил)амино)этил)карбамата (Промежуточное соединение 26-а):



[282] К перемешиваемому раствору PNAP (2,27 г, 13,774 ммоль, 1,2 экв.) и трет-бутил-N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбамата (2,00 г, 11,478 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (30 мл) при 0°C добавляли $NaBH_3CN$ (1,44 г, 22,956 ммоль, 2 экв.) и AcOH (1,38 г, 22,956 ммоль, 2

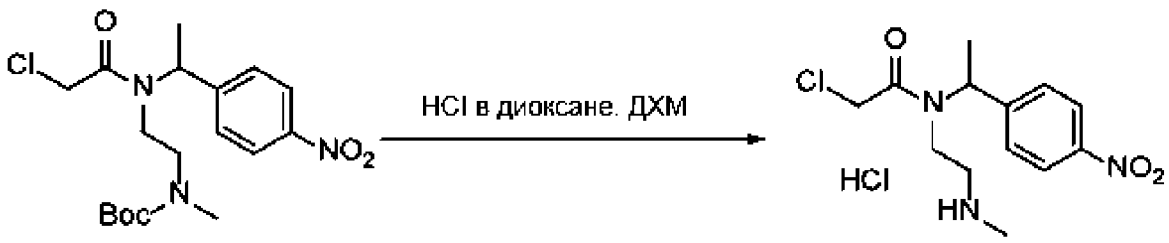
экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи, доводили до pH 8 с помощью насыщенного $NH_4.H_2O$ (водн.), и дважды экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои дважды промывали водой (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (2:3), с получением 2,8 г (75,43%) трет-бутил-N-метил-N-(2-[[1-(4-нитрофенил)этил]амино]этил)карбамата в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 268 $[M+H-56]^+$.

Стадия 2: Получение трет-бутил-(2-(2-хлор-N-(1-(4-нитрофенил)этил)ацетамидо)этил)(метил)карбамата (Промежуточное соединение 24-b):



[283] К перемешиваемому раствору PNAP (2,27 г, 13,774 ммоль, 1,2 экв.) и трет-бутил-N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбамата (2,00 г, 11,478 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (30 мл) при 0°C добавляли $NaBH_3CN$ (1,44 г, 22,956 ммоль, 2 экв.) и AcOH (1,38 г, 22,956 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи, доводили до pH 8 с помощью насыщенного $NH_4.H_2O$ (водн.), и дважды экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои дважды промывали водой (50 мл), сушили над безводным Na2SO4, концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (2:3), с получением 2,8 г (75,43%) трет-бутил-(2-(2-хлор-N-(1-(4-нитрофенил)этил)ацетамидо)этил)(метил)карбамата в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 400 $(M+H)^+$.

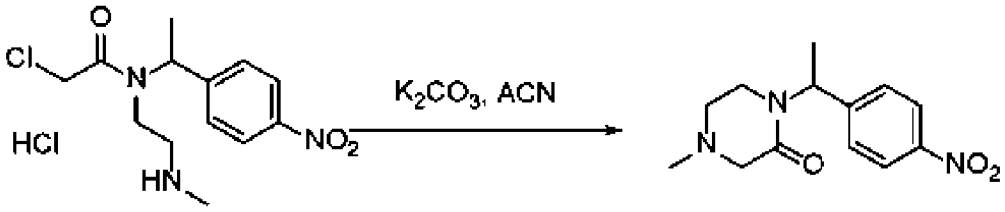
Стадия 3: Получение 2-хлор-N-(2-(метиламино)этил)-N-(1-(4-нитрофенил)этил)ацетамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 26-c):



[284] К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-(2-[2-хлор-N-[1-(4-нитрофенил)этил]ацетамидо]этил)-N-метилкарбамата (3,00 г, 7,502 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (30,00 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (30,00 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении с получением 3,1 г 2-хлор-N-[2-(метиламино)этил]-N-[1-(4-нитрофенил)этил]ацетамида гидрохлорида в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z:

300 (M+H) $^+$.

Стадия 4: Получение 4-метил-1-(1-(4-нитрофенил)этил)пиперазин-2-она (Промежуточное соединение 26):



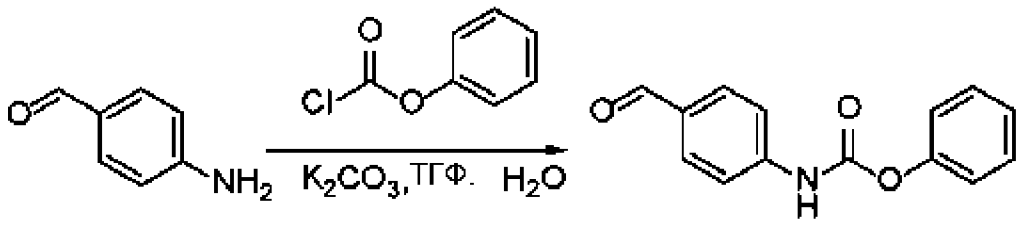
Промежуточное соединение 26

[285] К перемешиваемому раствору 2-хлор-N-[2-(метиламино)этил]-N-[1-(4-нитрофенил)этил]ацетамида гидрохлорида (3,10 г, 10,342 ммоль, 1,00 экв.) в ACN (50,00 мл) добавляли K_2CO_3 (7,15 г, 51,735 ммоль, 5,00 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали для удаления твердых вещества. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1,69 г 4-метил-1-[1-(4-нитрофенил)этил]пиперазин-2-она в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 264 (M+H) $^+$.

Пример AA

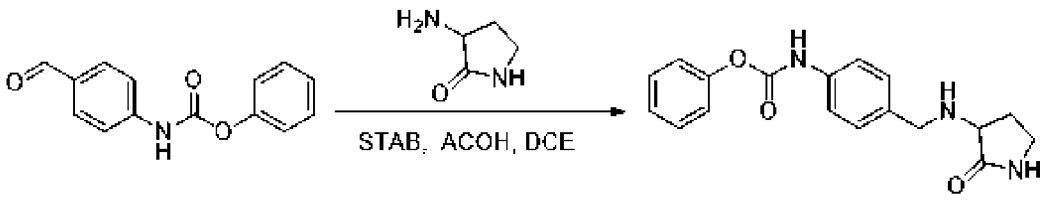
Синтез 1-(4-хлорбензил)-3-(4-((метил(2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевины (Промежуточное соединение **27.1-27.4**)

Стадия 1: Получение фенил-(4-формилфенил)карбамата (Промежуточное соединение 27-a):



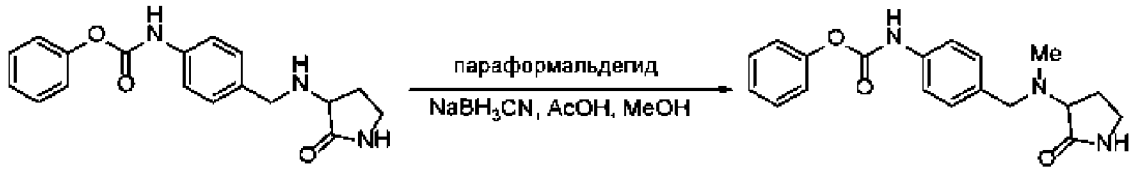
[286] К перемешиваемому раствору 4-аминобензальдегида (2,00 г, 16,510 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (40,00 мл) при 0ºC добавляли раствор K_2CO_3 (4,56 г, 32,994 ммоль, 2,00 экв.) в H2O (10,00 мл) и фенилхлорформиат (3,87 г, 24,717 ммоль, 1,50 экв.) по каплям в течение периода 10 мин.Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, дважды экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали дважды солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO4, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (10:1), с получением 1,9 г фенил-N-(4-формилфенил)карбамата (84,41%) в виде вещества желтого цвета ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 242 (M+H)$^+$.

Стадия 2: Получение фенил-(4-(((2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)карбамата (Промежуточное соединение 27-b):



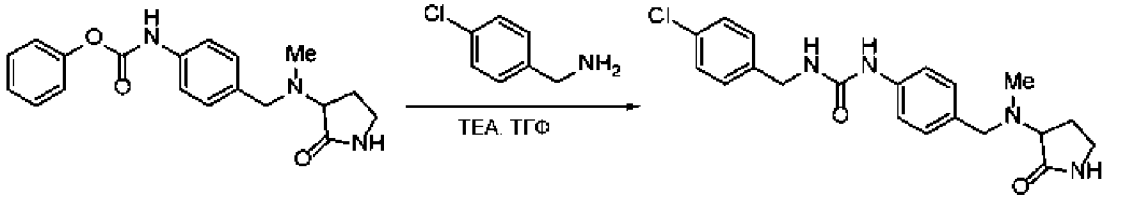
[287] К перемешиваемому раствору фенил-N-(4-формилфенил)карбамата (600,00 мг, 2,487 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (10,00 мл) добавляли 3-аминопирролидин-2-он (508,00 мг, 5,074 ммоль, 2,04 экв.), STAB (1056,00 мг, 4,983 ммоль, 2,00 экв.) и AcOH (299,00 мг, 4,979 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи, и дважды экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали дважды солевым раствором (20 мл), сушили над безводным MgSO4, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH_2Cl_2/MeOH (12:1), с получением 415 мг фенил-N-(4-[[(2-оксопирролидин-3-ил)амино]метил]фенил)карбамата (46,87%) в виде пены белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 326 $(M+H)^+$.

Стадия 3: Получение фенил-(4-((метил(2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)карбамата (Промежуточное соединение 27-c):



[288] К перемешиваемому раствору фенил-N-(4-[[(2-оксопирролидин-3-ил)амино]метил]фенил)карбамата (400,00 мг, 1,229 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (8,00 мл, 197,591 ммоль, 160,72 экв.) добавляли параформальдегид (369,00 мг, 4,096 ммоль, 3,33 экв.) и $NaBH_3CN$ (155,00 мг, 2,467 ммоль, 2,01 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc(1:1), с получением 380 мг фенил-(4-((метил(2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)карбамата (79,65%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 340 $(M+H)^+$.

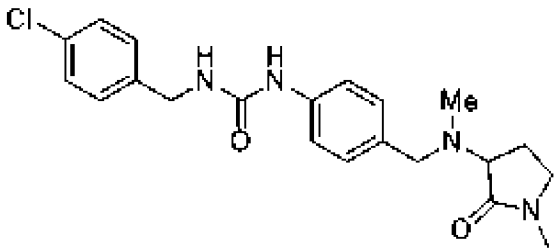
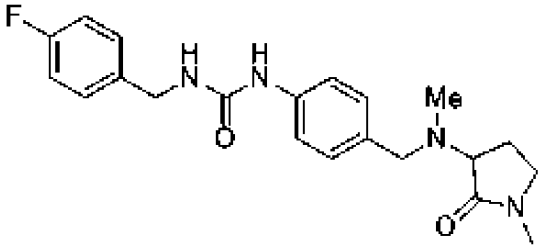
Стадия 4: Получение 1-(4-хлорбензил)-3-(4-((метил(2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевины (Промежуточное соединение 27):

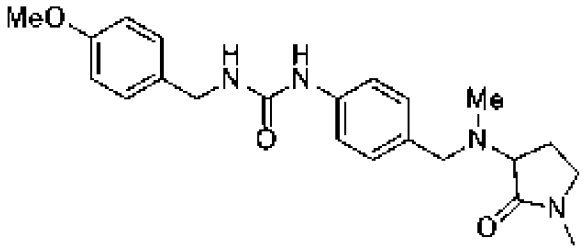


Промежуточное соединение 27.1

[289] К перемешиваемому раствору фенил-N-(4-[[метил(2-оксопирролидин-3-ил)амино]метил]фенил)карбамата (100,00 мг, 0,295 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2,00 мл, 24,686 ммоль, 83,78 экв.) добавляли TEA (149,00 мг, 1,472 ммоль, 5,00 экв.) и 1-(4-хлорфенил)метанамин (62,40 мг, 0,441 ммоль, 1,50 экв.). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): колонка, XBridge Prep OBD C_{18} колонка, 30*150 мм 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH4HCO3+0,1%NH3.H2O) и подвижная фаза B: ACN (от 25% фазы B до 55% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм с получением 60 мг 3-[(4-хлорфенил)метил]-1-(4-[[метил(2-оксопирролидин-3-ил)амино]метил]фенил)мочевины (52,64%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 387 (M+H)+.

[290] Промежуточные соединения 27.2-27.4 получали аналогично промежуточному соединению 27.1

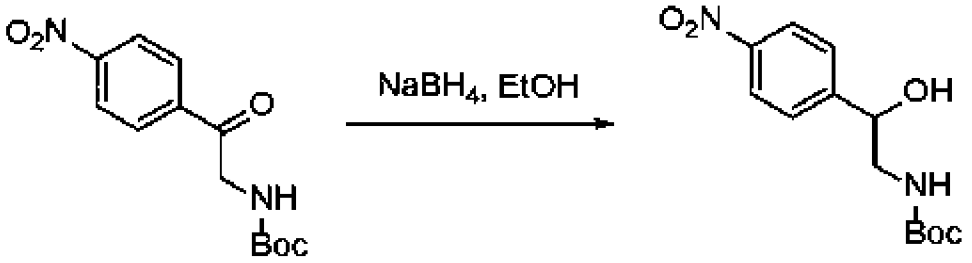
Промежуточное соединение	**Амин**	**Бензиламин**	**Структура, Наименование и Данные**
27.2	3-амино-1-метилпирролидин-2-он	4-Хлорбензиламин	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((метил(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 401 $(M+H)^+$.
27.3	3-амино-1-метилпирролидин-2-он	4-фторбензиламин	 **1-(4-фторбензил)-3-(4-((метил(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 385 $(M+H)^+$.

27.4	3-амино-1-метилпирролидин-2-он	4-метоксибензиламин	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-((метил(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 397 $(M+H)^+$.

Пример BB

Синтез 5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-она (Промежуточное соединение 28)

Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил)карбамата (Промежуточное соединение 28-a):



Промежуточное соединение 19

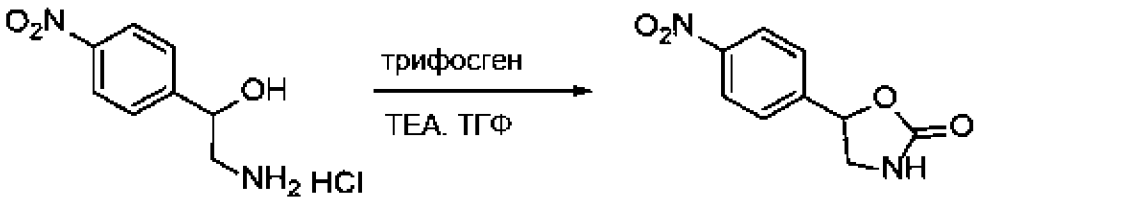
[291] К раствору трет-бутил-N-[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил]карбамата (5,00 г, 17,839 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (100,00 мл) при 0°C добавляли $NaBH_4$(1,02 г, 26,961 ммоль, 1,51 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч в атмосфере азота, концентрировали при пониженном давлении, и три раза экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои три раза промывали олевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (4:1), с получением 1,2 г трет-бутил-N-[2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил]карбамата в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 227 $[M+H-56]^+$.

Стадия 2: Получение 2-амино-1-(4-нитрофенил)этан-1-ола гидрохлорида (Промежуточное соединение 28-b):



[292] К раствору трет-бутил-N-[2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил]карбамата (2,10 г, 7,439 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (22,00 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (5,50 мл, 96,346 ммоль, 12,95 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи в атмосфере азота, концентрировали при пониженном давлении с получением 1,9 г 2-амино-1-(4-нитрофенил)этанола гидрохлорида в виде твердого вещества оранжевого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 183 $(M+H)^+$.

Стадия 3: Получение 5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-она (Промежуточное соединение 28):



Промежуточное соединение 28

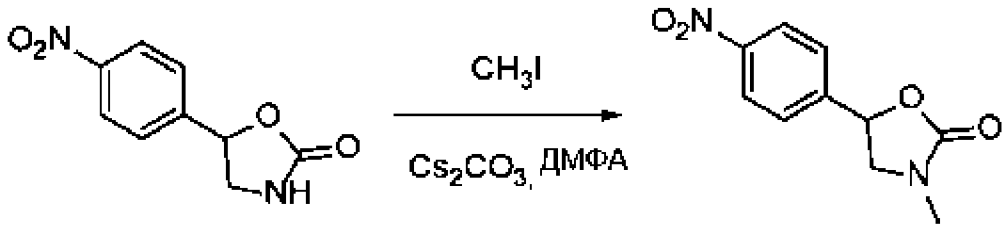
[293] К раствору 2-амино-1-(4-нитрофенил)этанола гидрохлорида (800,00 мг, 3,659 ммоль, 1,00 экв.) и ТЕА(1,59 г, 15,713 ммоль, 4,29 экв.) в ТГФ (10,00 мл) при 0°C добавляли трифосген (309,00 мг, 1,041 ммоль, 0,28 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч в атмосфере азота, гасили MeOH (30 мл) при 0 ^{0}C, концентрировали при пониженном давлении с получением 700 мг 5-(4-нитрофенил)- 1,3-оксазолидин-2-она в виде твердого вещества красного цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 209 $(M+H)^+$.

Пример CC

Синтез 4-(2-фтор-4-нитробензил)-1-метилпиперазин-2-она

(Промежуточное соединение 29)

Получение 3-метил-5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-она (Промежуточное соединение 29):

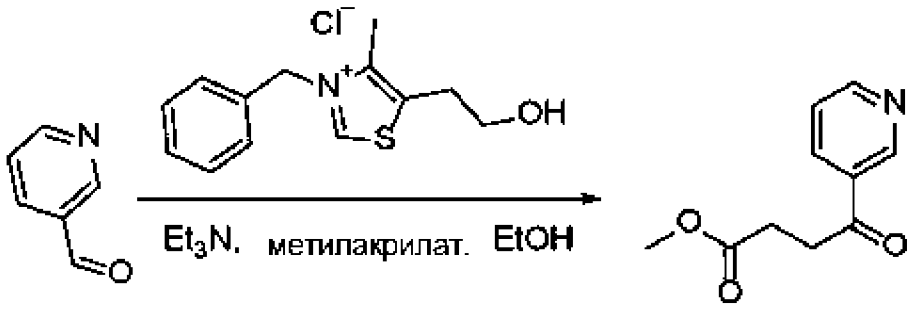


[294] К перемешиваемому раствору 5-(4-нитрофенил)-1,3-оксазолидин-2-она (980,00 мг, 4,708 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (20,00 мл) добавляли Cs_2CO_3(6,13 г, 18,814 ммоль, 4,00 экв.) и CH_3I (736,00 мг, 5,185 ммоль, 1,10 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч, и три раза экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали три раза солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na2SO4, концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (3:2), с получением 330 мг 3-метил-5-(4-нитрофенил)-1,3-оксазолидин-2-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 223 $(M+H)^+$.

Пример DD

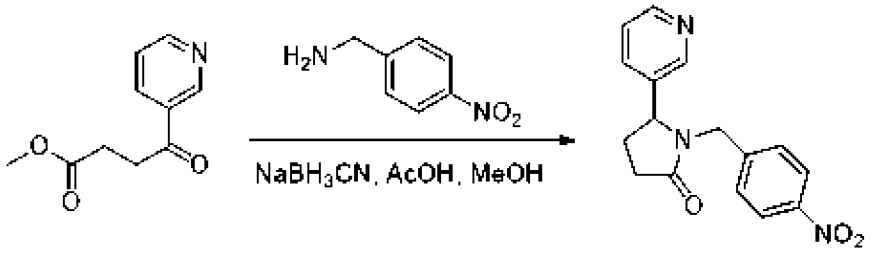
Синтез 5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-она (Промежуточное соединение 30.1-30.2)

Стадия 1: Получение метил-4-оксо-4-(пиридин-3-ил)бутаноата (Промежуточное соединение 30-a):



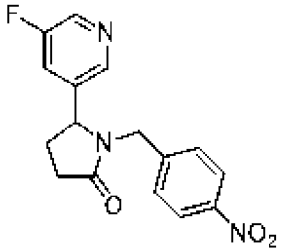
[295] К раствору 3-пиридинкарбоксальдегида (5,00 г, 46,7 ммоль,1,00 экв.) и метилакрилата (4,80 г, 56,0 ммоль,1,20 экв.) в EtOH (50 мл) добавляли Et_3N (9,40 г, 93 ммоль, 2,00 экв.) и 3-бензил-5-(гидроксиэтил)-4-метилтиазолия хлорид (1,26 г, 4,67 ммоль, 0,10 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение в течение ночи в атмосфере азота, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении, и дважды экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (4:1), с получением 2,19 г метил-4-оксо-4-(пиридин-3-ил)бутаноата в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 194 $(M+H)^+$.

Стадия 2: Получение 1-(4-нитробензил)-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-она (Промежуточное соединение 30.1):



[296] К раствору метил-4-оксо-4-(пиридин-3-ил)бутаноата (1,72 г, 8,9 ммоль, 1,00 экв.) и п-нитробензиламина (2,00 г, 10,688 ммоль, 1,20 экв.) в MeOH (20,00 мл) при 0°C добавляли $NaBH_3CN$ (2,80 г, 17,8 ммоль , 2,00 экв.) и AcOH (2,67 г, 17,8 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение двух дней, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении, и дважды экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc, с получением 1 г 1-[(4-нитрофенил)метил]-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-она в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 298 $(M+H)^+$.

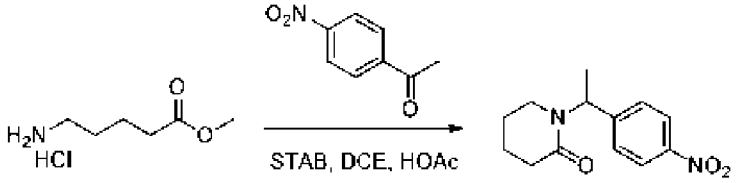
[297] Промежуточное соединение 30.2 получали аналогично промежуточному соединению 30.1

Промежуточное соединение	**Альдегид**		**Структура, Наименование и Данные**
30.2	5-фторпиридин-3-карбальдегид		 **5-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(4-нитробензил)пирролидин-2-он**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 316 $(M+H)^+$.

Пример EE

Синтез 1-(1-(4-нитрофенил)этил)пиперидин-2-она

(Промежуточное соединение 31)



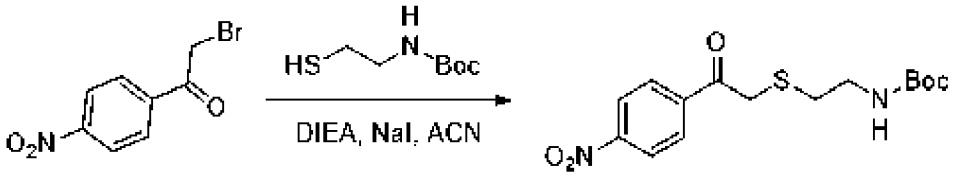
[298] К перемешиваемой смеси метил-5-аминопентаноата гидрохлорида (1,00 г, 0,60 ммоль, 1,00 экв.) и PNAP (1,300 г, 0,79 ммоль, 1,32 экв.) в DCE (10,00 мл) добавляли STAB (2,500 г, 1,18 ммоль, 1,98 экв.) и AcOH (700 мг, 1,17 ммоль, 1,95 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 дней, доводили до pH 8 с помощью насыщенного $NaHCO_3$ (водн.), и дважды экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (1:8), с получением 1 г 1-[1-(4-нитрофенил)этил]пиперидин-

2-она (67,52%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 249 $(M+H)^+$.

Пример FF

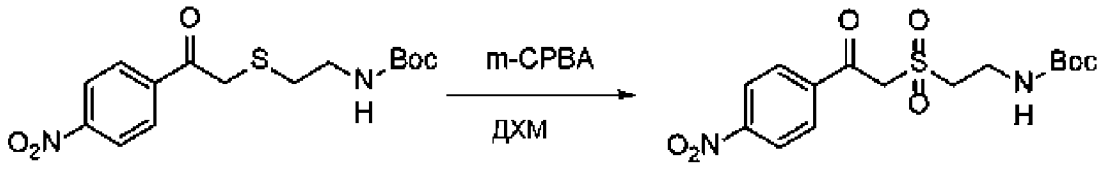
Синтез 1-(4-(1,1-диоксидотиоморфолин-3-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевины (Промежуточное соединение 32)

Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-((2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил)тио)этил)карбамата (Промежуточное соединение 32-a):



[299] К перемешиваемому раствору 2-бром-1-(4-нитрофенил)этанона (8,00 г, 32,781 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (8,47 г, 65,562 ммоль, 2,00 экв.) в ACN (80,00 мл) при 0°C добавляли NaI (1,47 г, 9,834 ммоль, 0,30 экв.) и 2-бром-1-(4-нитрофенил)этанон (8,00 г, 32,781 ммоль, 1,00 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи в атмосфере азота. Ход реакции отслеживали посредством ЖХ-МС. Добавляли воду (200 мл), и смесь доводили до pH 7 с помощью HCl (водн.) и экстрагировали три раза с помощью EtOAc (200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (20:1), с получением 8,9 г трет-бутил-N-(2-[[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил]сульфанил]этил)карбамата (79,76%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 285 $[M+H-56]^+$.

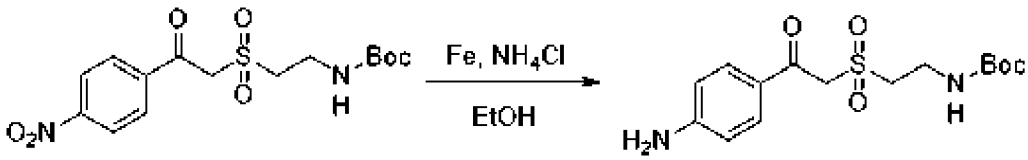
Стадия 2: Получение трет-бутил-(2-((2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил)сульфонил)этил)карбамата (Промежуточное соединение 32-b):



[300] К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-(2-{[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил]сульфанил}этил)карбамата (8,9 г, 26,092ммоль/л 1 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли м-ХПБК (22,586 г, 130,419ммоль/л, 5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи, добавляли воду (100 мл), и три раза экстрагировали EtOAc (200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EA (4:1), с получением 7 г трет-бутил-N-{2-[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтансульфонил]этил}карбамата в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 317 $[M+H-56]^+$.

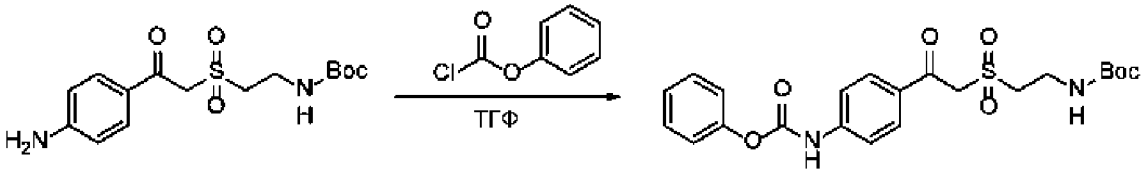
Стадия 3: Получение трет-бутил-(2-((2-(4-аминофенил)-2-

оксоэтил)сульфонил)этил)карбамата (Промежуточное соединение 32-c):



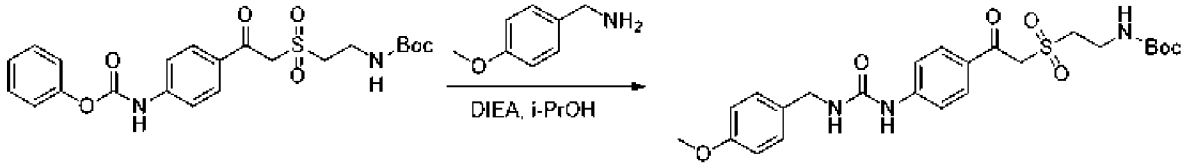
[301] К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-{2-[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтансульфонил]этил}карбамата (7 г, 18,761 ммоль/л, 1 экв.) в EtOH (80 мл) добавляли железо (4,2 г, 75,061 ммоль/л, 4 экв.) и раствор NH_4Cl (6,9 г, 131,327 ммоль/л, 7 экв.) в H_2O (16 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи в атмосфере азота, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH_2Cl_2/MeOH (50:1), с получением 5,3 г трет-бутил-N-{2-[2-(4-аминофенил)-2-оксоэтансульфонил]этил}карбамата (77,69%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 287 $[M+H-56]^+$.

Стадия 4: Получение трет-бутил-(2-((2-оксо-2-(4-((феноксикарбонил)амино)фенил)этил)сульфонил)этил)карбамата (Промежуточное соединение 32-d):



[302] К раствору трет-бутил-N-{2-[2-(4-аминофенил)-2-оксоэтансульфонил]этил}карбамата (3 г, 8,761 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (30 мл) при 0°C добавляли фенилхлорформиат (2,05 г, 13,093 ммоль, 1,49 экв.) по каплям в течение периода 10 мин. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, а затем постепенно нагревали до 80°C и перемешивали при 80°C в течение в течение ночи, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении, очищали растиранием с гексан:EA=10:1 (30 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,7 г фенил-N-[4-(2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этансульфонил}ацетил)фенил]карбамата (91,31%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 407 $[M+H-56]^+$.

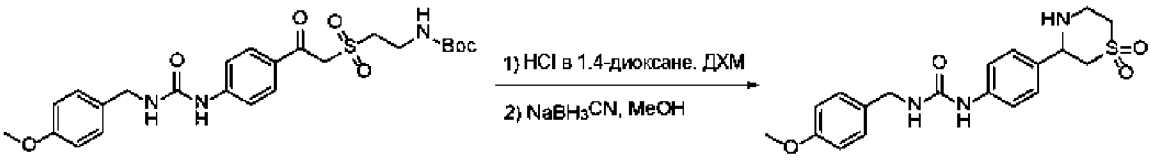
Стадия 5: Получение трет-бутил-(2-((2-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)фенил)-2-оксоэтил)сульфонил)этил)карбамата (Промежуточное соединение 32-e):



[303] К раствору фенил-N-[4-(2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этансульфонил}ацетил)фенил]карбамата (1,1 г, 2,378 ммоль, 1,00 экв.) в i-PrOH (11 мл) добавляли 4-метокси-бензолметанамин (0,4 г, 2,916 ммоль, 1,23 экв.) и DIEA (0,9 г, 6,964 ммоль, 2,93 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение

4 ч, охлаждали до комн. темп., и очищали растиранием с PE:EA=8:1 (15 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,38 г трет-бутил-N-(2-{2-[4-({[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-2-оксоэтансульфонил}этил)карбамата (неочищенный) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 450 $[M+H-56]^+$.

Стадия 6: Получение 1-(4-(1,1-диоксидотиоморфолин-3-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевины (Промежуточное соединение 32):

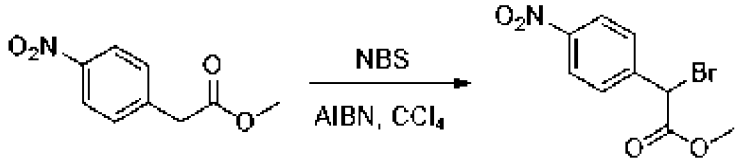


[304] К раствору трет-бутил-N-(2-{2-[4-({[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-2-оксоэтансульфонил}этил)карбамата (1,28 г, 2,532 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (12 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (3 мл, 4 моль/л). После перемешивания при комн. темп. в течение 2 ч, полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли $NaBH_3CN$ (0,32 г, 5,092 ммоль, 2,01 экв.) и MeOH (12 мл). Полученную выше смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, добавляли воду (30 мл) и три раза экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении с получением 1,1 г (неочищенная) 1-[4-(1,1-диоксо-1лямбда6-тиоморфолин-3-ил)фенил]-3-[(4-метоксифенил)метил]мочевины в виде твердого вещества коричневого цвета. Неочищенный продукт (500 мг) очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, YMC-Actus Triart C_{18} ExRS, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH4HCO3+0,1%NH3.H2O) и ACN (15% ACN до 45% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм, 210 нм с получением 230 мг 1-[4-(1,1-диоксо-1лямбда6-тиоморфолин-3-ил)фенил]-3-[(4-метоксифенил)метил]мочевины в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 390 $(M+H)^+$.

Пример GG

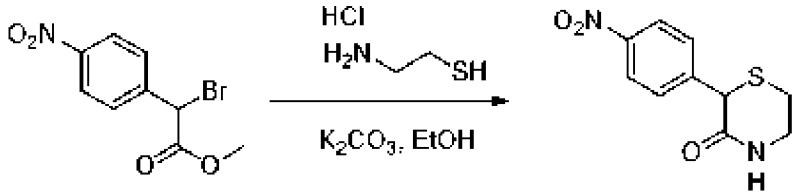
Синтез 1-(4-(1,1-диоксидотиоморфолин-2-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевины (Промежуточное соединение 33)

Стадия 1: Получение метил-2-бром-2-(4-нитрофенил)ацетата (Промежуточное соединение 33-a):



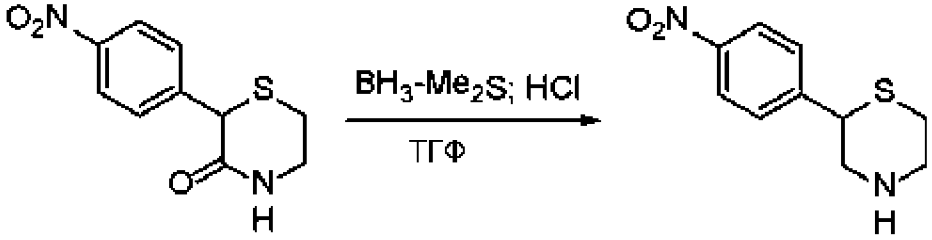
[305] К перемешиваемому раствору метил-2-(4-нитрофенил)ацетата (5 г, 25,618 ммоль, 1,00 экв.) и AIBN (0,21 г, 1,281 ммоль, 0,05 экв.) в CCl_4 (50 мл) добавляли NBS (6,84 г, 38,427 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение в течение ночи, охлаждали до комн. темп., добавляли воду (100 мл) и дважды экстрагировали CH2Cl2 (50 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na2SO4, концентрировали при пониженном давлении, и очищали C_{18} колоночной хроматографией, элюируя водой (0,05% NH4HCO3)/ACN (1:1) с получением 4,1 г (58,39%) метил-2-бром-2-(4-нитрофенил)ацетата в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 274 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,34-8,19 (м, 2H), 7,89-7,78 (м, 2H), 6,17 (с, 1H), 3,76 (с, 3H).

Стадия 2: Получение 2-(4-нитрофенил)тиоморфолин-3-она (Промежуточное соединение 33-b):



[306] К перемешиваемому раствору метил-2-бром-2-(4-нитрофенил)ацетата (3 г, 10,946 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (30 мл) добавляли цистеамина гидрохлорида (1,37 г, 12,041 ммоль, 1,1 экв.) и K_2CO_3 (3,33 г, 24,081 ммоль, 2,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи, добавляли воду (50 мл) и дважды экстрагировали EA(100 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na2SO4, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/ EA (1:9), с получением 1,4 г 53,68% 2-(4-нитрофенил)тиоморфолин-3-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 239 $(M+H)^+$.

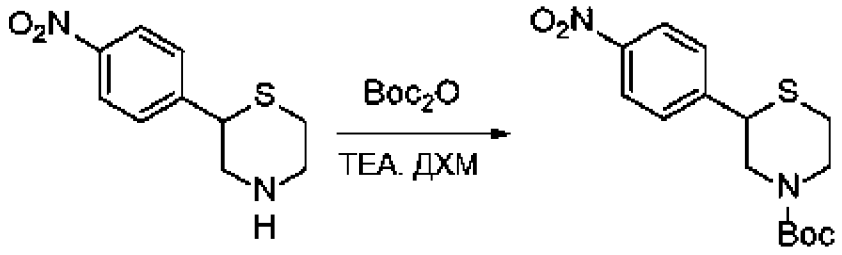
Стадия 3: Получение 2-(4-нитрофенил)тиоморфолина (Промежуточное соединение 33-c):



[307] К перемешиваемому раствору 2-(4-нитрофенил)тиоморфолин-3-она (1,4 г, 5,876 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли BH_3-Me_2S (2,94 мл, 29,380 ммоль, 5 экв., 2 моль/л). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли HCl (15 мл, 4N) и перемешивали при 60°C в течение дополнительных 30 мин. Смесь доводили до pH 8 с помощью насыщенного

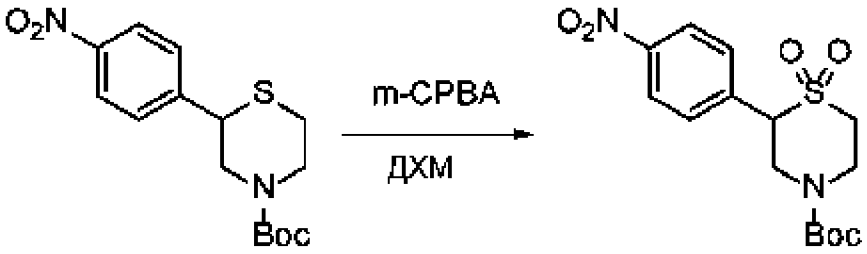
$NaHCO_3$ (водн.), концентрировали при пониженном давлении, очищали C_{18} колоночной хроматографией, элюируя водой (0,05% NH_4HCO_3)/ACN (2:1) с получением 590 мг (44,77%) 2-(4-нитрофенил)тиоморфолина в виде масла красного цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 225 $(M+H)^+$.

Стадия 4: Получение трет-бутил-2-(4-нитрофенил)тиоморфолин-4-карбоксилата (Промежуточное соединение 33-d):



[308] К перемешиваемому раствору 2-(4-нитрофенил)тиоморфолина (590 мг, 2,631 ммоль, 1,00 экв.) и TEA (798,58 мг, 7,893 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (1148,26 мг, 5,262 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EA (3:1), с получением 400 мг (46,87%) трет-бутил-2-(4-нитрофенил)тиоморфолин-4-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,33-8,17 (м, 2H), 7,77-7,66 (м, 2H), 7,71-7,54 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,34-4,09 (м, 3H), 3,20 (ддд, J=13,6, 10,1, 3,2 Гц, 1H), 2,88-2,72 (м, 1H), 2,77-2,65 (м, 1H), 2,45 (с, 1H), 1,74-1,57 (м, 1H), 1,57-1,45 (м, 1H), 1,43 (с, 2H), 1,40 (с, 8H), 1,29 (с, 2H), 1,25 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,15 (с, 1H), 0,99-0,76 (м, 2H).

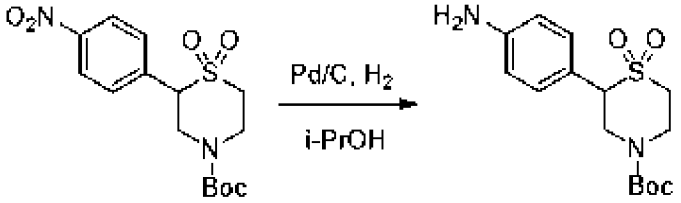
Стадия 5: Получение трет-бутил-2-(4-нитрофенил)тиоморфолин-4-карбоксилат-1,1-диоксида (Промежуточное соединение 33-e):



[309] К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(4-нитрофенил)тиоморфолин-4-карбоксилата (400 мг, 1,233 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ(10 мл) добавляли м-ХПБК (1063,91 мг, 6,165 ммоль, 5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи, добавляли насыщенный Na_2SO_3 (водн.) (20 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали дважды насыщенным $NaHCO_3$ (водн.) (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na2SO4, концентрировали при пониженном давлении с получением 420 мг трет-бутил-2-(4-нитрофенил)тиоморфолин-4-карбоксилат- 1,1-диоксида в виде твердого вещества желтого

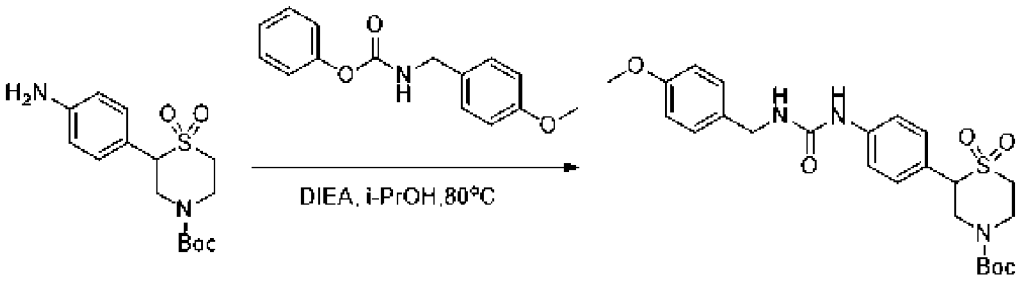
цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 357 $(M+H)^+$.

Стадия 6: Получение трет-бутил-2-(4-аминофенил)тиоморфолин-4-карбоксилат-1,1-диоксида (Промежуточное соединение 33-f):



[310] К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(4-нитрофенил)-1,1-диоксо-1лямбда6-тиоморфолин-4-карбоксилата (420 мг, 1,178 ммоль, 1,00 экв.) в i-PrOH (5 мл) добавляли Pd/C (10% Pd, 50% влаги с водой, 210 мг). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч в атмосфере H2, фильтровали для удаления твердых вещества, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 380 мг трет-бутил-2-(4-аминофенил)тиоморфолин-4-карбоксилат-1,1-диоксида в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 327 $(M+H)^+$.

Стадия 7: Получение трет-бутил-2-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)фенил)тиоморфолин-4-карбоксилат-1,1-диоксида (Промежуточное соединение 33-g):



[311] К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(4-аминофенил)тиоморфолин-4-карбоксилат-1,1-диоксида (420 мг, 1,178 ммоль, 1,00 экв.) в i-PrOH (5 мл) добавляли Pd/C (10% Pd, 50% влаги с водой, 210 мг). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч в атмосфере H_2, фильтровали для удаления твердых вещества, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 380 мг трет-бутил-2-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)фенил)тиоморфолин-4-карбоксилат-1,1-диоксида в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 327 $(M+H)^+$.

Стадия 8: Получение 1-(4-(1,1-диоксидотиоморфолин-2-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевины (Промежуточное соединение 33):



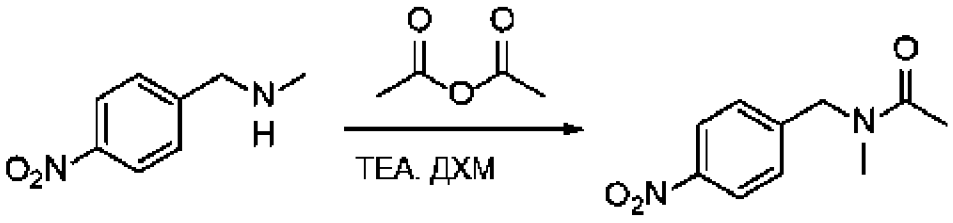
[312] К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[4-({[(4-

метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-1,1-диоксо-1лямбда6-тиоморфолин-4-карбоксилата (93 мг, 0,190 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (0,5 мл, 4 моль/л). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении, очищали хроматографией на колонке C18, элюируя водой (0,05%NH_4HCO_3)/ACN (4:1), с получением 45 мг (60,83%) 3-[4-(1,1-диоксо-1лямбда6-тиоморфолин-2-ил)фенил]-1-[(4-метоксифенил)метил]мочевины в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 390 $(M+H)^+$.

Пример HH

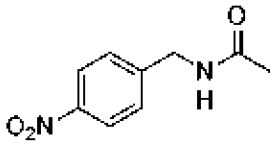
Синтез N-метил-N-(4-нитробензил)ацетамида (Промежуточное соединение 34.1-34.2)

Получение N-метил-N-(4-нитробензил)ацетамида (Промежуточное соединение 34):



[313] К перемешиваемой смеси метил[(4-нитрофенил)метил]амина (500 мг, 3,009 ммоль, 1,00 экв.) и TEA (456 мг, 4,506 ммоль, 1,50 экв.) в ДХМ (4 мл) добавляли уксусный ангидрид (307 мг, 3,007 ммоль, 1,00 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, и дважды экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении с получением 630 мг N-метил-N-[(4-нитрофенил)метил]ацетамида в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 208 $(M+H)^+$.

[314] Промежуточное соединение 30.2 получали аналогично промежуточному соединению 30.1

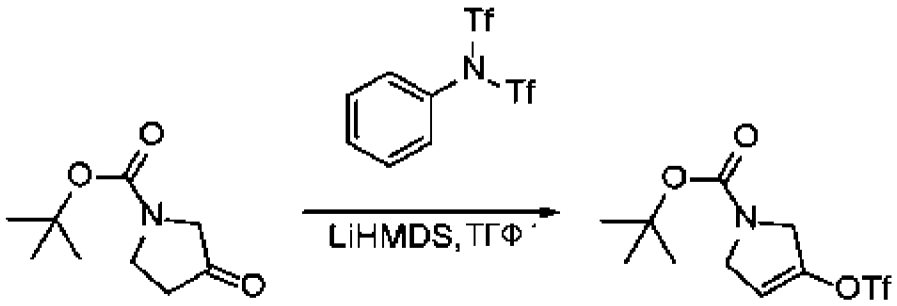
Промежуточное соединение	**Реагент**		**Структура, Наименование и Данные**
34.2	(4-нитрофенил) метанамин		 **N-(4-нитробензил)ацетамид**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 194 $(M+H)^+$.

Пример II

Синтез 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)фенил)мочевины (Промежуточное соединение 35):

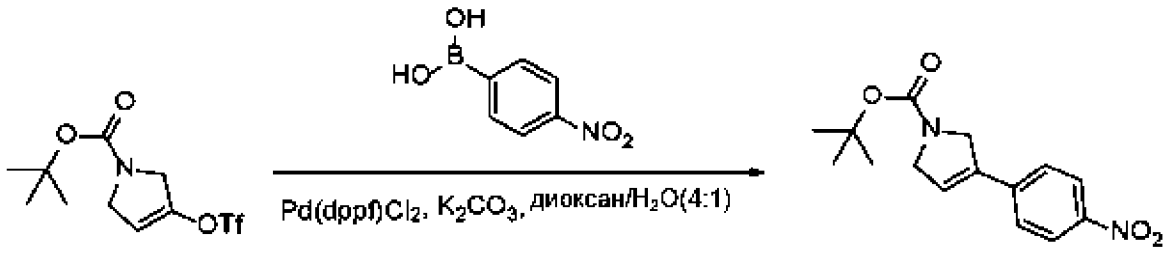
Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-2,5-дигидро-

1H-пиррол-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 35-a):



[315] К раствору 1-[трет-бутокси(гидрокси)метил]пирролидин-3-она (5 г, 26,704 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (50 мл) при -78°C по каплям добавляли LiHMDS (53,8 мл, 1 моль/л в ТГФ, 2 экв.) в течение периода 30 мин в атмосфере азота. После перемешивания при -78°C в течение 1 ч в атмосфере азота, при -78°C добавляли раствор 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-трифторметансульфонилметансульфонамида (10,5 г, 29,392 ммоль, 1,10 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч в атмосфере азота.Продукт не имел сигнала ЖХ-МС, определяли с помощью TLC. Реакционную смесь при 0°C гасили водой (50 мл), и экстрагировали три раза EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали дважды солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении с получением 16 г трет-бутил-3-(трифторметансульфонилокси)-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилата (неочищенный) в виде масла коричневого цвета.

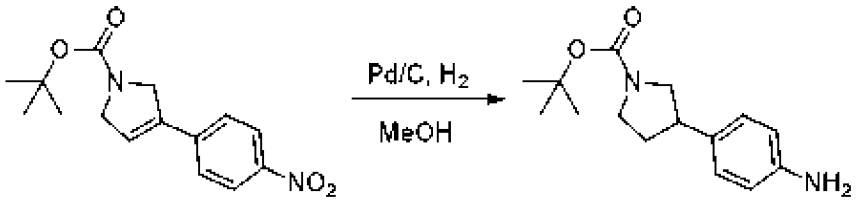
Стадия 2: Получение трет-бутил-3-(4-нитрофенил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 35-b):



[316] К раствору трет-бутил-3-(трифторметансульфонилокси)-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилата (8 г, 12,607 ммоль, 1,00 экв.) и 4-нитрофенилбороновой кислоты (2,5 г, 14,976 ммоль, 1,19 экв.) в диоксане (40 мл) при комн. темп. добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (0,9 г, 1,230 ммоль, 0,10 экв.) и раствор K_2CO_3 (3,5 г, 25,325 ммоль, 2,01 экв.) в H_2O (10 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение в течение ночи в атмосфере азота. Ход реакции отслеживали посредством ЖХ-МС.Полученную смесь охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EA (6:1), с получением 2,4 г трет-бутил-3-(4-нитрофенил)-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилата (65,57%) в виде твердого вещества

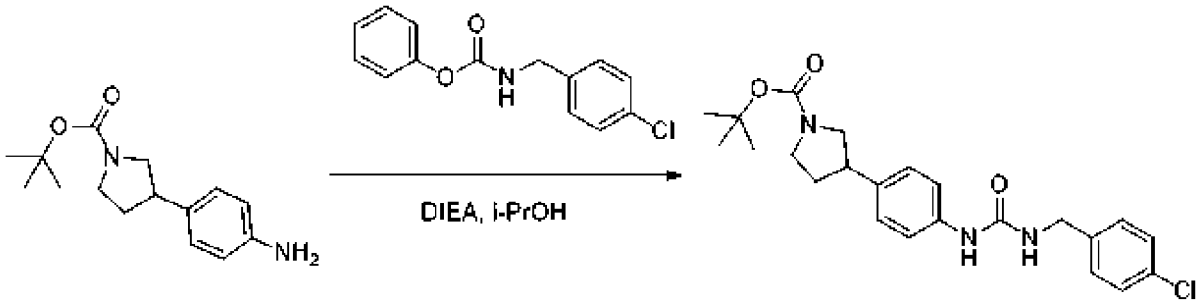
желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 234 $[M+H-56]^+$.

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(4-аминофенил)пирролидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 35-c):



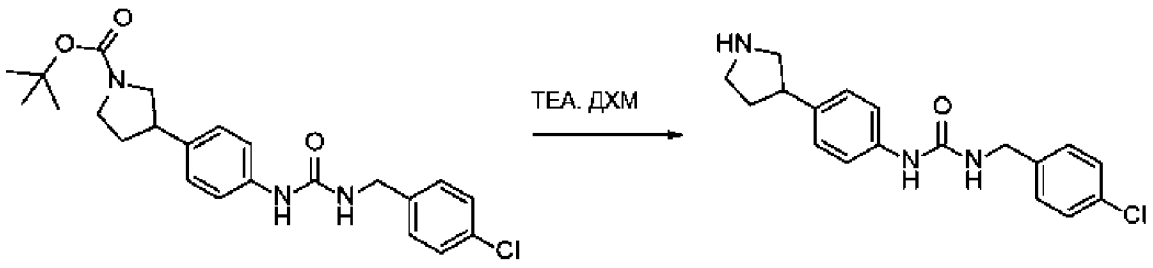
[317] К раствору трет-бутил-3-(4-нитрофенил)-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилата (2,3 г, 7,922 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (20 мл) при комн. темп. добавляли Pd/C (10% Pd, 50% влаги с водой, 2,3 г). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи в атмосфере водорода. Ход реакции отслеживали посредством ЖХ-МС.Полученную смесь фильтровали для удаления твердых вещества, концентрировали при пониженном давлении с получением 1,96 г трет-бутил-3-(4-аминофенил)пирролидин-1-карбоксилата в виде вещества коричневого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 206 $[M+H-56]^+$.

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 35-d):



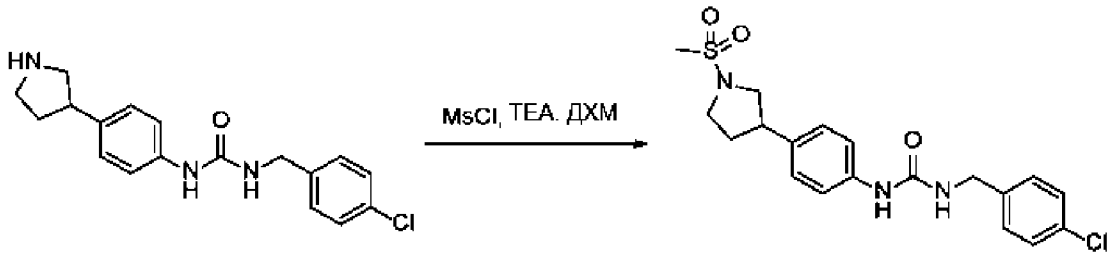
[318] К раствору трет-бутил-3-(4-аминофенил)пирролидин-1-карбоксилата (600 мг, 2,287 ммоль, 1,00 экв.) в i-PrOH (6 мл) при комн. темп. добавляли фенил-N-[(4-хлорфенил)метил]карбамат (896,6 мг, 3,426 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (590,8 мг, 4,571 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение в течение ночи, охлаждали до комн. темп., и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EA (2:1), с получением 450 мг трет-бутил-3-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (45,76%) в виде полутвердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 347 $[M+H-56]^+$.

Стадия 5: Получение 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(пирролидин-3-ил)фенил)мочевины (Промежуточное соединение 35-e):



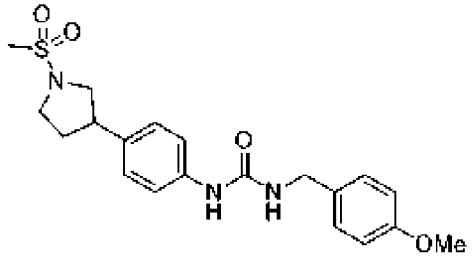
[319] К раствору трет-бутил-3-[4-({[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (400 мг, 0,930 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (4 мл) при комн. темп. добавляли ТФУ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Ход реакции отслеживали посредством ЖХ-МС. Полученную смесь доводили pH до 10, и три раза экстрагировали CH_2Cl_2 (10 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении с получением 300 мг 1-[(4-хлорфенил)метил]-3-[4-(пирролидин-3-ил)фенил]мочевины в виде полутвердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 330 $(M+H)^+$.

Стадия 6: Получение 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)фенил)мочевины (Промежуточное соединение 35):



[320] К раствору 1-[(4-хлорфенил)метил]-3-[4-(пирролидин-3-ил)фенил]мочевины (280 мг, 0,849 ммоль, 1,00 экв.) и TEA (171,80 мг, 1,698 ммоль, 2,00 экв.) в ДХМ (4 мл) при 0°C добавляли MsCl (116,69 мг, 1,019 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч, и три раза экстрагировали CH_2Cl_2 (10 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (30% ACN до 60% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм, 210 нм с получением 230 мг 1-[(4-хлорфенил)метил]-3-[4-(1-метансульфонилпирролидин-3-ил)фенил]мочевины (66,42%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 408 $(M+H)^+$.

[321] Промежуточные соединения 35.2 получали аналогично промежуточному соединению 35.1

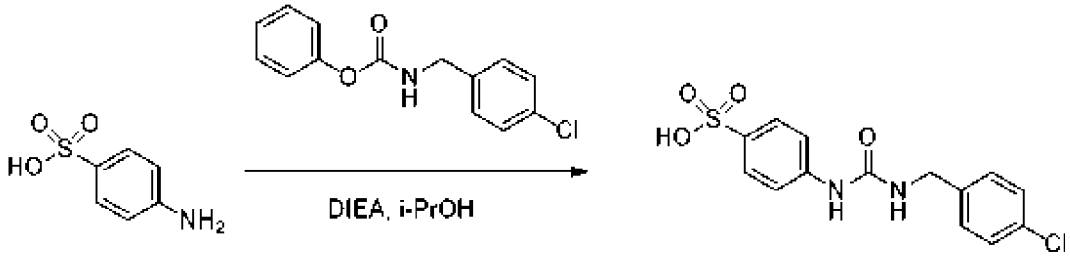
Промежуточное соединение	**Реагенты**	**Структура, Наименование и Данные**
35.2	фенил-N-[(4-метоксифенил)метил]карбамат	

		1-(4-метоксибензил)-3-(4-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)фенил)мочевина. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 404 [M+H].

Пример JJ

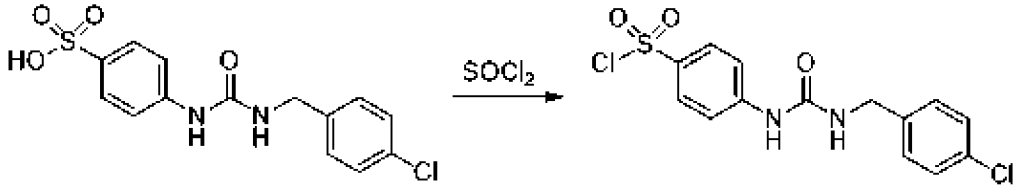
Синтез 4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензолсульфонилхлорида (Промежуточное соединение 36):

Стадия 1: Получение 4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензолсульфоновой кислоты (Промежуточное соединение 36-a):



[322] К перемешиваемой смеси сульфаниловой кислоты (2 г, 11,548 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (14,91 г, 115,364 ммоль, 9,99 экв.) в изопропиловом спирте (20 мл) добавляли фенил-N-[(4-хлорфенил)метил]карбамат (3,62 г, 13,832 ммоль, 1,20 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение в течение ночи, охлаждали до комн. темп., и очищали хроматографией на колонке C_{18}, элюируя водой (0,05%NH_4HCO_3)/ACN (20:1), с получением 3,7 г 4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензолсульфоновой кислоты в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 341 [M+H].

Стадия 2: Получение 4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензолсульфонилхлорида (Промежуточное соединение 36):

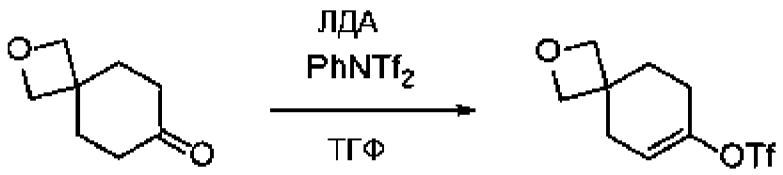


[323] Раствор 4-({[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)бензолсульфоновой кислоты (3,5 г, 10,271 ммоль, 1,00 экв.) в тионилхлориде (35 мл) перемешивали при 60°C в течение 30 мин в атмосфере азота.Смесь охлаждали до комн. темп., и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,8 г 4-({[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)бензолсульфонилхлорида в виде масла желтого цвета. ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 359 [M+H].

Пример KK

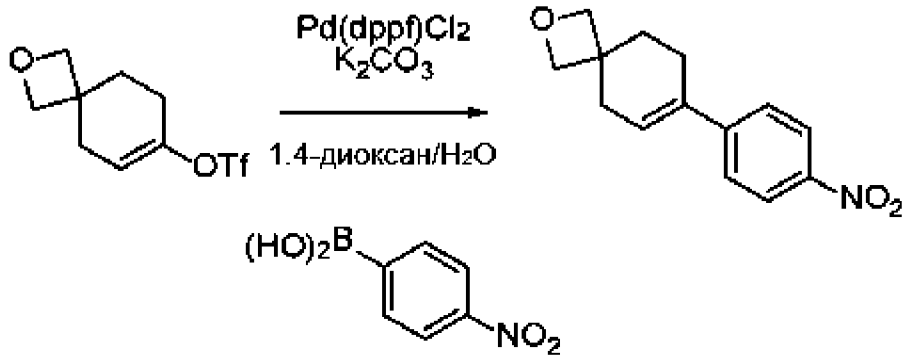
Синтез 4-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)анилина (Промежуточное соединение 37):

Стадия 1: Получение 2-оксаспиро[3.5]нон-6-ен-7-илтрифторметансульфоната (Промежуточное соединение 37-a):



[324] В высушенную пламенем колбу загружали диизопропиламин (318 мг, 3,14 ммоль, 1,1 экв.) и ТГФ (6 мл). После охлаждения до -30 °C раствор н-BuLi (1,32 мл, 3,13 ммоль, 1,09 экв.) добавляли по каплям и смесь медленно нагревали до -10 °C в течение 15 мин. Затем его охлаждали до -78 °C и добавляли по каплям раствор 2-оксаспиро[3.5]нонан-7-она (400 мг, 2,85 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ. Депротонирование выдерживали при -78 °C в течение 15 мин, а затем вынимали из ванны еще на 15 мин. Затем колбу повторно охлаждали до -78 °C, ТГФ раствором $PhNTf_2$ (1,12 г, 3,14 ммоль, 1,1 экв.) медленно добавляли, и реакционную смесь снова выдерживали 15 мин при -78 °C и 1 ч вне бани. По завершении добавляли полунасыщенный раствор NH_4Cl, и водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл * 3). Объединенную органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали с выходом неочищенного винилтрифлата, который непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 273,1 $(M+H)^+$.

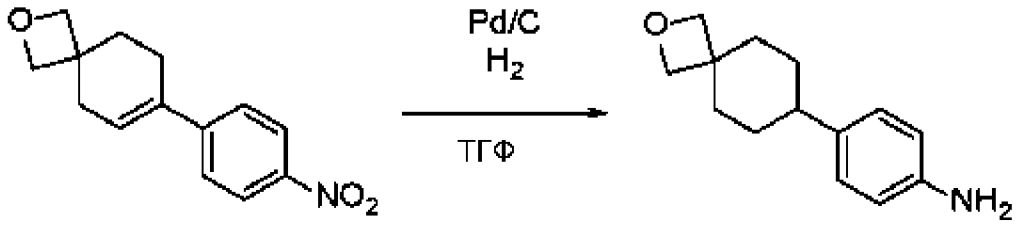
Стадия 2: Получение 7-(4-нитрофенил)-2-оксаспиро[3.5]нон-6-ена (Промежуточное соединение 37-b):



[325] К раствору 2-оксаспиро[3.5]нон-6-ен-7-илтрифторметансульфоната (2,85 ммоль, 1,0 экв.) и (4-нитрофенил)бороновой кислоты (714 мг, 4,28 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане/H_2O (10 мл, 3:1) барботировали N_2 в течение 10 мин с последующим добавлением K_2CO_3 (794 мг, 5,71 ммоль, 2,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (209 мг, 0,285 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 75°C в течение 15 ч. По завершении добавляли полунасыщенный раствор NH_4Cl, и водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, смесь гексанов/EtOAc=20/1 -> 3/1) с выходом желаемого продукта в виде воскообразного твердого вещества желтого цвета (512 мг, 73%). ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 246,1 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,16 (д, *J*=8,9 Гц, 2 Н), 7,49 (д, *J*=8,8 Гц, 2 Н), 6,24 (тт, *J*=3,8, 1,6 Гц, 1 Н), 4,53 (д, *J*=5,8 Гц, 2 Н),

4,47 (д, *J*=5,8 Гц, 2 Н), 2,61 (дт, *J*=4,4, 2,5 Гц, 2 Н), 2,52 (тк, *J*=6,4, 2,1 Гц, 2 Н), 2,10 (т, *J*=6,3 Гц, 2 Н).

Стадия 3: Получение 4-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)анилина (Промежуточное соединение 37):

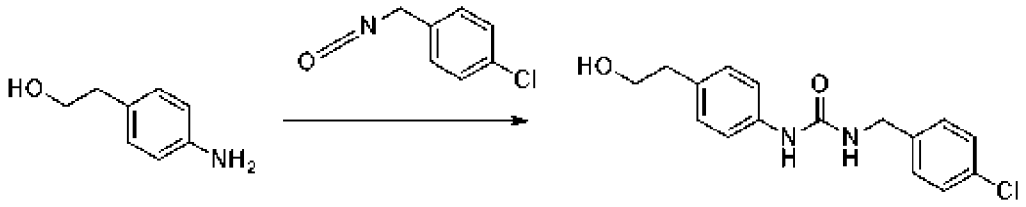


[326] К раствору 7-(4-нитрофенил)-2-оксаспиро[3.5]нон-6-ена (110 мг, 0,448, 1,0 экв.) в ТГФ (6 мл) добавляли Pd/C (33 мг, 10% на влажной основе 30% масс. экв.). H_2 барботировали в течение 3 мин. Смесь перемешивали при 23°C в течение 14 ч в атмосфере H_2. По завершении твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат концентрировали с выходом анилина (90 мг, 93%). ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 218,1 $(M+H)^+$.

Пример LL

Синтез 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-гидроксиэтил)фенил)мочевины (Промежуточное соединение 38):

Стадия 1: Получение 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-гидроксиэтил)фенил)мочевины (Промежуточное соединение 38):

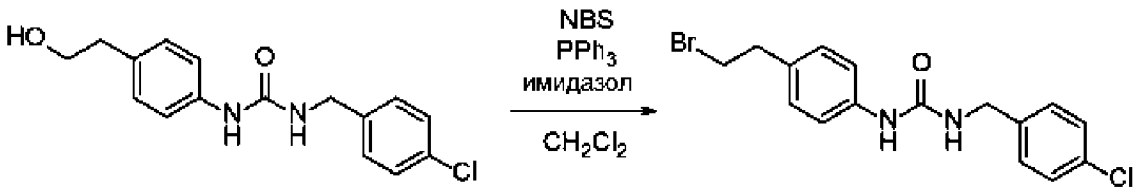


[327] К раствору 2-(4-аминофенил)этан-1-ола (1,37 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли п-хлорбензилизоцианат (1,70 г, 10,2 ммоль, 1,02 экв.) медленно при 0 °C. Смесь затем энергично перемешивали 23°C в течение 1 ч. По окончании осадок отфильтровывали и промывали холодным CH_2Cl_2 (10 мл) и Et_2O (10 мл) с выходом 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-гидроксиэтил)фенил)мочевины (2,8 г, 92%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 305,10 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (с, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,4 Гц, 2 Н), 7,32 (д, *J*=8,4 Гц, 2 Н), 7,29 (д, *J*=8,4 Гц, 2 Н), 7,06 (д, *J*=8,2 Гц, 2 Н), 6,59 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,58 (с, 1 Н), 4,27 (д, *J*=6,0 Гц, 2 Н), 3,54 (т, *J*=7,2 Гц, 2 Н), 2,63 (т, *J*=7,2 Гц, 2 Н).

Пример MM

Синтез 1-(4-(2-бромэтил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевины (Промежуточное соединение 39):

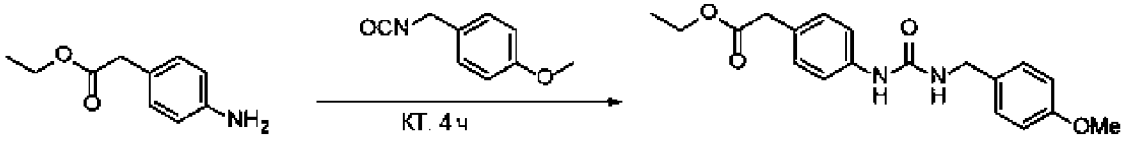
Получение 1-(4-(2-бромэтил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевины (Промежуточное соединение 39):



[328] К раствору 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-гидроксиэтил)фенил)мочевины (Промежуточное соединение 38, 500 мг, 1,64 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ/CH_2Cl_2 (20 мл, 1:1) добавляли PPh_3 (516 мг, 1,97 ммоль, 1,2 экв.) и имидазол (167 мг, 2,46 ммоль, 2,0 экв.). N-бромсукцинимид (350 мг, 1,97 ммоль, 1,2 экв.) затем добавляли при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 1 ч. По завершении смешанный раствор $NaHCO_3$ и $Na_2S_2O_3$ добавляли, чтобы погасить реакционную смесь. Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (5 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, смесь гексанов/EtOAc, 20:1 ->0:1) с выходом 1-(4-(2-бромэтил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевины (200 мг, 33%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 367,00 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,33 (д, *J*=5,6 Гц, 2 Н), 7,31 (д, *J*=5,6 Гц, 2 Н), 7,13 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 6,63 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2 Н), 3,67 (т, *J*=7,3 Гц, 2 Н), 3,03 (т, *J*=7,3 Гц, 2 Н).

Пример 1

Синтез этил-2-[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетата (Соединение 331)

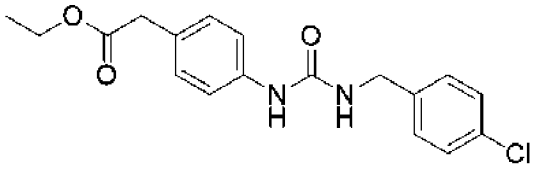
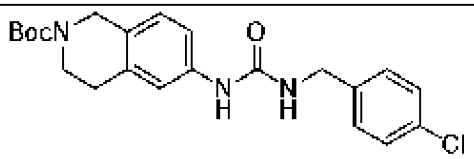
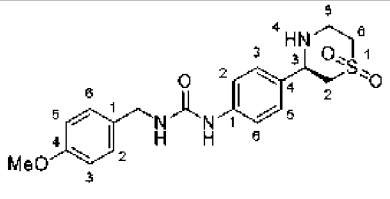


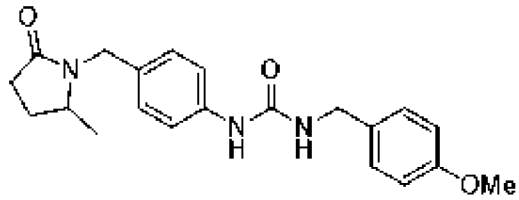
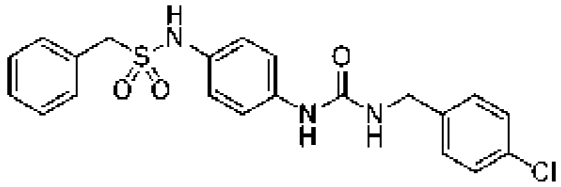
Соединение 331

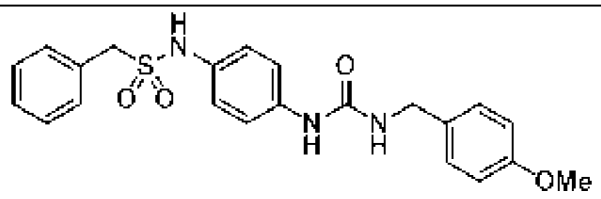
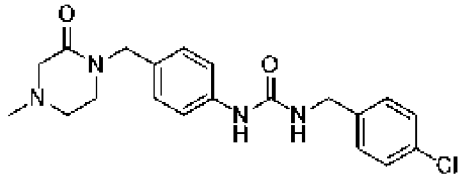
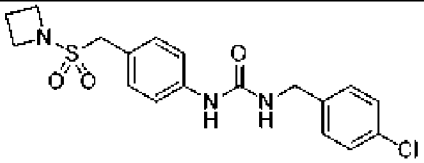
[329] К раствору этил-2-(4-аминофенил)ацетата (27,46 г, 153,2 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 20°C по каплям добавляли 4-метоксибензилизоцианат (25,0 г, 153,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем добавляли метанол (10 мл) и охлаждали до 0 °C. Через 1 час при 0°C суспензию фильтровали, получая желаемый продукт (26,7 г, 78,0 ммоль, выход 50,9%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 343,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (с, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,15-7,07 (м, 2H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,52 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,22 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H).

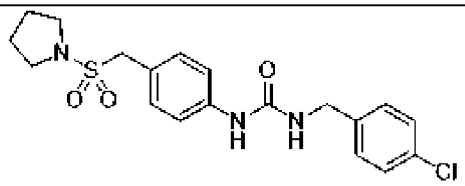
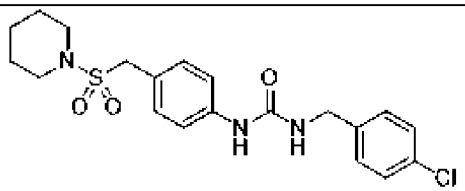
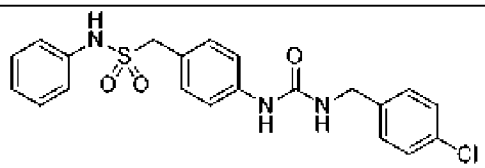
[330] Соединения в следующей таблице получали аналогично соединению 331 с

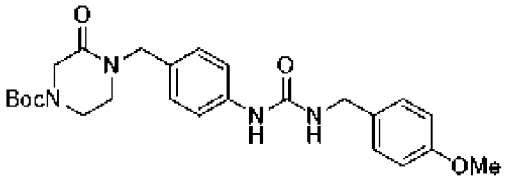
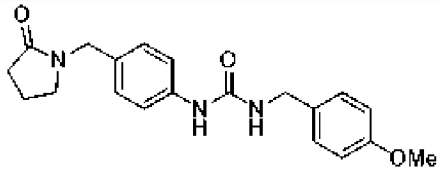
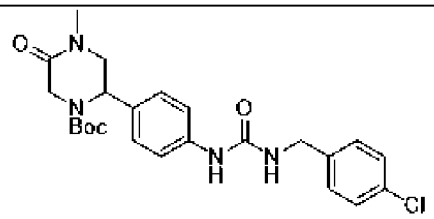
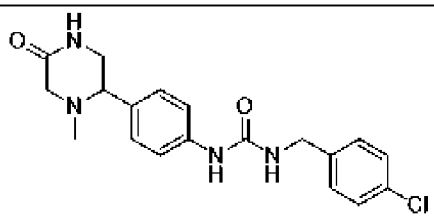
использованием перечисленных промежуточных соединений и реагентов.

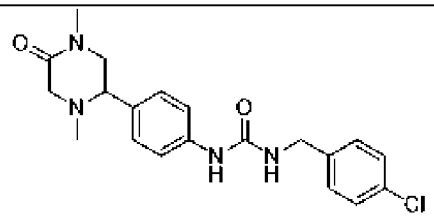
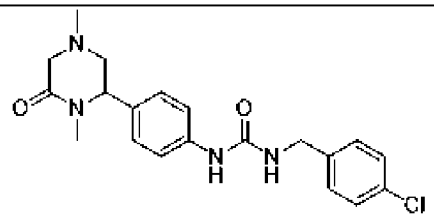
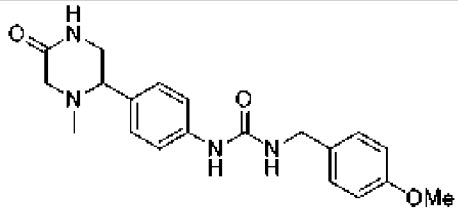
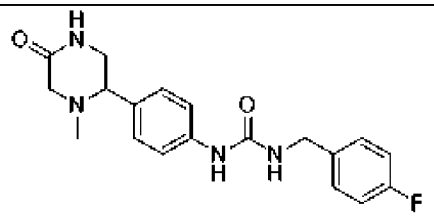
Пример №	**Анилин**	**Изоцианат**	**Структура, Наименование и Данные**
143	этил-2-(4-аминофенил)ацетат	4-хлорбензилизоцианат	 **Соединение 143: Этил-2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино) фенил]ацетат**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 347,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,59 (с, 1H), 7,42-7,26 (м, 6H), 7,16-7,05 (м, 2H), 6,65 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H).
147	трет-бутил-6-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат	4-хлорбензилизоцианат	 **Соединение 147: трет-бутил-6-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксилат**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 316,0 (M-Boc+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,51 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,32 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,22-7,11 (м, 1H), 7,01 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,63 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,52 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,71 (т, J=5,9 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H).
420	Промежуточное соединение 13.1.	4-метоксибензил изоцианат	 (R)-1-(4-(1,1-dioxidothiomorpholin-3-yl)phenyl)-3-(4-methoxybenzyl)urea **1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-метил-2-**

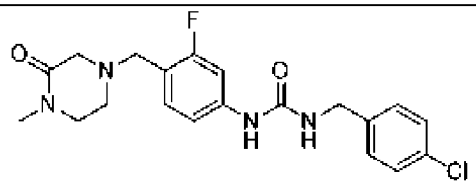
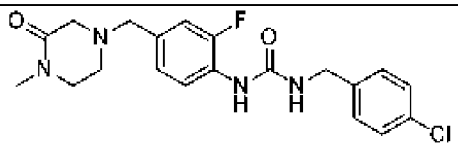
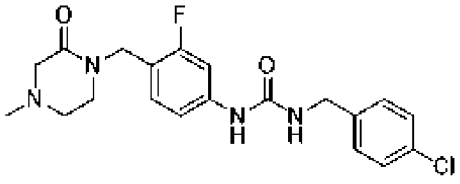
			оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 368,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,35 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,24 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,12 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,86 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 4,37 (д, *J*=4,3 Гц, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,23 (дд, *J*=8,7, 5,1 Гц, 2H), 2,54 (г, *J*=7,5 Гц, 1H), 2,24 (дк, *J*=12,9, 6,3, 5,8 Гц, 1H), 1,61 (дк, *J*=12,6, 8,3 Гц, 1H), 1,20 (д, *J*=7,2 Гц, 3H).
421	Промежуточное соединение 13.2.	4-метоксибензил изоцианат	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 368,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,40-7,31 (м, 2H), 7,26 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,17 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,94-6,85 (м, 2H), 4,80 (д, *J*=15,0 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,07 (д, *J*=15,0 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,61 (г, *J*=6,2 Гц, 1H), 2,60-2,32 (м, 2H), 2,29-2,14 (м, 1H), 1,64 (ддд, *J*=13,4, 10,6, 6,5 Гц, 1H), 1,20 (дд, *J*=6,3, 1,2 Гц, 3H).
361	N-(4-аминобензил)-1-фенилметансульфонамид	4-хлорбензилизоцианат	 **N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)фенил)-1-фенилметансульфонамид.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 430,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,55 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,59 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,36 (кд, *J*=10,8, 9,9, 7,1 Гц, 9H), 7,28 (к, *J*=4,4, 3,8 Гц, 2H), 7,09 (дд,

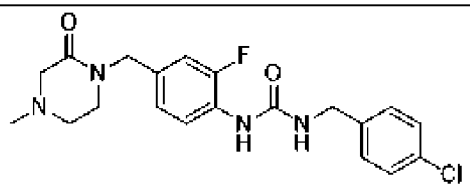
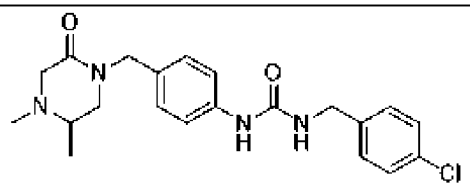
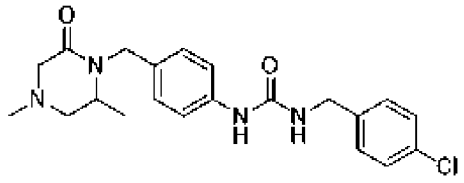
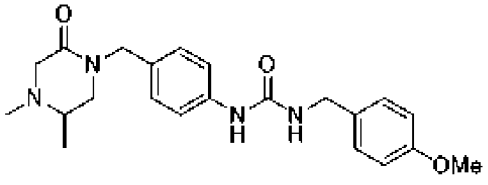
			J=8,9, 2,8 Гц, 2H), 6,63 (к, *J*=5,2 Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,29 (с, 2H).
362	N-(4-аминобензил)-1-фенилметансульфонамид	4-метоксибензил изоцианат	 **N-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)фенил)-1-фенилметансульфонамид.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 426,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,53 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,40-7,33 (м, 5H), 7,31-7,20 (м, 4H), 7,08 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,73 (с, 3H).
368	Промежуточное соединение 13.3.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 387,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,30 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,28-7,21 (м, 4H), 7,17 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,07 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 5,90 (т, *J*=5,6 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,37 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,30 (т, *J*=5,4 Гц, 2H), 3,14 (с, 2H), 2,67 (т, *J*=5,4 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H).
509	Промежуточное соединение 15.1.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-((азетидин-1-илсульфонил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 394,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,69 (с, 1H), 7,45-7,37 (м, 4H), 7,37-7,25

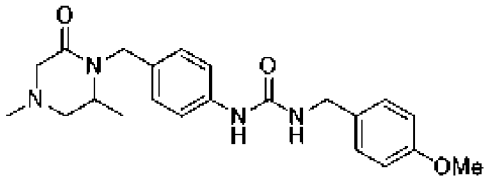
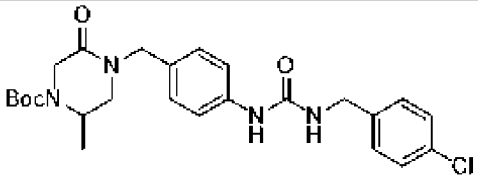
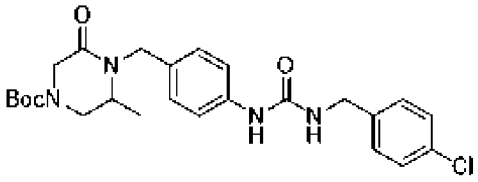
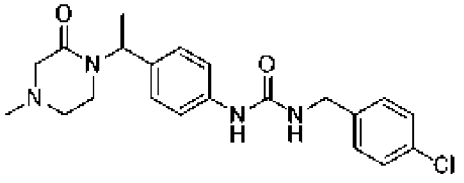
			(м, 4H), 6,69 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,29 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,80 (т, J=7,7 Гц, 4H), 2,14 (п, J=7,7 Гц, 2H).
510	Промежуточное соединение 15.2.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((пирролидин-1-илсульфонил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 408,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,68 (с, 1H), 7,43-7,27 (м, 6H), 7,26 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,69 (т, J=6,1 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,28 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,19 (с, 1H), 3,16-3,08 (м, 3H), 1,78 (тд, J=7,3, 6,7, 4,0 Гц, 4H).
511	Промежуточное соединение 15.3.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((пиперидин-1-илсульфонил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 422,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,68 (с, 1H), 7,44-7,37 (м, 4H), 7,37-7,28 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 2H), 6,69 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,05 (д, J=5,5 Гц, 4H), 1,49-1,43 (м, 6H).
537	Промежуточное соединение 15.4.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)фенил)-N-фенилметансульфонамид.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 430,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 9,76 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,45-7,29 (м, 9H), 7,23-7,16 (м, 2H), 7,12-7,07 (м, 3H), 6,70

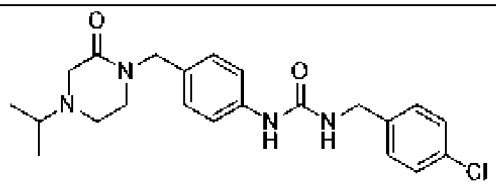
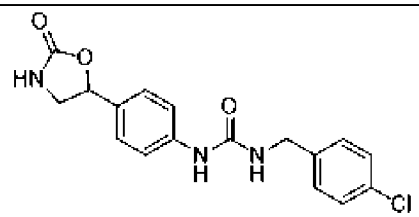
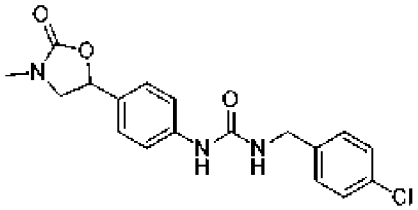
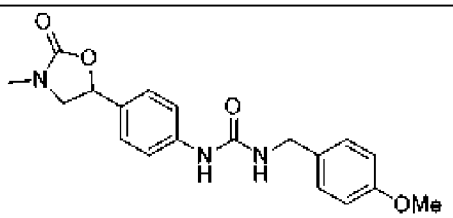
			(т, J=5,9 Гц, 1H), 5,76 (с, 3H), 4,33 (с, 2H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H).
	Промежуточное соединение 13.3.	4-хлорбензилизоцианат	 **трет-бутил-4-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 413 $(M+H-56)^+$.
385	Промежуточное соединение 13.5.	4-метоксибензилизоцианат	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 354 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,50 (с, 1H), 7,35 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,22 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,07 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,88 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,50 (с, 1H), 4,29-4,17 (м, 4H), 3,72 (с, 3H), 3,18 (т, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,26 (т, *J*=7,9 Гц, 2H), 1,90 (д, *J*=9,2 Гц, 2H).
	Промежуточное соединение 13.6	4-хлорбензилизоцианат	 ***трет-бутил*-4-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 473 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.7.	4-хлорбензилизоцианат	

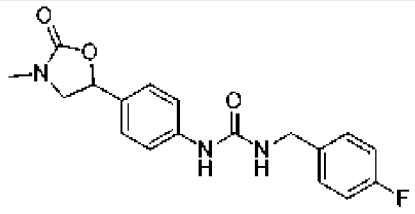
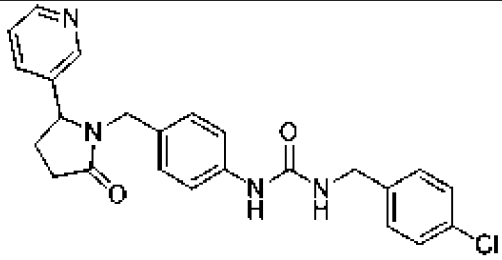
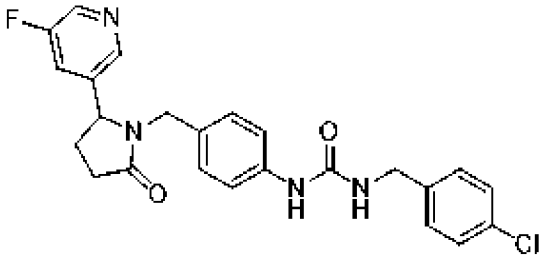
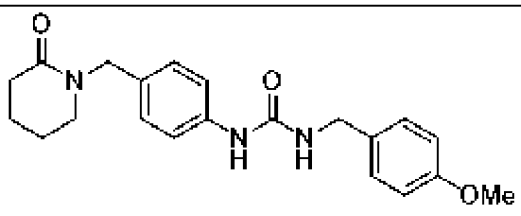
			1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 373 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.8.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1,4-диметил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 387 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.9.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1,4-диметил-6-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 387 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.7.	4-метоксибензил изоцианат	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-(1-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 369 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.7.	4-фторбензилизоцианат	 **1-(4-фторбензил)-3-(4-(1-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 357 $(M+H)^+$.

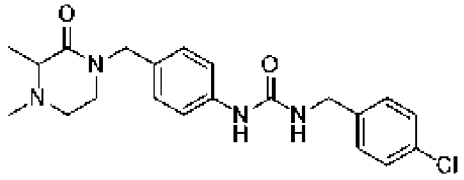
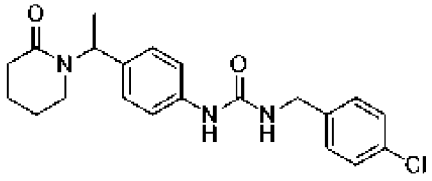
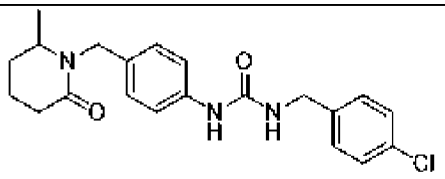
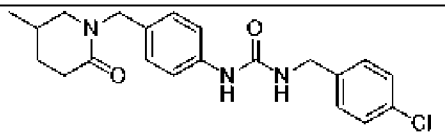
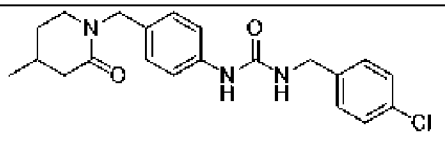
402	Промежуточное соединение 13.10.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(3-фтор-4-((4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 405 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD-d_4) δ 7,57 (дд, J=12,8, 2,1 Гц, 1H), 7,40 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (д, J=1,4 Гц, 4H), 7,18 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,58 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,44 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,01 (с, 3H).
394	Промежуточное соединение 13.11.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(2-фтор-4-((4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 405 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,38 (с, 1H), 8,04 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,35-7,27 (м, 2H), 7,17-6,97 (м, 3H), 4,29 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,24 (д, J=11,0 Гц, 2H), 2,92 (с, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,60 (т, J=5,5 Гц, 2H).
395	Промежуточное соединение 13.12.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(3-фтор-4-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 405 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,87 (с, 1H), 7,48 (дд, J=13,1, 2,0 Гц, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,11 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=8,3, 2,1 Гц, 1H),

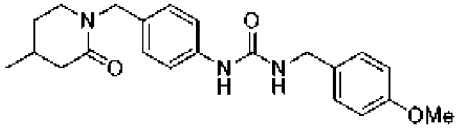
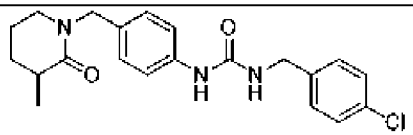
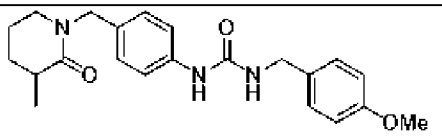
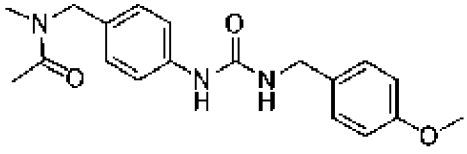
			6,74 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,18 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,98 (с, 2H), 2,56 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,20 (с, 3H).
401	Промежуточное соединение 13.13.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(2-фтор-4-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 405 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,41 (с, 1H), 8,05 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,11-7,00 (м, 2H), 7,00-6,93 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,30 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,18 (дд, J=6,2, 4,8 Гц, 2H), 3,00 (с, 2H), 2,56 (дд, J=6,3, 4,7 Гц, 2H), 2,21 (с, 3H).
	Промежуточное соединение 13.14.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4,5-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 401 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.15.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2,4-диметил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 401 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.14.	4-метоксибензил изоцианат	

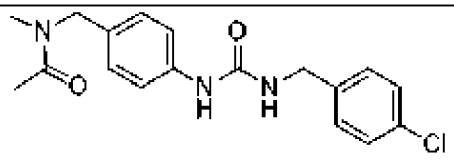
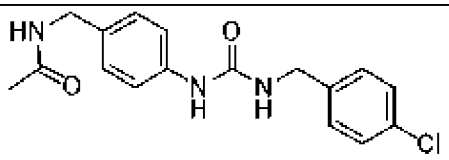
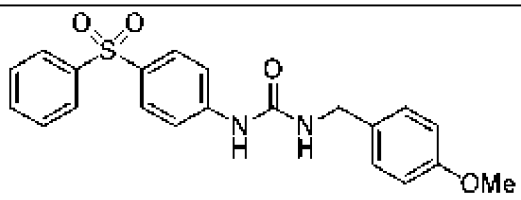
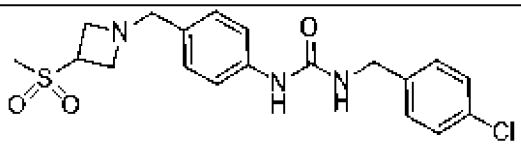
			1-(4-((4,5-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 397 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.15.	4-метоксибензил изоцианат	 **1-(4-((2,4-диметил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 397 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.16.	4-хлорбензилизоцианат	 **трет-бутил-4-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)-2-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 487 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.17.	4-хлорбензилизоцианат	 **трет-бутил-4-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)-3-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 431 $[M+H-56]^+$.
	Промежуточное соединение 13.18.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)этил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 401 $(M+H)^+$.

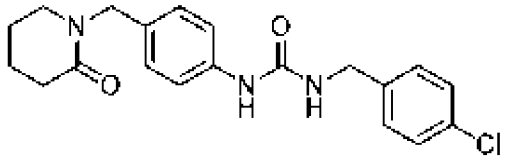
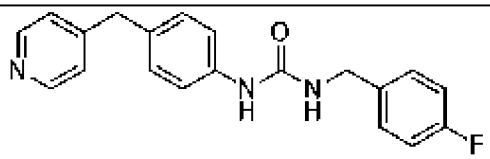
414	Промежуточное соединение 13.19.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4-изопропил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 415 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,60 (с, 1H), 7,43-7,28 (м, 6H), 7,14-7,06 (м, 2H), 6,64 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,11 (д, *J*=4,8 Гц, 4H), 2,66 (п, *J*=6,4 Гц, 1H), 2,64-2,57 (м, 2H), 0,96 (д, *J*=6,5 Гц, 6H).
	Промежуточное соединение 13.20.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 346 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.21.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 360 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.21.	4-метоксибензил изоцианат	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 356 $(M+H)^+$.

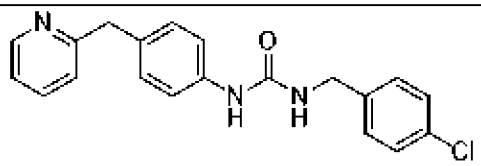
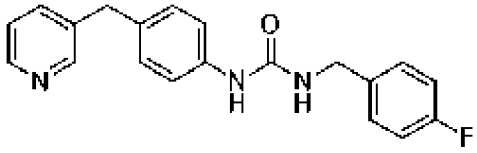
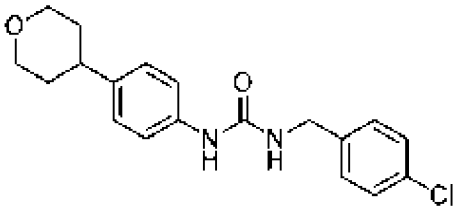
	Промежуточное соединение 13.21.	4-фторбензилизоцианат	 **1-(4-фторбензил)-3-(4-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 344 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.22.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксо-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 435 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.23.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 435 $(M+H)^+$.
450	Промежуточное соединение 13.24.	4-метоксибензил изоцианат	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 387 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,48 (с, 1H), 7,40-7,28 (м, 2H), 7,28-7,16 (м,

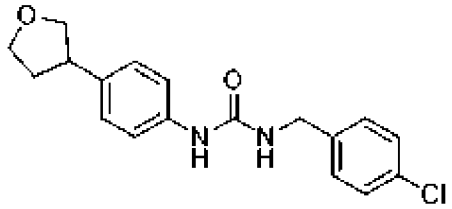
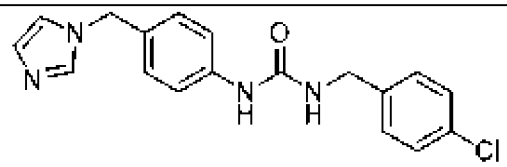
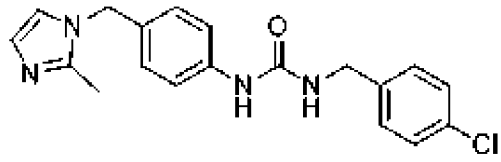
			2H), 7,13-7,01 (м, 2H), 6,96-6,84 (м, 2H), 6,49 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,18-3,09 (м, 2H), 2,35-2,26 (м, 2H), 1,69 (п, *J*=3,1 Гц, 4H).
	Промежуточное соединение 13.25.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3,4-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 401 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.26.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(2-оксопиперидин-1-ил)этил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 386 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.27.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-6-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 386 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.28.	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((5-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 386 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.29.	4-хлорбензилизо	

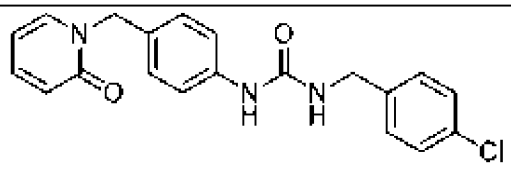
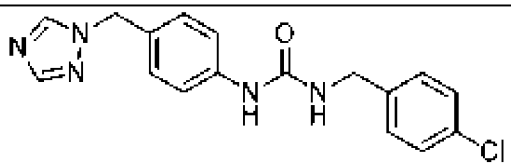
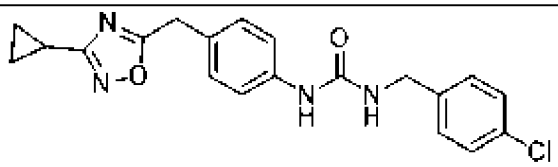
		цианат	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 386 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.29.	4-метоксибензил изоцианат	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 382 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.30	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 386 $(M+H)^+$.
	Промежуточное соединение 13.30	4-метоксибензил изоцианат	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 382 $(M+H)^+$.
492	Промежуточное соединение 13.31	4-метоксибензил изоцианат	 **N-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)бензил)-N-метилацетамид.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 342 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,49 (д, J=14,0 Гц, 1H), 7,49-7,29 (м, 2H), 7,28-7,01 (м, 4H), 6,94-6,82 (м, 2H), 6,49 (к, J=5,7 Гц, 1H), 4,41 (д, J=16,2 Гц, 2H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,81 (д, J=33,0 Гц, 3H), 2,04

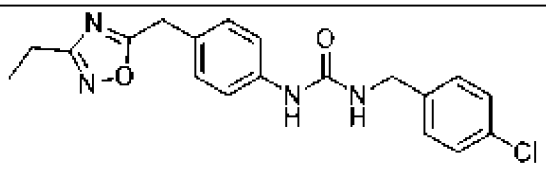
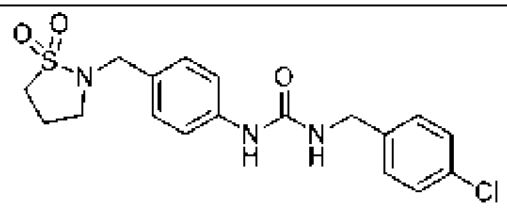
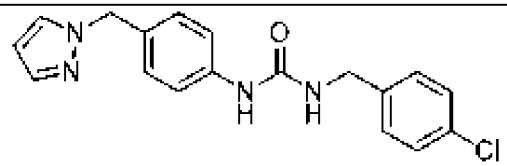
			(д, J=2,6 Гц, 3H).
493	Промежуточное соединение 13.31.	4-хлорбензилизоцианат	 **N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)-N-метилацетамид.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 346 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,59 (д, J=14,4 Гц, 1H), 7,53-7,22 (м, 6H), 7,14-6,94 (м, 2H), 6,63 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,41 (д, J=16,2 Гц, 2H), 4,28 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,81 (дд, J=33,1, 2,0 Гц, 3H), 2,04 (д, J=2,2 Гц, 3H).
472	Промежуточное соединение 13.32.	4-хлорбензилизоцианат	 **N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)ацетамид.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 331 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,54 (с, 1H), 8,32-8,12 (м, 1H), 7,50-7,37 (м, 2H), 7,36-7,25 (м, 4H), 7,15-7,04 (м, 2H), 6,61 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,15 (д, J=5,9 Гц, 2H), 1,85 (с, 3H).
491	4-(фенилсульфонил)анилин	4-метоксибензил изоцианат	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-(фенилсульфонил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 397,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 9,09 (с, 1H), 7,94-7,84 (м, 2H), 7,84-7,74 (м, 2H), 7,71-7,51 (м, 5H), 7,27-7,15 (м, 2H), 6,92-6,82 (м, 2H), 6,74 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,22 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H)
390	Промежуточное соединение 13.33.	4-хлорбензилизо	

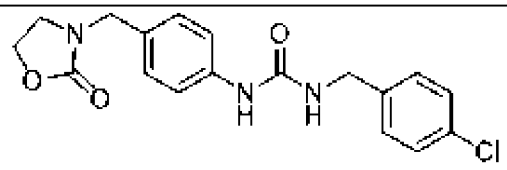
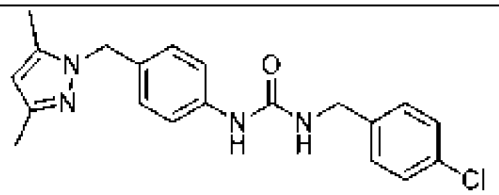
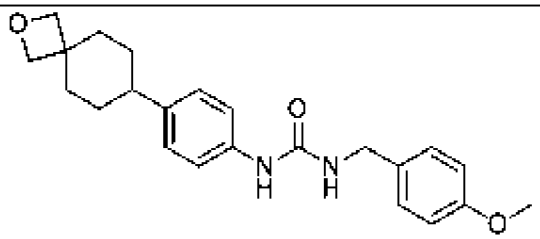
		цианат	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 408,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,56 (с, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 4H), 7,16-7,07 (м, 2H), 6,62 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,20-4,04 (м, 1H), 3,46 (т, J=8,1 Гц, 4H), 3,39-3,25 (м, 2H), 2,95 (с, 3H).
449	**1-(4-аминобензил)пиперидин-2-он**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 372,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1 H), 7,39 (д, *J*=8,1 Гц, 2 H), 7,35 (д, *J*=8,1 Гц, 2 H), 7,32 (д, *J*=8,2 Гц, 2 H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2 H), 6,63 (т, *J*=6,1 Гц, 1 H), 4,40 (с, 2 H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H), 3,20-3,07 (м, 2 H), 2,34-2,23 (м, 2 H), 1,74-1,62 (м, 4 H).
433	**4-(пиридин-4-илметил)анилин**	4-фторбензилизоцианат	 **N-[(4-фторфенил)метил]{[4-(4-пиридилметил)фенил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 336,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 1 H), 8,44 (д, *J*=4,5 Гц, 2 H), 7,39-7,27 (м, 4 H), 7,21 (д, *J*=4,6 Гц, 2 H), 7,15 (т, *J*=9,0 Гц, 2 H), 7,10 (д, *J*=7,8 Гц, 2 H), 6,59 (т, *J*=6,0 Гц, 1 H), 4,27 (д, *J*=5,8 Гц, 2 H), 3,87 (с, 2 H).

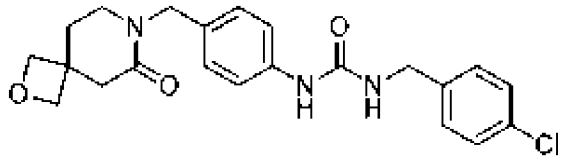
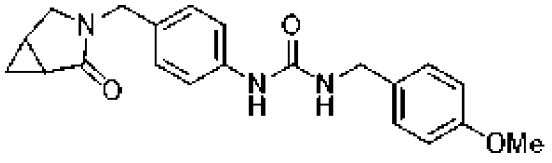
431	**4-(пиридин-2-илметил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **N-[(4-хлорфенил)метил]{[4-(2-пиридилметил)фенил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 351,90 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1 Н), 8,47 (с, 1 Н), 8,44-8,35 (м, 1 Н), 7,59 (д, *J*=7,8 Гц, 1 Н), 7,42-7,36 (м, 2 Н), 7,35-7,26 (м, 5 Н), 7,10 (д, *J*=8,0 Гц, 2 Н), 6,61 (с, 1 Н), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 3,88 (с, 2 Н).
432	**4-(пиридин-3-илметил)анилин**	4-фторбензилизоцианат	 **N-[(4-фторфенил)метил]{[4-(3-пиридилметил)фенил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 336,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (д, *J*=10,1 Гц, 2 Н), 8,40 (д, *J*=4,6 Гц, 1 Н), 7,59 (дд, *J*=7,8, 2,1 Гц, 1 Н), 7,36-7,26 (м, 5 Н), 7,19-7,07 (м, 4 Н), 6,58 (с, 1 Н), 4,26 (д, *J*=5,8 Гц, 2 Н), 3,88 (с, 2 Н).
435	**4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 345,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (с, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,1 Гц, 2 Н), 7,32 (д, *J*=7,6 Гц, 4 Н), 7,10 (д, *J*=8,0 Гц, 2 Н), 6,60 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 3,93 (дд, *J*=10,6, 3,7 Гц, 2 Н), 3,41 (тд, *J*=11,0, 3,2 Гц, 2 Н), 2,67 (тт, *J*=10,5, 4,9

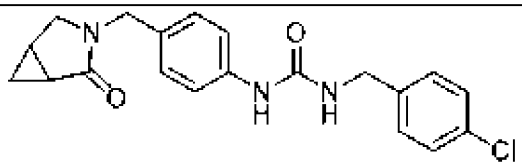
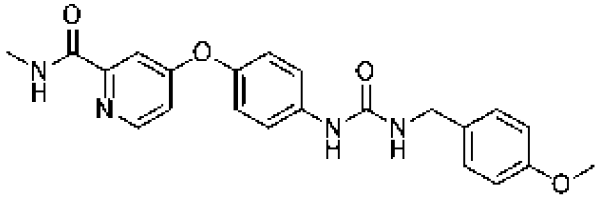
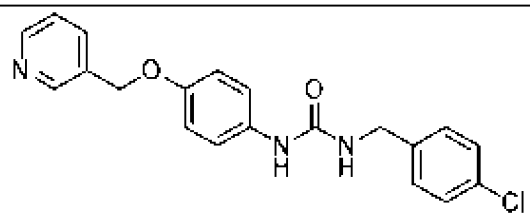
			Гц, 1 H), 1,71-1,53 (м, 4 H).
440	**4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-[(4-хлорфенил)метил]-3-[4-(оксолан-3-ил)фенил]мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 331,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1 H), 7,39 (д, *J*=8,1 Гц, 2 H), 7,36-7,28 (м, 4 H), 7,13 (д, *J*=8,1 Гц, 2 H), 6,61 (т, *J*=6,1 Гц, 1 H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H), 3,99 (т, *J*=7,8 Гц, 1 H), 3,96-3,88 (м, 1 H), 3,78 (к, *J*=7,8 Гц, 1 H), 3,48 (т, *J*=8,0 Гц, 1 H), 3,28 (п, *J*=7,8 Гц, 1 H), 2,27 (дд, *J*=12,5, 7,3 Гц, 1 H), 1,93-1,81 (м, 1 H).
441	**4-((1H-имидазол-1-ил)метил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-((1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 341,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64 (с, 1 H), 7,70 (с, 1 H), 7,42-7,35 (м, 4 H), 7,31 (д, *J*=8,1 Гц, 2 H), 7,18-7,12 (м, 3 H), 6,88 (с, 1 H), 6,65 (с, 1 H), 5,08 (с, 2 H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H).
442	**4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 355,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (с, 1 H), 7,43-7,35 (м, 4 H), 7,31 (д, *J*=8,0 Гц, 2 H), 7,08 (с, 1 H), 7,04 (д, *J*=8,1 Гц, 2 H), 6,73 (с, 1 H),

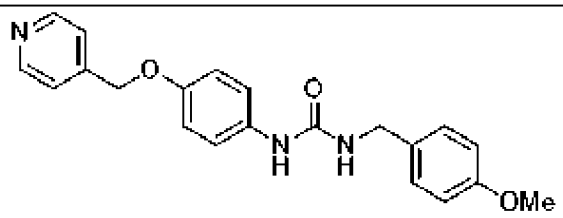
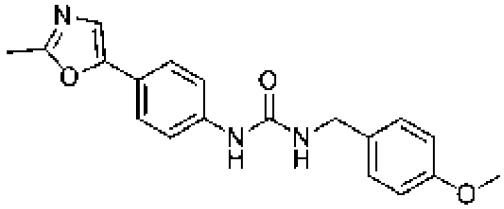
			6,65 (с, 1 Н), 5,02 (с, 2 Н), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 2,23 (с, 3 Н).
444	**1-(4-аминобензил)пиридин-2(1Н)-он**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 368,10 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (с, 1 Н), 7,74 (д, *J*=6,8 Гц, 1 Н), 7,44-7,33 (м, 5 Н), 7,31 (д, *J*=8,0 Гц, 2 Н), 7,19 (д, *J*=8,1 Гц, 2 Н), 6,64 (т, *J*=6,1 Гц, 1 Н), 6,40 (д, *J*=9,1 Гц, 1 Н), 6,21 (т, *J*=6,7 Гц, 1 Н), 4,99 (с, 2 Н), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н).
546	**4-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 342,05 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (с, 1 Н), 8,60 (с, 1 Н), 7,95 (с, 1 Н), 7,43-7,35 (м, 4 Н), 7,31 (д, *J*=8,1 Гц, 2 Н), 7,17 (д, *J*=8,1 Гц, 2 Н), 6,66 (т, *J*=6,1 Гц, 1 Н), 5,30 (с, 2 Н), 4,27 (д, *J*=6,0 Гц, 2 Н).
445	**4-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 383,10 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (с, 1 Н), 7,42-7,34 (м, 4 Н), 7,31 (д, *J*=8,1 Гц, 2 Н), 7,15 (д, *J*=8,1 Гц, 2 Н), 6,66 (т, *J*=6,1 Гц, 1 Н), 4,27 (д, *J*=6,0 Гц, 2 Н), 4,16 (с, 2 Н), 2,07 (тт, *J*=8,7, 4,8 Гц, 1 Н),

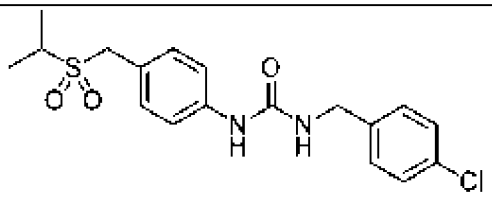
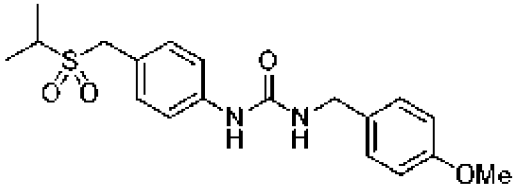
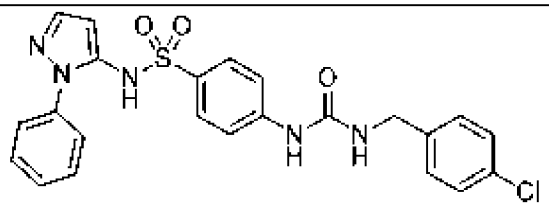
			1,03 (дк, *J*=6,9, 4,2 Гц, 2 Н), 0,85 (п, *J*=4,6 Гц, 2 Н).
446	**4-((3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 383,10 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (с, 1 Н), 7,43-7,35 (м, 4 Н), 7,32 (д, *J*=8,1 Гц, 2 Н), 7,18 (д, *J*=8,2 Гц, 2 Н), 6,66 (т, *J*=6,1 Гц, 1 Н), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 4,20 (с, 2 Н), 2,68 (к, *J*=7,5 Гц, 2 Н), 1,20 (т, *J*=7,5 Гц, 3 Н).
447	**2-(4-аминобензил)изотиазолидин-1,1-диоксид**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 394,0 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64 (с, 1 Н), 7,42-7,36 (м, 4 Н), 7,32 (д, *J*=8,2 Гц, 2 Н), 7,19 (д, *J*=8,2 Гц, 2 Н), 6,66 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 3,98 (с, 2 Н), 3,23 (т, *J*=7,7 Гц, 2 Н), 3,03 (т, *J*=6,8 Гц, 2 Н), 2,19 (п, *J*=7,1 Гц, 2 Н).
448	**4-((1Н-пиразол-1-ил)метил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-((1Н-пиразол-1-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 341,10 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (с, 1 Н), 7,76 (с, 1 Н), 7,45-7,28 (м, 7 Н), 7,12 (д, *J*=8,2 Гц, 2 Н), 6,64 (т,

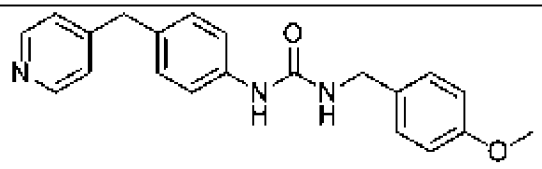
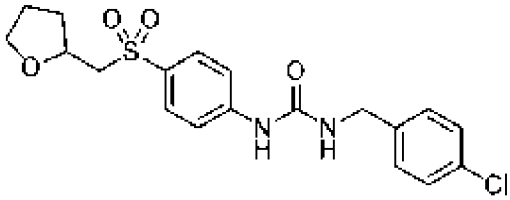
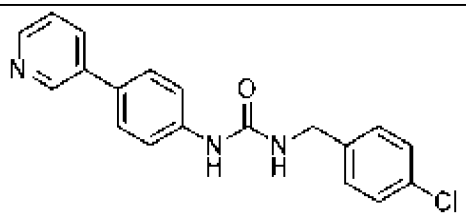
			J=5,8 Гц, 1 H), 6,24 (с, 1 H), 5,22 (с, 2 H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H).
452	**3-(4-аминобензил)оксазолидин-2-он**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 360,00 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64 (с, 1 H), 7,39 (д, *J*=8,4 Гц, 4 H), 7,32 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H), 7,14 (д, *J*=8,3 Гц, 2 H), 6,65 (т, *J*=6,1 Гц, 1 H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H), 4,27-4,22 (м, 4 H), 3,38 (дд, *J*=8,9, 7,1 Гц, 2 H).
453	**4-((3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)метил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 369,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1 H), 7,39 (д, *J*=8,3 Гц, 2 H), 7,34 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H), 7,31 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H), 6,99 (д, *J*=8,2 Гц, 2 H), 6,64 (т, *J*=6,0 Гц, 1 H), 5,82 (с, 1 H), 5,07 (с, 2 H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H), 2,15 (с, 3 H), 2,09 (с, 3 H).
460	**Промежуточное соединение 37**	4-метоксибензилизоцианат	 **1-(4-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 381,15 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,37 (с, 1 H), 7,28 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,22 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 7,04 (д, *J*=8,5

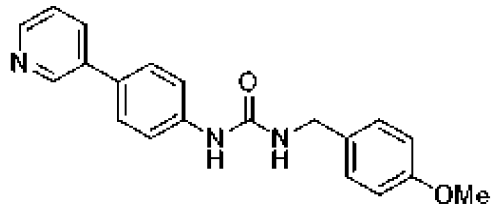
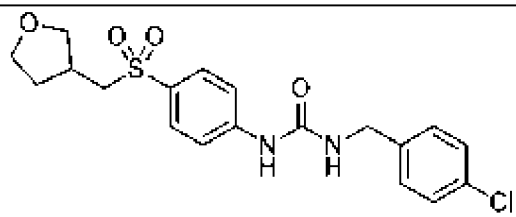
			Гц, 2 H), 6,89 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 6,45 (т, *J*=5,9 Гц, 1 H), 4,37 (с, 2 H), 4,23 (с, 2 H), 4,20 (д, *J*=5,7 Гц, 2 H), 3,73 (с, 3 H), 2,35 (тт, *J*=11,7, 3,4 Гц, 1 H), 2,13 (д, *J*=12,6 Гц, 2 H), 1,73-1,63 (м, 2 H), 1,50 (тд, *J*=13,0, 3,5 Гц, 2 H), 1,32 (кд, *J*=13,1, 3,3 Гц, 2 H).
474	**Промежуточное соединение 13.34.**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((6-оксо-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 414,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (с, 1 H), 7,39 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,34 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,31 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H), 7,04 (д, *J*=8,3 Гц, 2 H), 6,68 (т, *J*=6,0 Гц, 1 H), 4,38 (с, 2 H), 4,35 (д, *J*=5,8 Гц, 2 H), 4,31 (д, *J*=5,8 Гц, 2 H), 4,27 (д, *J*=6,0 Гц, 2 H), 3,13 (т, *J*=6,2 Гц, 2 H), 2,63 (с, 2 H), 2,00 (т, *J*=6,2 Гц, 2 H).
484	**Промежуточное соединение 13.35.**	4-метоксибензил изоцианат	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 366,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (с, 1 H), 7,35 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,22 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 7,01 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 6,89 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 6,50 (т, *J*=5,9 Гц, 1 H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2 H), 4,14 (с, 2 H), 3,73 (с, 3 H), 3,30 (д, *J*=5,4 Гц, 1 H), 3,08 (дд, *J*=10,5, 1,7 Гц, 1 H), 1,89-1,76 (м, 2 H), 1,04 (тд, *J*=8,0, 4,2 Гц, 1 H), 0,42 (к, *J*=3,9 Гц, 1 H).

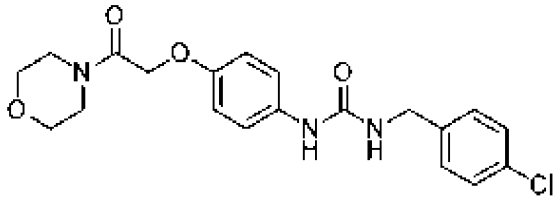
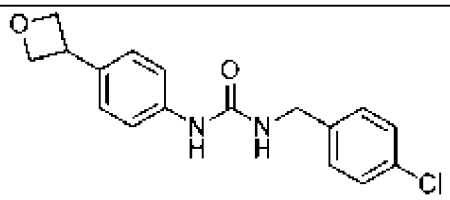
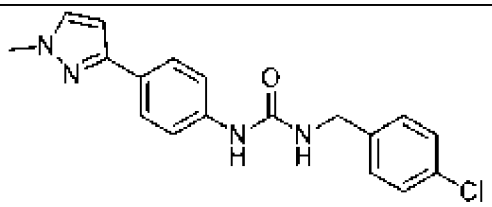
483	**Промежуточное соединение 13.35.**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 370,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (с, 1 Н), 7,43 (д, *J*=8,4 Гц, 2 Н), 7,40 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,36 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,06 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 6,68 (т, *J*=6,1 Гц, 1 Н), 4,32 (д, *J*=6,0 Гц, 2 Н), 4,18 (с, 2 Н), 3,36 (дд, *J*=10,4, 5,4 Гц, 1 Н), 3,12 (д, *J*=10,6 Гц, 1 Н), 1,93-1,81 (м, 2 Н), 1,08 (тд, *J*=8,0, 4,2 Гц, 1 Н), 0,47 (к, *J*=3,9 Гц, 1 Н).
489	**4-(4-аминофенокси)-N-метилпиколинамид**	4-метоксибензил изоцианат	 **4-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)фенокси)-N-метилпиколинамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 407,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,77 (к, *J*=4,6 Гц, 1 Н), 8,68 (с, 1 Н), 8,49 (д, *J*=5,6 Гц, 1 Н), 7,52 (д, *J*=8,9 Гц, 2 Н), 7,36 (д, *J*=2,6 Гц, 1 Н), 7,24 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 7,14-7,07 (м, 3 Н), 6,90 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 6,58 (т, *J*=5,9 Гц, 1 Н), 4,24 (д, *J*=5,8 Гц, 2 Н), 3,74 (с, 3 Н), 2,78 (д, *J*=4,8 Гц, 3 Н).
490	**4-(пиридин-3-илметокси)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(пиридин-3-илметокси)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 368,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400

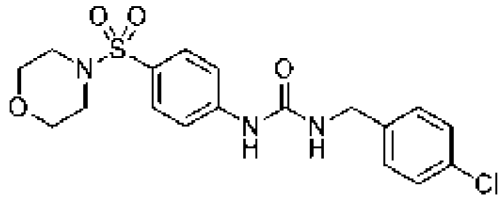
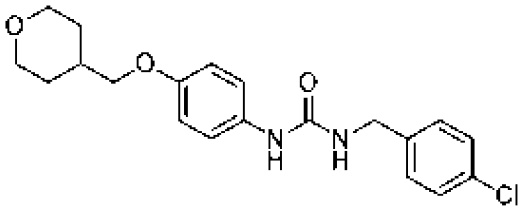
			МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (д, *J*=2,1 Гц, 1 Н), 8,54 (дд, *J*=4,8, 1,7 Гц, 1 Н), 8,43 (с, 1 Н), 7,85 (дт, *J*=7,8, 2,0 Гц, 1 Н), 7,44-7,36 (м, 3 Н), 7,34-7,28 (м, 4 Н), 6,92 (д, *J*=9,0 Гц, 2 Н), 6,57 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 5,09 (с, 2 Н), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н).
488	**4-(пиридин-4-илметокси)анилин**	4-метоксибензил изоцианат	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-(пиридин-4-илметокси)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 368,10 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (д, *J*=6,0 Гц, 2 Н), 8,34 (с, 1 Н), 7,42 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 7,30 (д, *J*=8,9 Гц, 2 Н), 7,22 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 6,90 (д, *J*=5,6 Гц, 2 Н), 6,88 (д, *J*=5,1 Гц, 2 Н), 6,44 (т, *J*=5,9 Гц, 1 Н), 5,12 (с, 2 Н), 4,20 (д, *J*=5,8 Гц, 2 Н), 3,73 (с, 3 Н).
495	**4-(2-метилоксазол-5-ил)анилин**	4-метоксибензил изоцианат	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-(2-метилоксазол-5-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 338,10 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,69 (с, 1 Н), 7,52 (д, *J*=8,8 Гц, 2 Н), 7,48 (д, *J*=8,8 Гц, 2 Н), 7,34 (с, 1 Н), 7,23 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 6,90 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 6,59 (т, *J*=5,9 Гц, 1 Н), 4,23 (д, *J*=5,8 Гц, 2 Н), 3,73 (с, 3 Н), 2,45 (с, 3 Н).

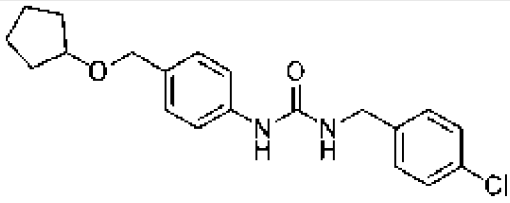
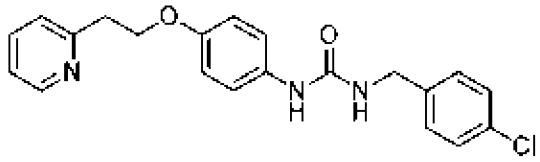
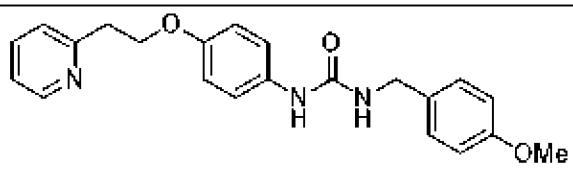
496	**4-((изопропилсульфонил)метил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((изопропилсульфонил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 381,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,70 (с, 1 Н), 7,44-7,36 (м, 4 Н), 7,32 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,25 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 6,69 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,34 (с, 2 Н), 4,29 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 3,12 (гепт., *J*=6,6 Гц, 1 Н), 1,25 (д, *J*=6,8 Гц, 6 Н).
497	**4-((изопропилсульфонил)метил)анилин**	4-метоксибензил изоцианат	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-((изопропилсульфонил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 377,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1 Н), 7,41 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 7,25 (д, *J*=6,1 Гц, 2 Н), 7,22 (д, *J*=6,1 Гц, 2 Н), 6,89 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 6,56 (т, *J*=5,8 Гц, 1 Н), 4,34 (с, 2 Н), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2 Н), 3,73 (с, 3 Н), 3,12 (гепт., *J*=7,1 Гц, 1 Н), 1,25 (д, *J*=6,8 Гц, 6 Н).
498	**4-амино-N-(1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)бензолсульфонамид**	4-хлорбензилизоцианат	 **4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)-N-(1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)бензолсульфонамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 482,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,95 (с, 1 Н), 7,73 (с, 2 Н), 7,57-7,50 (м, 3 Н), 7,50-7,37 (м, 6 Н), 7,36-7,22 (м, 4 Н), 6,78 (с, 1 Н), 5,63 (с, 1 Н), 4,29

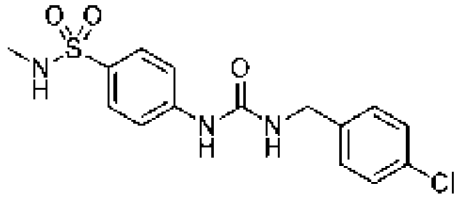
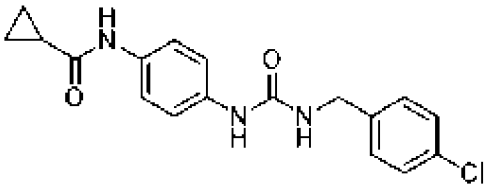
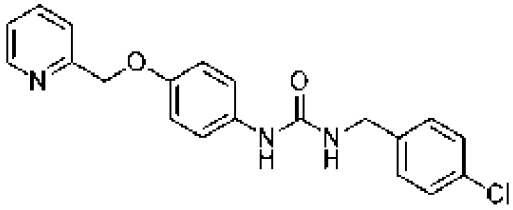
			(д, *J*=6,0 Гц, 2 Н).
499	**4-(пиридин-4-илметил)анилин**	4-метоксибензил изоцианат	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-(пиридин-4-илметил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 348,10 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48-8,39 (м, 3 Н), 7,33 (д, *J*=8,4 Гц, 2 Н), 7,25-7,17 (м, 4 Н), 7,10 (д, *J*=8,2 Гц, 2 Н), 6,89 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 6,47 (т, *J*=5,9 Гц, 1 Н), 4,20 (д, *J*=5,8 Гц, 2 Н), 3,87 (с, 2 Н), 3,73 (с, 3 Н).
502	**4-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)сульфонил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 409,00 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,27 (с, 1 Н), 7,73 (д, *J*=8,9 Гц, 2 Н), 7,63 (д, *J*=8,9 Гц, 2 Н), 7,40 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,33 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 6,99 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,30 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 4,03 (п, *J*=6,4 Гц, 1 Н), 3,62 (тд, *J*=7,7, 6,4 Гц, 1 Н), 3,53 (тд, *J*=7,9, 6,1 Гц, 1 Н), 3,43 (дд, *J*=6,1, 4,4 Гц, 2 Н), 1,93 (дддд, *J*=12,1, 8,5, 6,7, 5,4 Гц, 1 Н), 1,85-1,67 (м, 2 Н), 1,54 (ддт, *J*=12,1, 8,5, 6,8 Гц, 1 Н).
503	**4-(пиридин-3-ил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(пиридин-3-ил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.)

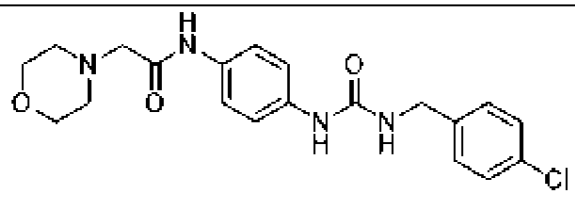
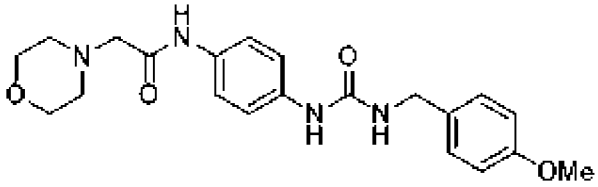
			m/z: 338,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,86 (д, *J*=2,3 Гц, 1 Н), 8,78 (с, 1 Н), 8,51 (дд, *J*=4,7, 1,6 Гц, 1 Н), 8,02 (дт, *J*=8,0, 2,0 Гц, 1 Н), 7,63 (д, *J*=8,7 Гц, 2 Н), 7,54 (д, *J*=8,7 Гц, 2 Н), 7,44 (дд, *J*=7,9, 4,7 Гц, 1 Н), 7,40 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,34 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 6,73 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,31 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н).
504	**4-(пиридин-3-ил)анилин**	4-метоксибензил изоцианат	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-(пиридин-3-ил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 334,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,86 (д, *J*=2,3 Гц, 1 Н), 8,68 (с, 1 Н), 8,50 (дд, *J*=4,8, 1,6 Гц, 1 Н), 8,02 (дт, *J*=7,9, 1,9 Гц, 1 Н), 7,62 (д, *J*=8,7 Гц, 2 Н), 7,54 (д, *J*=8,7 Гц, 2 Н), 7,44 (дд, *J*=8,0, 4,7 Гц, 1 Н), 7,25 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 6,91 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 6,59 (т, *J*=5,9 Гц, 1 Н), 4,24 (д, *J*=5,8 Гц, 2 Н), 3,74 (с, 3 Н).
505	**4-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)сульфонил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)сульфонил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 409,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,22 (с, 1 Н), 7,75 (д, *J*=8,9 Гц, 2 Н), 7,65 (д, *J*=8,9 Гц, 2 Н), 7,40 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,33 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 6,90 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,31 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 4,10 (к, *J*=5,3 Гц, 1 Н), 3,75 (дд, *J*=8,5, 7,3 Гц,

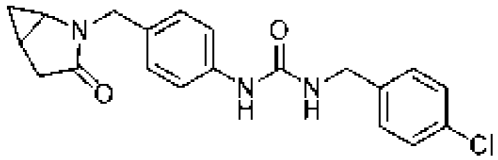
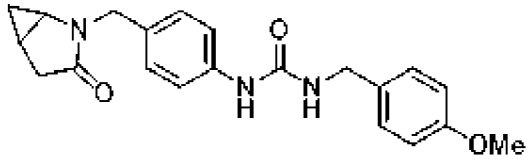
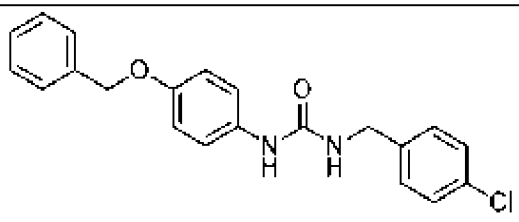
			1 H), 3,67 (тд, *J*=8,2, 4,9 Гц, 1 H), 3,57 (к, *J*=7,5 Гц, 1 H), 3,43-3,27 (м, 2 H), 2,37 (дт, *J*=14,8, 7,4 Гц, 1 H), 1,96 (дтд, *J*=12,5, 7,6, 4,9 Гц, 1 H), 1,56 (дк, *J*=12,3, 7,8 Гц, 1 H).
506	**2-(4-аминофенокси)-1-морфолиноэтан-1-он**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-морфолино-2-оксоэтокси)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 404,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,40 (с, 1 H), 7,39 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,31 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H), 7,28 (д, *J*=9,0 Гц, 2 H), 6,82 (д, *J*=9,0 Гц, 2 H), 6,55 (т, *J*=6,1 Гц, 1 H), 4,73 (с, 2 H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H), 3,58 (дт, *J*=14,7, 4,6 Гц, 4 H), 3,45 (п, *J*=4,7 Гц, 4 H).
507	**4-(оксетан-3-ил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(оксетан-3-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 317,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1 H), 7,39 (д, *J*=8,3 Гц, 4 H), 7,32 (д, *J*=8,2 Гц, 2 H), 7,26 (д, *J*=8,3 Гц, 2 H), 6,63 (т, *J*=6,0 Гц, 1 H), 4,90 (дд, *J*=8,4, 5,8 Гц, 2 H), 4,57 (т, *J*=6,3 Гц, 2 H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H), 4,16 (п, *J*=7,7 Гц, 1 H).
508	**4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-

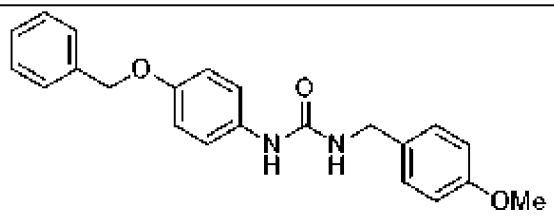
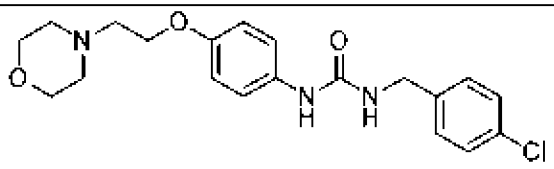
			ИЭР (POS.) m/z: 341,05 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1 Н), 8,00 (с, 1 Н), 7,75 (с, 1 Н), 7,45-7,35 (м, 6 Н), 7,33 (д, *J*=8,3 Гц, 2 Н), 6,64 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,29 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 3,84 (с, 3 Н).
514	**4-(морфолиносульфонил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(морфолиносульфонил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 410,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,23 (с, 1 Н), 7,66 (д, *J*=8,9 Гц, 2 Н), 7,59 (д, *J*=8,9 Гц, 2 Н), 7,40 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,33 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 6,91 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,31 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 3,62 (т, *J*=4,7 Гц, 4 Н), 2,81 (дд, *J*=5,7, 3,6 Гц, 4 Н).
515	**4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 375,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,38 (с, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,4 Гц, 2 Н), 7,31 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,28 (д, *J*=9,0 Гц, 2 Н), 6,81 (д, *J*=9,0 Гц, 2 Н), 6,54 (т, *J*=6,1 Гц, 1 Н), 4,26 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 3,87 (ддд, *J*=11,5, 4,5, 1,8 Гц, 2 Н), 3,76 (д, *J*=6,5 Гц, 2 Н), 3,32 (тд, *J*=11,7, 2,1 Гц, 2 Н), 1,95 (дтд, *J*=14,1, 7,6, 6,7, 3,3 Гц, 1 Н), 1,66 (ддд, *J*=12,8, 4,0, 1,9 Гц, 2 Н), 1,30 (кд, *J*=12,2, 4,5 Гц, 2 Н).

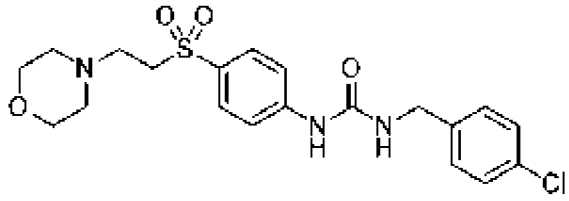
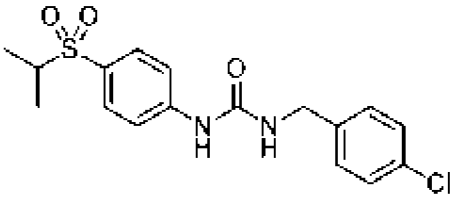
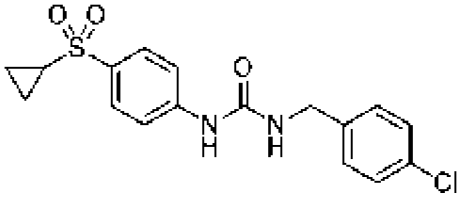
516	**4-((циклопентилоксси)метил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((циклопентилокси)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 359,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,36 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,32 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,16 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 6,63 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,31 (с, 2 Н), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 3,93 (тт, *J*=6,1, 3,3 Гц, 1 Н), 1,76-1,55 (м, 6 Н), 1,55-1,39 (м, 2 Н).
517	**4-(2-(пиридин-2-ил)этокси)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-(пиридин-2-ил)этокси)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 382,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (дт, *J*=4,8, 1,4 Гц, 1 Н), 8,37 (с, 1 Н), 7,73 (тд, *J*=7,6, 1,9 Гц, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,4 Гц, 2 Н), 7,36 (д, *J*=7,7 Гц, 1 Н), 7,31 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,27 (д, *J*=9,0 Гц, 2 Н), 7,26-7,21 (м, 1 Н), 6,81 (д, *J*=9,0 Гц, 2 Н), 6,54 (т, *J*=6,1 Гц, 1 Н), 4,28 (т, *J*=5,7 Гц, 2 Н), 4,26 (д, *J*=4,1 Гц, 2 Н), 3,15 (т, *J*=6,6 Гц, 2 Н).
518	**4-(2-(пиридин-2-ил)этокси)анилин**	4-метоксибензил изоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-(пиридин-2-ил)этокси)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 378,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (дт, *J*=4,7, 1,5 Гц, 1 Н), 8,29 (с, 1 Н), 7,73 (тд, *J*=7,7, 1,9 Гц, 1 Н),

			7,36 (д, *J*=7,8 Гц, 1 Н), 7,27 (д, *J*=9,0 Гц, 2 Н), 7,24 (дд, *J*=2,6, 1,0 Гц, 1 Н), 7,22 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 6,89 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 6,80 (д, *J*=9,0 Гц, 2 Н), 6,41 (т, *J*=5,9 Гц, 1 Н), 4,28 (т, *J*=6,7 Гц, 2 Н), 4,20 (д, *J*=5,8 Гц, 2 Н), 3,73 (с, 3 Н), 3,15 (т, *J*=6,6 Гц, 2 Н).
519	**4-амино-N-метилбензолсульфонамид**	4-хлорбензилизоцианат	 **4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)-N-метилбензолсульфонамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 354,00 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,09 (с, 1 Н), 7,63 (д, *J*=9,1 Гц, 2 Н), 7,59 (д, *J*=9,1 Гц, 2 Н), 7,40 (д, *J*=8,4 Гц, 2 Н), 7,33 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,22 (к, *J*=5,1 Гц, 1 Н), 6,85 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,30 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 2,37 (д, *J*=5,0 Гц, 3 Н).
520	**N-(4-аминофенил)циклопропанкарбоксамид**	4-хлорбензилизоцианат	 **N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)фенил)циклопропанкарбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 344,10 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,01 (с, 1 Н), 8,48 (с, 1 Н), 7,43 (д, *J*=8,9 Гц, 2 Н), 7,39 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,34-7,27 (м, 4 Н), 6,59 (т, *J*=6,1 Гц, 1 Н), 4,27 (д, *J*=6,0 Гц, 2 Н), 1,77-1,68 (м, 1 Н), 0,80-0,71 (м, 4 Н).
521	**4-(пиридин-2-илметокси)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(пиридин-2-**

			илметокси)фенил)мочевина. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 368,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (дт, *J*=4,8, 1,3 Гц, 1 H), 8,41 (с, 1 H), 7,83 (тд, *J*=7,7, 1,8 Гц, 1 H), 7,50 (д, *J*=7,8 Гц, 1 H), 7,39 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H), 7,36-7,27 (м, 5 H), 6,91 (д, *J*=9,0 Гц, 2 H), 6,56 (т, *J*=6,1 Гц, 1 H), 5,11 (с, 2 H), 4,27 (д, *J*=6,0 Гц, 2 H).
522	**N-(4-аминофенил)-2-морфолиноацетамид**	4-хлорбензилизоцианат	 **N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)фенил)-2-морфолиноацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 403,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,57 (с, 1 H), 8,53 (с, 1 H), 7,47 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 7,39 (д, *J*=8,2 Гц, 2 H), 7,36-7,28 (м, 4 H), 6,61 (т, *J*=6,0 Гц, 1 H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H), 3,72-3,56 (м, 4 H), 3,09 (с, 2 H), 2,58-2,42 (м, 4 H).
523	**N-(4-аминофенил)-2-морфолиноацетамид**	4-метоксибензил изоцианат	 **N-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)фенил)-2-морфолиноацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 399,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,57 (с, 1 H), 8,43 (с, 1 H), 7,47 (д, *J*=8,9 Гц, 2 H), 7,32 (д, *J*=8,9 Гц, 2 H), 7,22 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 6,89 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 6,47 (т, *J*=5,9 Гц, 1 H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2 H), 3,73 (с, 3 H), 3,64 (т, *J*=4,5 Гц, 4 H), 3,10 (с, 2 H), 2,58-2,43 (м, 4 H).

524	**Промежуточное соединение 13.36.**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-оксо-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 370,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1 H), 7,37-7,28 (м, 4 H), 7,26 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,07 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 6,58 (т, *J*=6,0 Гц, 1 H), 4,30-4,16 (м, 4 H), 2,89 (ддт, *J*=7,1, 5,3, 1,7 Гц, 1 H), 2,63 (дд, *J*=17,8, 7,3 Гц, 1 H), 2,17 (д, *J*=17,8 Гц, 1 H), 1,36 (кд, *J*=7,5, 4,6 Гц, 1 H), 0,66 (дт, *J*=8,3, 5,2 Гц, 1 H), 0,00 (тд, *J*=5,1, 2,2 Гц, 1 H).
525	**Промежуточное соединение 13.36.**	4-метоксибензилизоцианат	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-оксо-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 366,15 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1 H), 7,30 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,16 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 7,06 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 6,83 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 6,44 (т, *J*=5,9 Гц, 1 H), 4,22 (к, *J*=14,5 Гц, 2 H), 4,15 (д, *J*=5,8 Гц, 2 H), 3,66 (с, 3 H), 2,88 (ддт, *J*=6,9, 5,0, 1,7 Гц, 1 H), 2,63 (дд, *J*=17,8, 7,3 Гц, 1 H), 2,17 (д, *J*=17,8 Гц, 1 H), 1,35 (кд, *J*=7,7, 4,7 Гц, 1 H), 0,66 (дт, *J*=8,4, 5,2 Гц, 1 H), 0,00 (тд, *J*=5,1, 2,1 Гц, 1 H).
530	**4-(бензилокси)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	

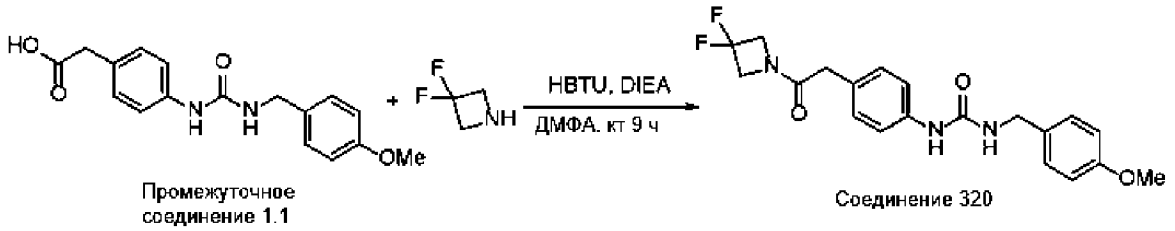
			1-(4-(бензилокси)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 367,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,39 (с, 1 Н), 7,43 (д, *J*=7,0 Гц, 2 Н), 7,41-7,35 (м, 4 Н), 7,35-7,26 (м, 5 Н), 6,89 (д, *J*=8,9 Гц, 2 Н), 6,55 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 5,03 (с, 2 Н), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н).
531	**4-(бензилокси)анилин**	4-метоксибензил изоцианат	 **1-(4-(бензилокси)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 363,15 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (с, 1 Н), 7,43 (д, *J*=6,7 Гц, 2 Н), 7,38 (т, *J*=7,4 Гц, 2 Н), 7,35-7,26 (м, 3 Н), 7,22 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 6,89 (д, *J*=8,2 Гц, 4 Н), 6,41 (т, *J*=5,9 Гц, 1 Н), 5,03 (с, 2 Н), 4,20 (д, *J*=5,8 Гц, 2 Н), 3,73 (с, 3 Н).
532	**4-(2-морфолиноэтокси)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 390,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,38 (с, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,4 Гц, 2 Н), 7,31 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,28 (д, *J*=9,0 Гц, 2 Н), 6,82 (д, *J*=9,0 Гц, 2 Н), 6,54 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,26 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 4,01 (т, *J*=5,8 Гц, 2 Н), 3,57 (т, *J*=4,6 Гц, 4 Н), 2,65 (т, *J*=5,8 Гц, 2 Н), 2,46 (т, *J*=4,6 Гц, 4 Н).

533	**4-((2-морфолиноэтил)сульфонил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-морфолиноэтил)сульфонил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 438,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,22 (с, 1 H), 7,74 (д, *J*=8,9 Гц, 2 H), 7,63 (д, *J*=8,9 Гц, 2 H), 7,40 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,33 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 6,93 (т, *J*=6,0 Гц, 1 H), 4,31 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H), 3,47-3,35 (м, 6 H), 2,54 (т, *J*=7,6 Гц, 2 H), 2,25 (т, *J*=4,5 Гц, 4 H).
534	**4-(изопропилсульфонил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(изопропилсульфонил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 367,00 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,26 (с, 1 H), 7,68 (д, *J*=9,1 Гц, 2 H), 7,65 (д, *J*=9,2 Гц, 2 H), 7,40 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,33 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 6,95 (т, *J*=6,0 Гц, 1 H), 4,31 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H), 3,29 (п, *J*=6,8 Гц, 1 H), 1,13 (д, *J*=6,8 Гц, 6 H).
535	**4-(циклопропилсульфонил)анилин**	4-хлорбензилизоцианат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 365,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,24 (с, 1 H), 7,72 (д, *J*=8,9 Гц, 2 H), 7,64 (д, *J*=8,9 Гц, 2 H), 7,40 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,33 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H),

			6,94 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,31 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 2,75 (тт, *J*=7,9, 4,8 Гц, 1 Н), 1,08-1,03 (м, 2Н), 1,02-0,95 (м, 2 Н).

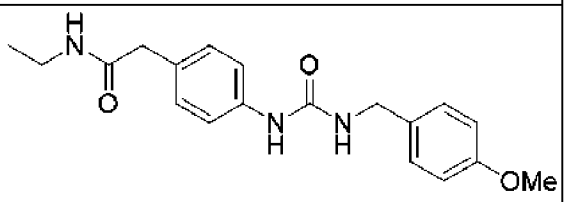
Пример 2

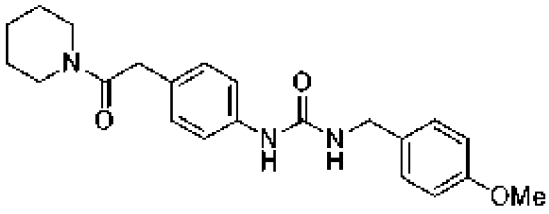
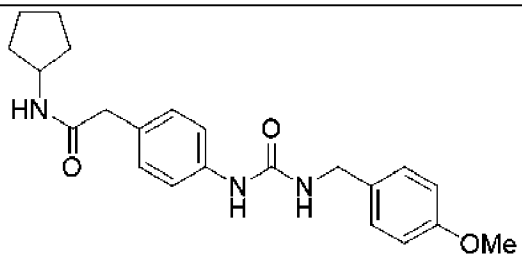
Синтез ({4-[2-(3,3-дифторазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамида (Соединение 320)

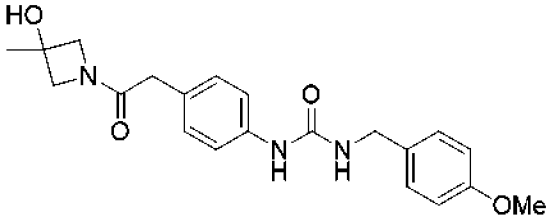
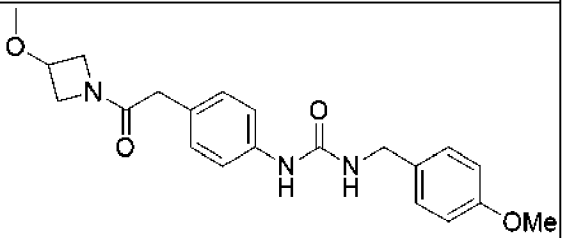


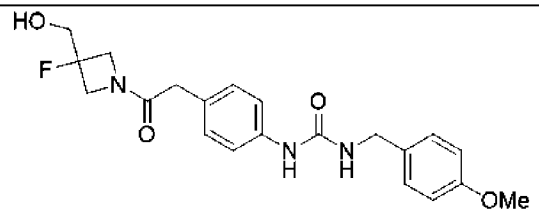
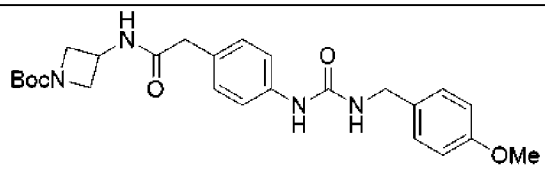
[331] К раствору промежуточного соединения 1.1 комнатной температуры (100 мг, 0,318 ммоль, 1,0 экв.), 3,3-дифторазетидина (59 мг, 0,636 ммоль, 2,0 экв.) и гексафторфосфата *O*-(бензотриазол-1-ил)-N, N,N′,N′-тетраметилурония (181 мг, 0,275 ммоль, 1,5 экв.) в диметилформамиде (6 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,006 мл, 0,03 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 9 часов. Полученную реакционную смесь разбавляли водой (0,5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 1 мл). Органическую фазу сушили до вязкого масла, которое очищали ВЭЖХ с обращенной фазой 10%-100% раствором ацетонитрила в воде, который пропускали в течение 30 минут в колонке Phenomonex Gemini 5u C18, получая соединение 320 (37,0 мг, 0,095 ммоль, выход 29,9%) в виде пены белого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 390,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (с, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,12-7,04 (м, 2H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,49 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,61 (т, J=12,5 Гц, 2H), 4,33-4,18 (м, 4H), 3,73 (с, 3H).

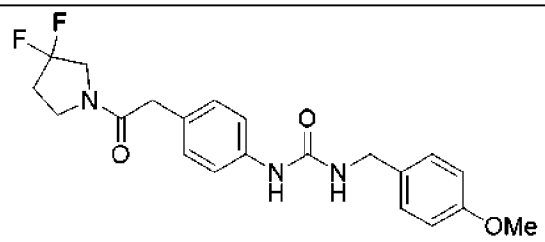
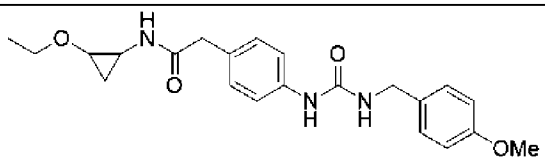
[332] Соединения в следующей таблице получали аналогично соединению 320 с использованием перечисленных промежуточных соединений и реагентов.

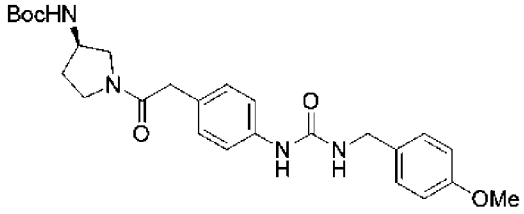
Пример №	**Промежуточное соединение**	**Амин**	**Структура, Наименование и Данные**
349	**1.1**	этиламин	 **Соединение 349: N-этил-2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}ами**

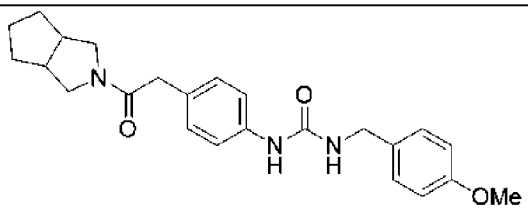
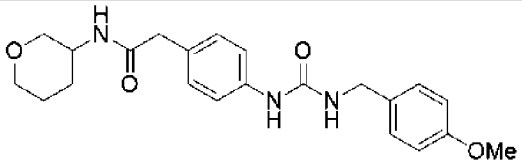
			но)фенил]ацетамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 342,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (с, 1H), 7,92 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 2H), 7,13-7,01 (м, 2H), 6,94-6,84 (м, 2H), 6,55 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,27 (с, 2H), 3,05 (кд, J=7,2, 5,4 Гц, 2H), 1,00 (т, J=7,2 Гц, 3H).
231	**1.1**	пиперидин	 **Соединение 231: N-[(4-метоксифенил)метил]{[4-(2-оксо-2-пиперидилэтил)фенил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 382,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,52 (с, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,11-7,04 (м, 2H), 6,93-6,83 (м, 2H), 6,57 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 3,44-3,38 (м, 4H), 1,52 (тд, J=6,9, 4,6 Гц, 2H), 1,38 (тк, J=7,7, 4,9, 4,2 Гц, 2H), 1,30 (тк, J=7,5, 5,0, 4,2 Гц, 2H).
272	**1.1**	циклопентанамин	 **Соединение 272: N-циклопентил-2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетамид**. ЖХ-МС-ИЭР

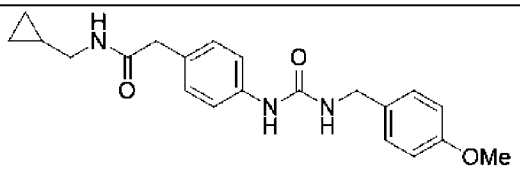
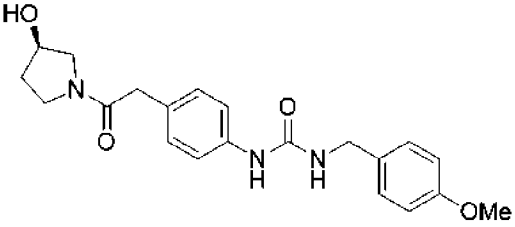
			(POS.) m/z: 382,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,48 (с, 1H), 7,93 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 2H), 7,11-7,03 (м, 2H), 6,92-6,86 (м, 2H), 6,55 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,95 (г, J=6,8 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,26 (с, 2H), 1,77 (дддд, J=13,9, 7,2, 5,4, 1,3 Гц, 2H), 1,66-1,54 (м, 2H), 1,57-1,40 (м, 2H), 1,40-1,26 (м, 2H).
347	**1.1**	3-метилазетидин-3-ол	 **Соединение 347: ({4-[2-(3-гидрокси-3-метилазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 384,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (с, 1H), 7,37-7,26 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,11-7,02 (м, 2H), 6,93-6,83 (м, 2H), 6,54 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,63 (с, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,02-3,87 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,70-3,60 (м, 2H),3,34-3,29 (м, 2H), 1,34 (с, 3H).
350	**1.1**	3-метоксиазетидин	 **Соединение 350: ({4-[2-(3-метоксиазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 384,1 (M+H)+.

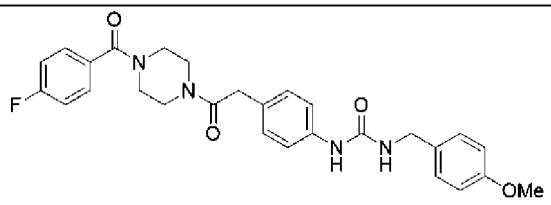
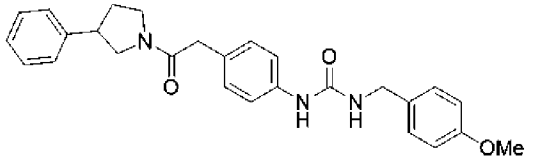
			1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (с, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,10-7,02 (м, 2H), 6,95-6,84 (м, 2H), 6,54 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,30 (ддд, J=9,3, 6,4, 1,3 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,17 (с, 1H), 4,05-3,89 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,62 (ддд, J=10,4, 3,9, 1,3 Гц, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,20 (с, 3H).
329	**1.1**	(3-фторазетидин-3-ил)метанол	 **Соединение 329: [(4-{2-[3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 402,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,57 (с, 1H), 7,38-7,27 (м, 2H), 7,26-7,17 (м, 2H), 7,13-7,02 (м, 2H), 6,94-6,84 (м, 2H), 6,61 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,34-4,10 (м, 4H), 3,97 (ддд, J=18,2, 11,1, 1,5 Гц, 1H), 3,84 (ддд, J=21,3, 11,1, 1,4 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,65 (д, J=21,0 Гц, 2H), 3,37 (с, 2H).
310	**1.1**	трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилат	 **Соединение 310: трет-бутил-3-{2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетиламино}азетидинкарбоксилат**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 369,1 (M-Boc+H)+. 1H ЯМР (400 МГц,

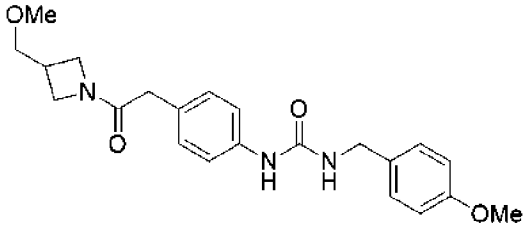
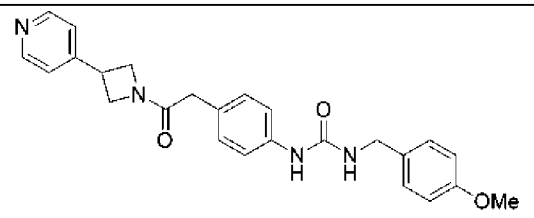
			ДМСО-d6) δ 8,62 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,38-7,26 (м, 2H), 7,26-7,15 (м, 2H), 7,14-7,03 (м, 2H), 6,94-6,83 (м, 2H), 6,51 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,37 (qt, J=7,6, 5,3 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,04 (т, J=8,2 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,65 (дд, J=8,7, 5,3 Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 1,38 (с, 9H).
258	**1.1**	3,3-дифторпирролидин	 **Соединение 258: ({4-[2-(3,3-дифторпирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 404,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (с, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,25-7,19 (м, 2H), 7,13-7,02 (м, 2H), 6,96-6,83 (м, 2H), 6,50 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,95 (т, J=13,1 Гц, 1H), 3,73 (с, 5H), 3,60-3,44 (м, 3H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,37 (дк, J=14,5, 7,1 Гц, 1H).
326	**1.1**	2-этоксициклопропан-1-амин (смесь диастереомеров 1:1,3)	 **Соединение 326: N-(2-этоксициклопропил)-2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 398,1 (M+H)+. **Диастереомер 1**: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,01

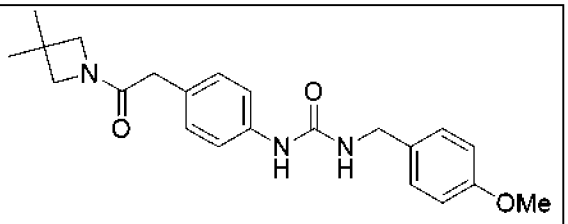
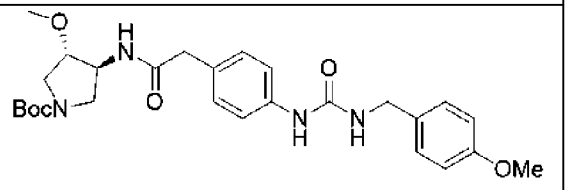
			(д, J=3,7 Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 2H), 7,13-7,01 (м, 2H), 6,96-6,83 (м, 2H), 6,48 (тд, J=5,8, 3,5 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,54-3,45 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,24 -3,21 (с, 2H), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,58-2,52 (м, 1H), 1,09 (т, J=7,0 Гц, 2H), 0,93-0,81 (м, 2H), 0,68 (тд, J=6,7, 4,9 Гц, 1H). **Диастереомер 2**: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,86 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 2H), 7,13-7,01 (м, 2H), 6,96-6,83 (м, 2H), 6,48 (тд, J=5,8, 3,5 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,62-3,54 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,24 -3,21 (с, 2H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,69-2,59 (м, 1H), 1,06 (т, J=7,0 Гц, 2H), 0,93-0,81 (м, 2H), 0,58 (тд, J=6,7, 4,9 Гц, 1H).
325	**1.1**	трет-бутил-(R)-пирролидин-3-илкарбамат	 **Соединение 325: {[4-(2-{(3R)-3-[(трет-бутокси)карбониламино]пирролидинил}-2-оксоэтил)фенил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 383,1 (M-Boc+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,15 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,10-7,02 (м, 2H), 6,93-6,84 (м, 2H), 6,49 (тд, J=5,9, 1,9 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,93 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,67-3,51 (м, 1H), 3,50-3,34 (м, 4H),

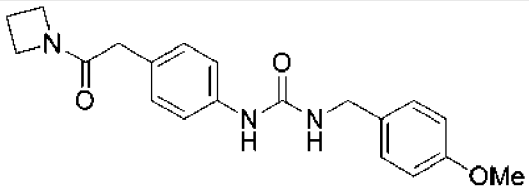
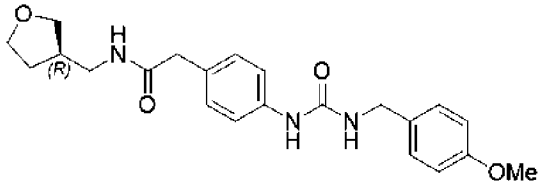
			3,26 (ддд, J=15,4, 9,0, 3,3 Гц, 1H), 1,94 (ддт, J=12,5, 7,9, 6,3 Гц, 1H), 1,85-1,64 (м, 1H), 1,39 (д, J=2,5 Гц, 9H).
224	**1.1**	октагидроциклопента[c]пиррол	 **Соединение 224: ({4-[2-(3-азабицикло[3.3.0]окт-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 408,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,44 (с, 1H), 7,33-7,27 (м, 2H), 7,27-7,17 (м, 2H), 7,12-7,02 (м, 2H), 6,94-6,84 (м, 2H), 6,49 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,64-3,58 (м, 1H), 3,54-3,43 (м, 3H), 3,23 (дд, J=10,8, 4,6 Гц, 1H), 3,11 (дд, J=12,2, 4,8 Гц, 1H), 2,65-2,52 (м, 2H), 1,83-1,24 (м, 6H).
252	**1.1**	тетрагидро-2H-пиран-3-амин	 **Соединение 252: N-(2H-3,4,5,6-тетрагидропиран-3-ил)-2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 398,1 (M+H)+. **Диастереомер 1**: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,44 (с, 1H), 7,95 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,37-7,26 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 2H), 7,14-7,03 (м, 2H), 6,95-6,82 (м, 2H), 6,50 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,65 (тдд, J=9,5, 4,5,

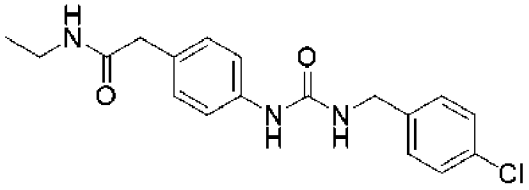
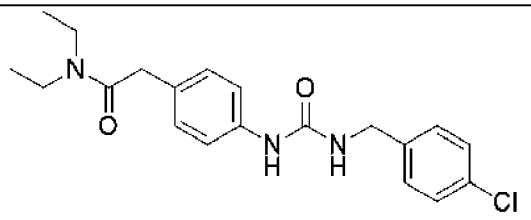
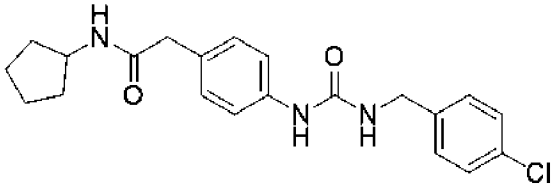
			2,7 Гц, 3H), 3,37-3,31 (м, 1H), 3,31 (с, 2H), 3,13-3,02 (м, 1H), 1,84-1,73 (м, 1H), 1,71-1,58 (м, 1H), 1,56-1,35 (м, 2H).
244	**1.1**	циклопропилметанамин	 **Соединение 244: N-(циклопропилметил)-2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 368,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,31 (с, 1H), 7,90 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,25-7,14 (м, 2H), 7,14-7,03 (м, 2H), 7,03-6,91 (м, 2H), 6,83-6,71 (м, 2H), 6,36 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,09 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,18 (с, 2H), 2,80 (дд, J=6,8, 5,5 Гц, 2H), 0,83-0,66 (м, 1H), 0,30-0,16 (м, 2H). 0,02-(-0,04)) (м, 2H).
346	**1.1**	(R)-пирролидин-3-ол	 **Соединение 346: ({4-[2-((3R)-3-гидроксипирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 384,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (с, 1H), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,22 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,11-7,03 (м, 2H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,51 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,99 (д, J=3,7 Гц, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,21 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,52 (м, 4H), 3,29-3,20 (м,

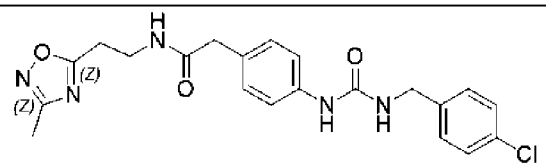
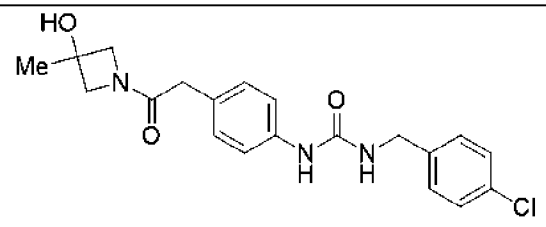
			2H), 1,77 (м, 2H).
202	**1.1**	(4-фторфенил)(пиперазин-1-ил)метанон	 **Соединение 202: {[4-(2-{4-[(4-фторфенил)карбонил]пиперазинил}-2-оксоэтил)фенил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 505,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (с, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,36-7,18 (м, 6H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,93-6,84 (м, 2H), 6,50 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,64 (с, 2H), 3,52 (шир. с, 8H).
241	**1.1**	3-фенилциклопентан-1-амин	 **Соединение 241: 2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(3-фенилциклопентил)ацетамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 458,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,44 (с, 1H), 8,12 (дд, J=7,3, 5,6 Гц, 1H), 7,36-7,13 (м, 9H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,94-6,84 (м, 2H), 6,49 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,30 (с, 2H), 3,01 (тт, J=10,8, 7,1 Гц, 1H), 2,30 (дт, J=13,6, 7,1 Гц, 1H), 2,10 (тд, J=10,6, 8,9, 4,4 Гц, 1H), 2,01-1,89 (м, 1H), 1,88-1,80 (м, 1H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,62-1,38 (м, 2H).

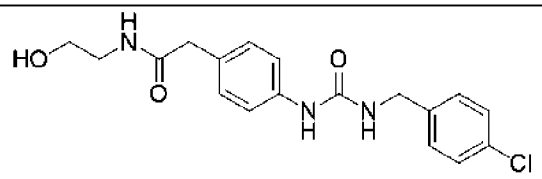
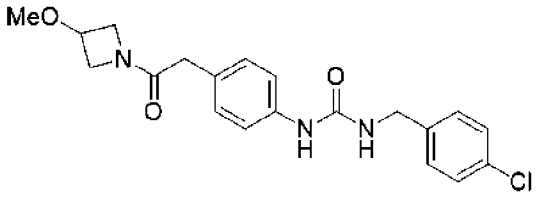
335	**1.1**	3-(метоксиметил)азетидин	 **Соединение 335: [(4-{2-[3-(метоксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 398,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (с, 1H), 7,35-7,27 (м, 2H), 7,25-7,18 (м, 2H), 7,09-7,00 (м, 2H), 6,95-6,83 (м, 2H), 6,54 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,16 (т, J=8,4 Гц, 1H), 3,90-3,81 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,57-3,50 (м, 1H), 3,44 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,30 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,82-2,69 (м, 1H).
286	**1.1**	4-(азетидин-3-ил)пиридин	 **Соединение 286: N-[(4-метоксифенил)метил]({4-[2-оксо-2-(3-(4-пиридил)азетидинил)этил]фенил}амино)карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 431,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,60-8,50 (м, 2H), 8,46 (с, 1H), 7,38-7,26 (м, 4H), 7,25-7,17 (м, 2H), 7,14-7,04 (м, 2H), 6,95-6,83 (м, 2H), 6,49 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,55 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,31-4,14 (м, 4H), 3,87 (к, J=6,0 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,38 (с, 2H).

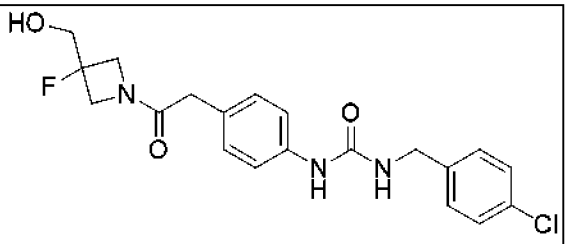
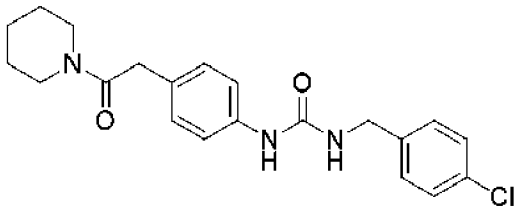
284	**1.1**	3,3-диметилазетидин	 **Соединение 284: ({4-[2-(3,3-диметилазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 382,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (с, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,26-7,17 (м, 2H), 7,11-7,01 (м, 2H), 6,95-6,82 (м, 2H), 6,51 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,47 (с, 2H), 3,31 (с, 2H), 1,20 (с, 6H).
308	**1.1**	трет-бутил-(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат	 **Соединение 308: трет-бутил-(3S,4S)-3-метокси-4-{2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетиламино}пирролидинкарбоксилат**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 413,0 (M-Boc+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,45 (с, 1H), 8,31 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,37-7,26 (м, 2H), 7,26-7,17 (м, 2H), 7,14-7,04 (м, 2H), 6,95-6,84 (м, 2H), 6,49 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,64 (д, J=3,4 Гц, 1H), 3,42 (ддд, J=16,4, 11,8, 5,3 Гц, 2H), 3,33 (с, 2H), 3,30-3,27 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,20-3,05 (м, 1H), 1,41 (д, J=4,2 Гц, 9H).

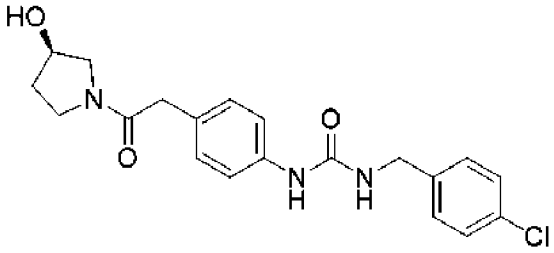
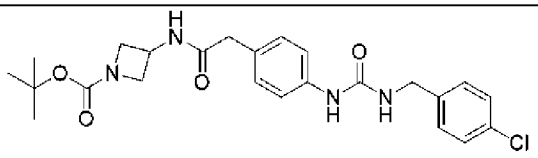
353	**1.1**	азетидин	 **Соединение 353: {[4-(2-азетидинил-2-оксоэтил)фенил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 354,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,53 (с, 1H), 7,37-7,27 (м, 2H), 7,25-7,15 (м, 2H), 7,11-7,00 (м, 2H), 6,96-6,81 (м, 2H), 6,57 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,17-4,06 (м, 2H), 3,82 (т, J=7,7 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,28 (с, 2H), 2,24-2,01 (м, 2H).
341	**1.1**	(R)-(тетрагидрофуран-3-ил)метанамин	 **Соединение 341: N-[((3R)оксолан-3-ил)метил]-2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 398,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,43 (с, 1H), 8,07 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,34-7,26 (м, 2H), 7,26-7,15 (м, 2H), 7,14-7,02 (м, 2H), 6,94-6,82 (м, 2H), 6,48 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,70-3,51 (м, 4H), 3,30 (с, 2H), 3,11-2,95 (м, 2H), 2,37-2,20 (м, 1H), 1,87 (дтд, J=12,3, 7,9, 5,6 Гц, 1H), 1,49 (дддд, J=12,5, 7,9, 6,7, 5,9 Гц, 1H).

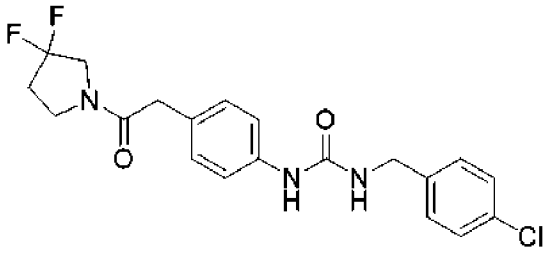
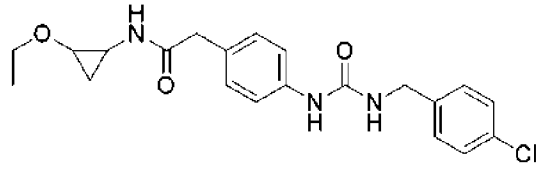
135	**1.2**	этиламин	 **Соединение 135: 2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино) фенил]-N-этилацетамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 346,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,84 (с, 1H), 7,92 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 4H), 7,13-7,02 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 4,27 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,27 (с, 2H), 3,05 (кд, J=7,2, 5,4 Гц, 2H), 1,00 (т, J=7,2 Гц, 3H).
71	**1.2**	диэтиламин	 **Соединение 71: 2-[4-({N-[(4-2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино) фенил]-N, N-диэтилацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 374,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,57 (с, 1H), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,36-7,27 (м, 4H), 7,13-7,01 (м, 2H), 6,66 (т, J=6,1 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,32-3,15 (м, 4H), 1,01 (дт, J=8,3, 7,0 Гц, 6H).
91	**1.2**	циклопентанамин	 **Соединение 91: 2-[4-({N-[(4-2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)**

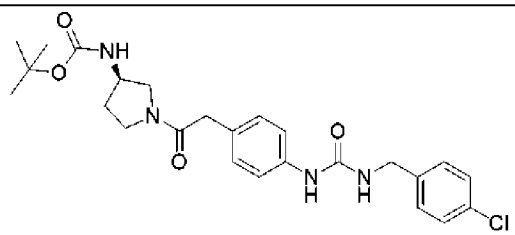
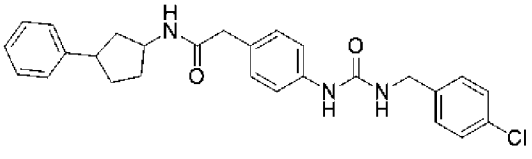
			фенил]-N-циклопентилацетамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 386,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,53 (с, 1H), 7,93 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,35-7,23 (м, 4H), 7,16-7,03 (м, 2H), 6,63 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,95 (г, J=6,9 Гц, 1H), 3,31 (с, 2H), 1,77 (дтдд, J=12,6, 7,1, 5,4, 1,5 Гц, 2H), 1,68-1,53 (м, 2H), 1,53-1,40 (м, 2H), 1,35 (дддд, J=14,9, 12,2, 6,1, 1,7 Гц, 2H).
138	**1.2**	2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этанамин	 **Соединение 138: 2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино) фенил]-N-[2-(3-метил(1,2,4-оксадиазол-5-ил))этил]ацетамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 428,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,56 (с, 1H), 8,16 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 4H), 7,12-7,00 (м, 2H), 6,64 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,50-3,38 (м, 2H), 3,28 (с, 2H), 3,02 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H).
64	**1.2**	3-метилазетидин-3-ол	 **Соединение 64: N-[(4-хлорфенил)метил]({4-[2-(3-гидрокси-3-метилазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 388,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,74 (с,

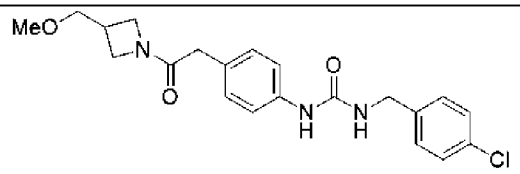
			1H), 7,43-7,24 (м, 6H), 7,12-7,00 (м, 2H), 6,85 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,27 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,02-3,90 (м, 2H), 3,74-3,59 (м, 2H), 3,33 (д, J=4,1 Гц, 2H), 1,34 (с, 3H).
144	**1.2**	этаноламин	 **Соединение 144. 2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 362,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,56 (с, 1H), 7,95 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 4H), 7,15-7,05 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,30-4,20 (м, 2H), 3,39 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 3,10 (к, J=5,8 Гц, 2H).
119	**1.2**	3-метоксиазетидин	 **Соединение 119. N-[(4-хлорфенил)метил]({4-[2-(3-метоксиазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 388,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,56 (с, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,35-7,26 (м, 4H), 7,13-7,00 (м, 2H), 6,64 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,33-4,22 (м, 3H), 4,17 (тт, J=6,4, 3,9 Гц, 1H), 4,04-3,87 (м, 2H), 3,62 (ддд, J=10,4, 3,9, 1,3 Гц, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,20 (с, 3H).

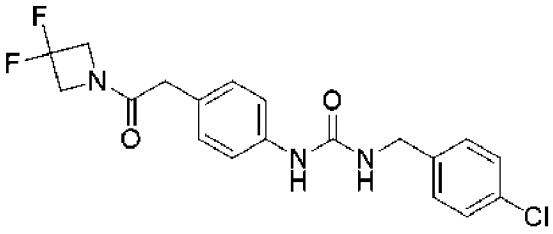
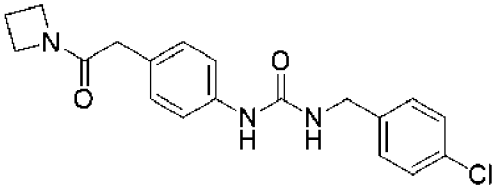
105	**1.2**	(3-фторазетидин-3-ил)метанол	 **Соединение 105. N-[(4-хлорфенил)метил][(4-{2-[3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 406,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,61 (с, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,35-7,26 (м, 4H), 7,12-7,03 (м, 2H), 6,69 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,34-4,25 (м, 3H), 4,25-4,11 (м, 1H), 3,97 (ддд, J=18,2, 11,1, 1,5 Гц, 1H), 3,84 (ддд, J=21,2, 11,1, 1,4 Гц, 1H), 3,65 (д, J=21,0 Гц, 2H), 3,38 (с, 2H).
49	**1.2**	Пиперидин	 **Соединение 49. N-[(4-хлорфенил)метил]{[4-(2-оксо-2-пиперидилэтил)фенил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 386,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,58 (с, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,36-7,26 (м, 4H), 7,12-6,99 (м, 2H), 6,65 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,40 (дт, J=10,7, 5,4 Гц, 4H), 1,52 (тд, J=7,5, 7,0, 4,6 Гц, 2H), 1,38 (тк, J=8,0, 5,1, 4,2 Гц, 2H), 1,30 (тк, J=7,6, 4,9, 4,2 Гц, 2H).

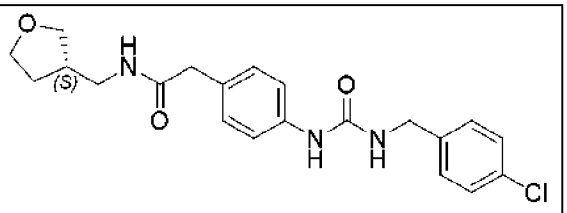
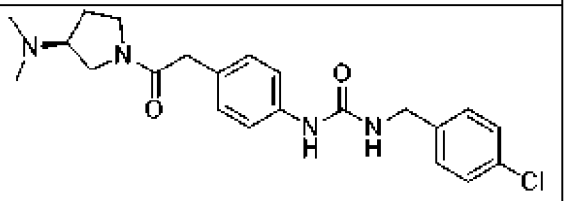
113	**1.2**	(R)-пирролидин-3-ол	 **Соединение 113. ({4-[2-((3R)-3-гидроксипирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 388,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,55 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 4H), 7,08 (дд, J=8,4, 1,5 Гц, 2H), 6,69-6,56 (м, 1H), 4,94 (дд, J=40,2, 3,5 Гц, 1H), 4,28 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,22 (тт, J=4,5, 2,4 Гц, 1H), 3,59-3,45 (м, 3H), 3,40 (ддд, J=12,1, 8,5, 3,8 Гц, 1H), 3,34-3,24 (м, 2H), 2,00-1,61 (м, 2H).
131	**1.2**	трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилат	 **Соединение 131. трет-бутил 3-{2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетиламино}азетидинкарбоксилат**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 373,0 (M-Boc+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,66-8,56 (м, 2H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 4H), 7,14-7,03 (м, 2H), 6,67 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,37 (дтд, J=12,9, 7,5, 5,3 Гц, 1H), 4,28 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,04 (т, J=8,3 Гц, 2H), 3,65 (дд, J=8,7, 5,4 Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 1,38 (с, 9H).

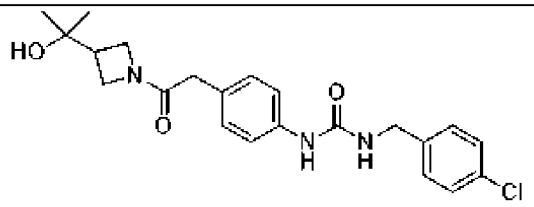
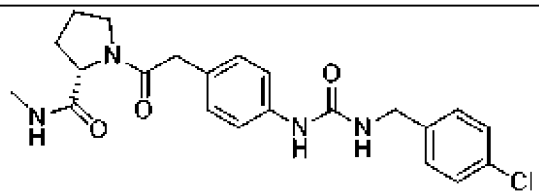
65	**1.2**	3,3-дифторпирролидин	 **Соединение 65. ({4-[2-(3,3-дифторпирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 408,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,62 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,35-7,27 (м, 4H), 7,13-7,00 (м, 2H), 6,68 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,95 (т, J=13,1 Гц, 1H), 3,77-3,64 (м, 2H), 3,57 (с, 1H), 3,55-3,47 (м, 2H), 2,48-2,41 (м, 1H), 2,37 (дк, J=14,5, 7,1 Гц, 1H).
107	**1.2**	2-этоксициклопропан-1-амин (смесь диастереомеров 1:1)	 **Соединение 107. 2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(2-этоксициклопропил)ацетамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 402,0 (M+H)+. **Диастереомер 1**: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,57 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,03-7,98 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 4H), 7,13-7,03 (м, 2H), 6,64 (тд, J=6,0, 3,4 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,45-3,31 (м, 2H), 3,24 (с, 2H), 3,10 (ддд, J=7,0, 3,7, 1,7 Гц, 1H), 2,55 (дтт, J=7,2, 3,4, 1,8 Гц, 1H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,94-0,85 (м, 1H), 0,68 (тд, J=6,7, 4,9

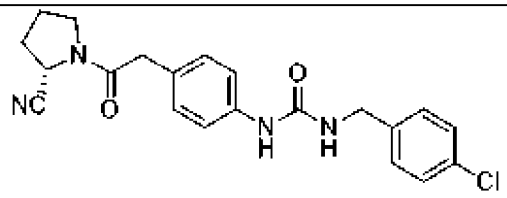
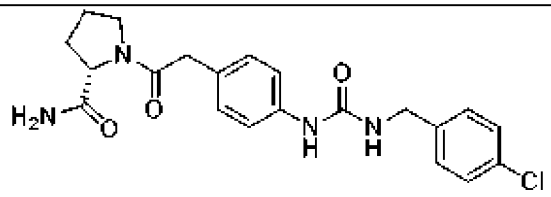
			Гц,1H). **Диастереомер 2**: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,57 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,88-7,83 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 4H), 7,13-7,03 (м, 2H), 6,64 (тд, J=6,0, 3,4 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,62-3,51 (м, 2H), 3,24 (с, 2H), 3,16 (ддд, J=6,9, 5,2, 4,0 Гц, 1H), 2,65 (дк, J=8,6, 5,3, 4,7 Гц, 1H), 1,02 (т, J=7,0 Гц, 3H) 0,90-0,83 (м, 1H), 0,57 (ддд, J=6,7, 5,5, 3,9 Гц, 1H).
111	**1.2**	трет-бутил-(R)-пирролидин-3-илкарбамат	 **Соединение 111 {[4-(2-{(3R)-3-[(трет-бутокси)карбониламино]пирролидинил}-2-оксоэтил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 387,0 (M-Boc+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,57 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,32 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 4H), 7,20-7,09 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 2H), 6,65 (тд, J=6,1, 1,9 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,98 (дд, J=30,4, 6,6 Гц, 1H), 3,67-3,53 (м, 1H), 3,52-3,46 (м, 2H), 3,46-3,26 (м, 2H), 3,25-3,07 (м, 1H), 2,11-1,86 (м, 1H), 1,83-1,63 (м, 1H), 1,38 (д, J=3,0 Гц, 9H).
99	**1.2**	3-фенилциклопентан-1-амин (смесь диастереомеров 1:1)	 **Соединение 99. 2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам**

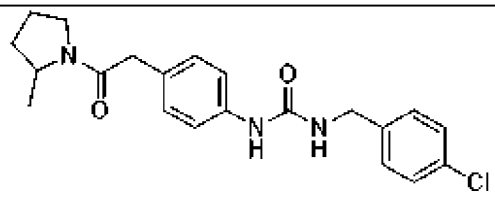
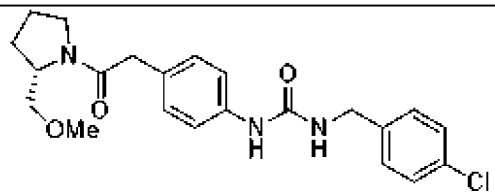
			ино)фенил]-N-(3-фенилциклопентил)ацетамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 462,0 (M+H)+. **Диастереомер 1**: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,53 (с, 1H), 8,12 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,34-7,20 (м, 8H), 7,20-7,07 (м, 3H), 6,62 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,17 (дк, J=29,4, 7,1, 6,6 Гц, 1H), 3,30 (с, 2H), 3,01 (тт, J=10,7, 7,1 Гц, 1H), 2,10 (г, J=6,0 Гц, 1H), 2,01-1,88 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,62-1,37 (м, 2H). **Диастереомер 2**: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,53 (с, 1H), 8,12 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,34-7,20 (м, 8H), 7,20-7,07 (м, 3H), 6,62 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,21 (дк, J=29,4, 7,1, 6,6 Гц, 1H), 3,30 (с, 2H), 3,21 (тт, J=10,7, 7,1 Гц, 1H), 2,30 (дт, J=13,6, 7,1 Гц, 1H), 2,01-1,88 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,62-1,37 (м, 2H).
100	**1.2**	3-(метоксиметил)азетидин	 **Соединение 100. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{2-[3-(метоксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил)карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 402,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,54 (с, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,35-7,26 (м, 4H), 7,11-7,01 (м, 2H), 6,62 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,16 (т, J=8,4 Гц,

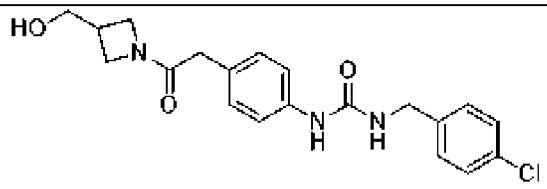
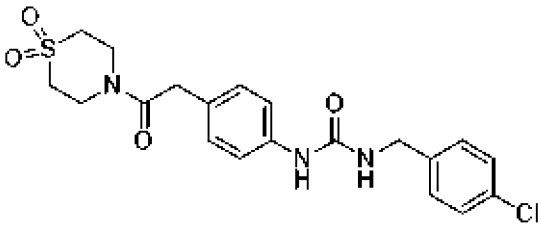
			1H), 3,89-3,78 (м, 2H), 3,53 (дд, J=9,5, 5,5 Гц, 1H), 3,44 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,30 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,76 (с, 1H).
93	**1.2**	3,3-дифторазетидин	 **Соединение 93. N-{4-[2-(3,3-дифторазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 394,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,57 (с, 1H), 7,53-7,35 (м, 2H), 7,35-7,27 (м, 4H), 7,15-7,02 (м, 2H), 6,64 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,61 (т, J=12,5 Гц, 2H), 4,36-4,15 (м, 4H), 3,44 (с, 2H).
132	**1.2**	азетидин	 **Соединение 132. N-[4-(2-азетидинил-2-оксоэтил)фенил]{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 358,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,54 (с, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 4H), 7,12-7,01 (м, 2H), 6,62 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,18-4,07 (м, 2H), 3,82 (т, J=7,7 Гц, 2H), 3,29 (с, 2H), 2,22-2,01 (м, 2H).

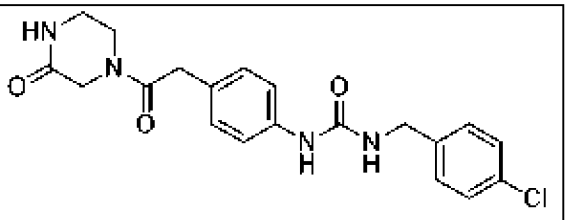
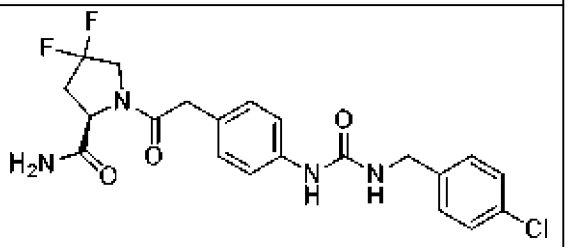
124	**1.2**	(S)-(тетрагидрофуран-3-ил)метанамин	 **Соединение 124. N-[((3S)оксолан-3-ил)метил]-2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]ацетамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 402,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,55 (с, 1H), 8,07 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 4H), 7,10 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,64 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,76-3,53 (м, 4H), 3,30 (с, 2H), 3,11-2,95 (м, 2H), 2,36-2,14 (м, 1H), 1,87 (дтд, J=12,4, 8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,49 (ддт, J=12,4, 7,8, 6,3 Гц, 1H).
130	**1.2**	(S)-N, N-диметилпирролидин-3-амин	 **Соединение 130. N-(4-{2-[(3S)-3-(диметиламино)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксами д.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 415,1 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 7,38 (с, 4H), 7,32 (д, *J*=8,2 Гц, 4H), 7,22-6,33 (м, 3H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,98-3,37 (м, 5H), 3,19 (тд, *J*=11,3, 10,6, 6,6 Гц, 1H), 2,29 (д, *J*=35,1 Гц, 5H), 1,72 (д, *J*=59,0 Гц, 1H), 1,22 (дт, *J*=34,1, 6,6 Гц, 1H).

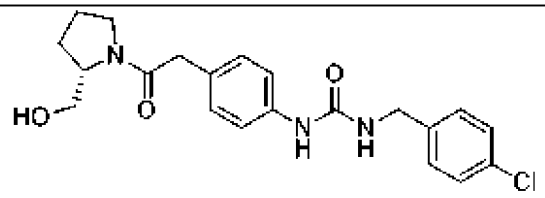
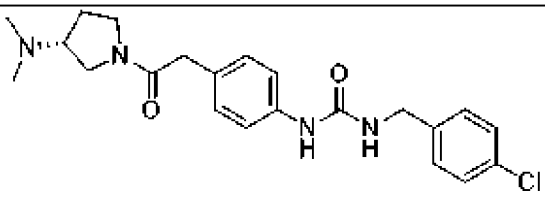
75	**1.2**	2-(азетидин-3-ил)пропан-2-ол	 **Соединение 75. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{2-[3-(1-гидрокси-изопропил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 416,1 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d_2) δ 7,27 (м, 4H), 7,15 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,02 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,56 (п, *J*=7,5 Гц, 1H), 1,13 (с, 6H).
128	**1.2**	(S)-N-метилпирролидин-2-карбоксамид	 **Соединение 128. N-(4-{2-[(2S)-2-(N-метилкарбамоил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 429,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6, соотношение ротамеров 3:1) δ 8,53 (с, 4H), 8,02 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,73 (д, *J*=5,0 Гц, 3H), 7,64-7,22 (м, 23H), 7,13-7,06 (м, 6H), 6,97 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 3H), 4,54-4,13 (м, 11H), 3,78-3,35 (м, 13H), 3,27-2,95 (м, 1H), 2,72 (д, *J*=5,6 Гц, 3H), 2,60 (д, *J*=5,6 Гц, 9H), 2,20-2,05 (м, 2H), 2,03-1,73 (м, 17H) .

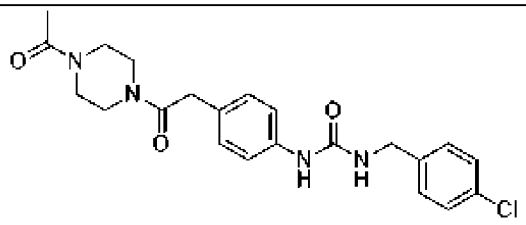
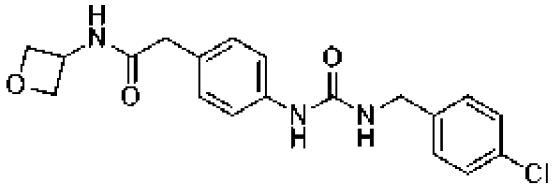
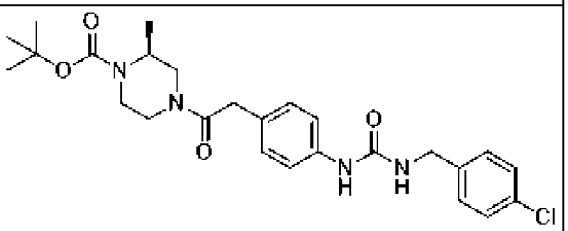
38	**1.2**	(S)-пирролидин-2-карбонитрил	 **Соединение 38. N-{4-[2-((2S)-2-цианопирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 397,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,37-7,28 (м, 4H), 7,09 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,65 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,74 (дд, *J*=7,5, 3,6 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,62 (дд, *J*=13,8, 5,8 Гц, 3H), 3,48 (к, *J*=8,5 Гц, 1H), 2,14 (дд, *J*=11,7, 5,2 Гц, 2H), 2,00 (к, *J*=9,6, 8,2 Гц, 2H).
117	**1.2**	(S)-пирролидин-2-карбоксамид	 **Соединение 117. (2S)-1-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}пирролидин-2-карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 415,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6, соотношение ротамеров 2:1) δ 8,56 (с, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,2 Гц, 3H), 7,32 (дд, *J*=8,5, 2,1 Гц, 5H), 7,26 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,09 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,03 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,88 (с, 2H), 6,65 (т, *J*=6,1 Гц, 2H), 4,35 (дд, *J*=8,6, 2,8 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 3H), 4,20 (дд, *J*=8,7, 2,9 Гц, 1H), 4,11 (к, *J*=5,2 Гц, 1H), 3,69-3,53 (м, 4H), 3,51-3,41 (м, 2H),

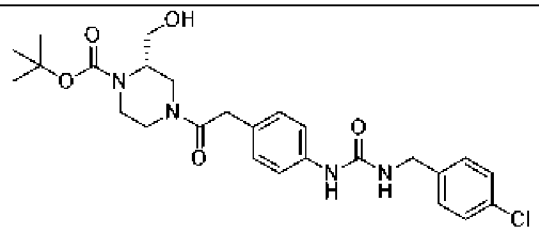
			3,18 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 3,13 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 2,23-2,09 (м, 1H), 2,08-1,66 (м, 7H).
12	**1.2**	2-метилпирролидин	 **Соединение 12. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[2-(2-метилпирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 386,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,35-7,24 (м, 4H), 7,08 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,01 (тд, *J*=6,5, 2,5 Гц, 1H), 3,65-3,46 (м, 2H), 1,98-1,84 (м, 3H), 1,49 (дк, *J*=8,1, 4,5, 3,6 Гц, 1H), 1,10 (д, *J*=6,4 Гц, 3H).
13	**1.2**	(S)-2-(метоксиметил)пирролидин	 **Соединение 13. N-(4-{2-[(2S)-2-(метоксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 416,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,3 Гц, 4H), 7,07 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,64 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,14-4,03 (м, 1H), 3,60-3,47 (м, 2H), 3,47-3,37 (м, 4H), 3,23 (с, 3H), 1,99-1,68 (м, 4H).

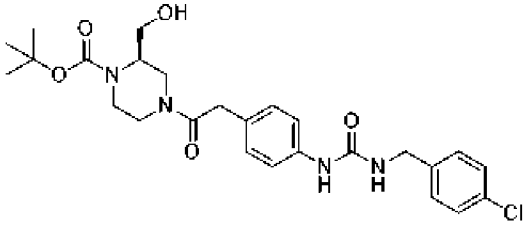
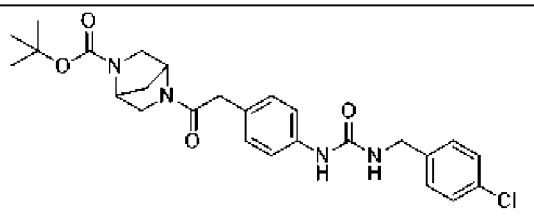
92	**1.2**	азетидин-3-илметанол	 **Соединение 92. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{2-[3-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 388,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,4 Гц, 4H), 7,07 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,66 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,79 (т, *J*=5,4 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,12 (т, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,89-3,77 (м, 2H), 3,59-3,46 (м, 3H), 3,30 (д, *J*=5,2 Гц, 2H), 2,62 (тт, *J*=8,4, 5,6 Гц, 1H).
43	**1.2**	тиоморфолин-1,1-диоксид	 **Соединение 43. N-{4-[2-(1,1-диоксо(1,4-тиазапергидроин-4-ил))-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 436,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 7,43-7,29 (м, 6H), 7,09 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,69 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,87 (т, *J*=5,3 Гц, 4H), 3,71 (с, 2H), 3,08 (к, *J*=9,2, 7,2 Гц, 4H).

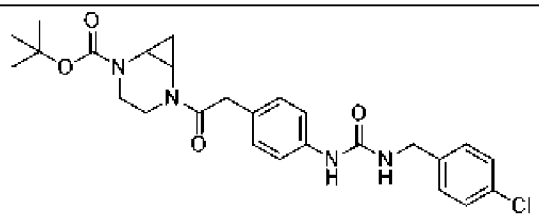
57	**1.2**	пиперазин-2-он	 **Соединение 57. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[2-оксо-2-(3-оксопиперазинил)этил]фенил}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 401,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (д, *J*=3,7 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,37-7,29 (м, 4H), 7,08 (т, *J*=9,2 Гц, 2H), 6,65 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,04 (с, 1H), 3,94 (с, 1H), 3,63 (дд, *J*=14,1, 8,9 Гц, 4H), 3,19-3,06 (м, 2H).
34	**1.2**	(R)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид	 **Соединение 34. (2R)-1-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]ацетил}-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 451,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6, 5:2 соотношение ротамеров) δ 8,55 (с, 1H), 7,45-7,36 (м, 3H), 7,36-7,29 (м, 4H), 7,14-7,01 (м, 3H), 6,64 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,69 (дд, *J*=9,6, 3,6 Гц, 1H), 4,45 (дд, *J*=9,5, 4,5 Гц, 4H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,10-3,98 (m , 2H), 3,73 (дд, *J*=6,0, 4,5 Гц, 2H), 3,59 (с, 1H), 3,50 (д, *J*=15,8 Гц, 1H), 2,99-2,81 (м, 1H), 2,79-2,67 (м, 1H),

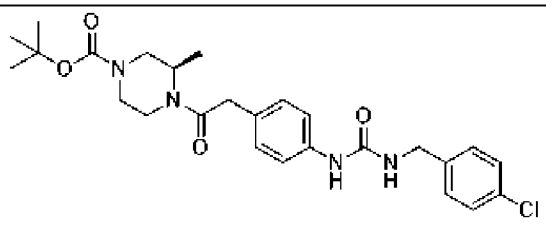
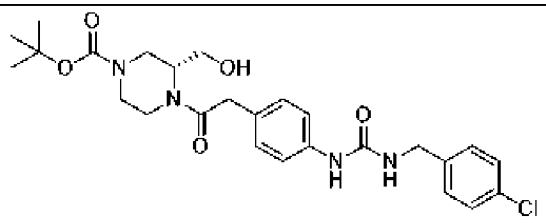
			2,43-2,27 (м, 1H).
6	**1.2**	(S)-пирролидин-2-илметанол	 **Соединение 6. N-(4-{2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 402,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (д, *J*=4,3 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,2 Гц, 4H), 7,07 (дд, *J*=8,6, 2,6 Гц, 2H), 6,69 (с, 1H), 4,75 (т, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,01-3,90 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,52-3,38 (м, 3H), 3,33-3,18 (м, 2H), 1,90-1,74 (м, 2H).
133	**1.2**	(R)-N, N-диметилпирролидин-3-амин	 **Соединение 133. N-(4-{2-[(3R)-3-(диметиламино)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 415,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,3 Гц, 4H), 7,08 (дд, *J*=8,2, 5,7 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,74 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 3,63 (с, 1H), 3,52 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 3,25-3,15 (м, 1H), 3,03 (с, 1H), 2,22 (с, 6H), 2,01 (с, 1H), 1,78 (с, 1H), 1,64 (с, 1H).

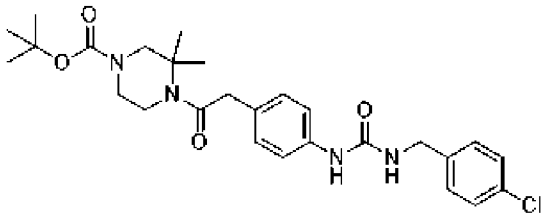
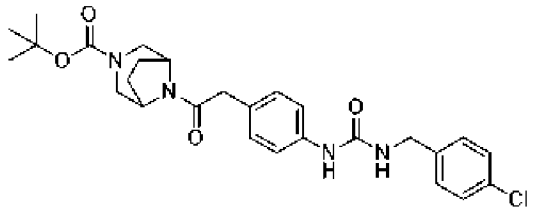
51	**1.2**	1-(пиперазин-1-ил)этан-1-он	 **Соединение 51. N-{4-[2-(4-ацетилпиперазинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 429,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,37-7,28 (м, 4H), 7,08 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,65 (д, *J*=4,7 Гц, 2H), 3,02 (г, *J*=3,7 Гц, 8H), 2,00 (с, 3H)
114	**1.2**	оксетан-3-амин	 **Соединение 114. 2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]-N-оксетан-3-илацетамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 374,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,75 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,44-7,27 (м, 5H), 7,10 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,76 (к, *J*=6,7 Гц, 1H), 4,70 (т, *J*=6,7 Гц, 2H), 4,40 (т, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,25-3,30 (м, 2H).
23	**1.2**	трет-бутил-(S)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат	

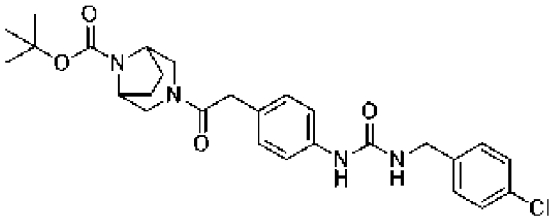
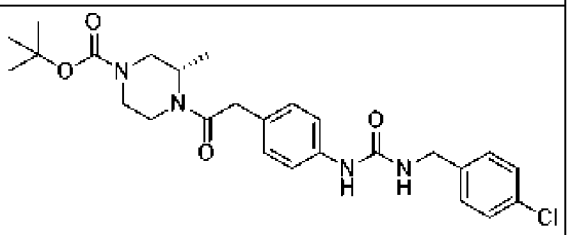
			Соединение 23. трет-бутил-(2S)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]ацетил}-2-метилпиперазинкарбоксилат. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 445,00 (M-t-Bu+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6, соотношение ротамеров 1:1) δ 8,58 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 7,45-7,26 (м, 12H), 7,15-7,03 (м, 4H), 6,67 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 4H), 4,24-4,00 (м, 5H), 3,85 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 3,81-3,49 (м, 8H), 3,2 (дд, *J*=10,7, 5,6 Гц, 1H), 2,99 (ддд, *J*=10,7, 5,6, 4,2 Гц, 1H), 2,89 (ддд, *J*=5,6, 5,6, 4,2 Гц, 2H) 1,48-1,29 (м, 18H), 0,92 (дд, *J*=7,0, 3,1 Гц, 6H).
16	**1.2**	трет-бутил-(S)-2-(гидроксиметил)пиперази н-1-карбоксилат	 **Соединение 16. трет-бутил-(2S)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]ацетил}-2-(гидроксиметил)пиперазинкарбоксил ат**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 461,00 (M-t-Bu+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6, соотношение ротамеров 1:1) δ 8,56 (д, *J*=5,3 Гц, 2H), 7,45-7,24 (м, 12H), 7,07 (дд, *J*=15,9, 8,2 Гц, 4H), 6,64 (к, *J*=5,5 Гц, 2H), 5,02 (т, *J*=5,2 Гц, 1H), 4,69 (т, *J*=5,4 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 5H), 4,19 (д, *J*=13,0 Гц, 1H), 4,03 (д, *J*=13,7 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,84 (д, *J*=13,1 Гц,

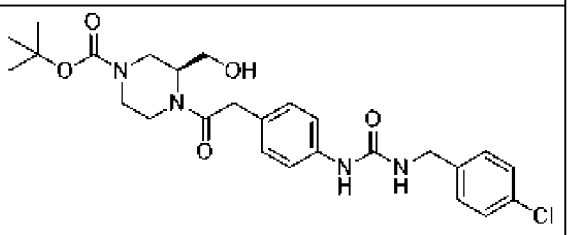
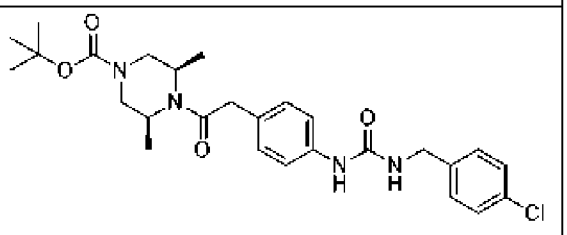
			1H), 3,78-3,50 (м, 6H), 3,41-3,30 (м, 3H), 3,26 (дд, *J*=5,6, 3,9 Гц, 1H), 3,15 (дд, *J*=13,8, 3,9 Гц, 1H), 3,05 (тд, *J*=5,6, 3,8 Гц, 1H), 2,90-2,75 (м, 2H), 2,67 (тд, *J*=12,4, 3,8 Гц, 2H), 1,40 (д, *J*=6,6 Гц, 18H).
11	**1.2**	трет-бутил-(R)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат	 **Соединение 11. трет-бутил-(2R)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]ацетил}-2-(гидроксиметил)пиперазинкарбоксил ат**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 461,00 (M-t-Bu+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6, соотношение ротамеров 5:6) δ 8,56 (д, *J*=4,9 Гц, 2H), 7,52-7,23 (м, 12H), 7,07 (дд, *J*=15,9, 8,2 Гц, 4H), 6,70-6,55 (м, 2H), 5,01 (т, *J*=5,3 Гц, 1H), 4,68 (т, *J*=5,4 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 5H), 4,19 (д, *J*=12,9 Гц, 1H), 4,03 (д, *J*=13,7 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,84 (д, *J*=13,1 Гц, 1H), 3,79-3,51 (м, 6H), 3,40 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 3,25 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,15 (дд, *J*=13,8, 3,9 Гц, 1H), 3,04 (т, *J*=11,8 Гц, 1H), 2,87 (с, 1H), 2,79 (дд, *J*=13,5, 4,1 Гц, 1H), 2,75-2,60 (м, 3H), 1,40 (д, *J*=6,5 Гц, 18H).
102	**1.2**	трет-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат	

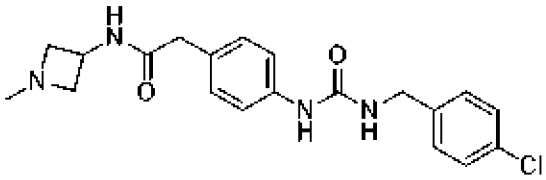
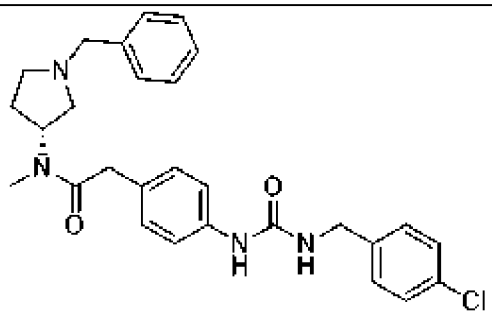
			Соединение 102. трет-бутил-5-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 443,00 (M-t-Bu+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (д, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,43-7,28 (м, 6H), 7,08 (дд, *J*=22,4, 6,9 Гц, 2H), 6,62 (к, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,68 (д, *J*=16,7 Гц, 1H), 4,41-4,24 (м, 3H), 3,61 (с, 1H), 3,52 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,41 (д, *J*=16,6 Гц, 1H), 3,25 (дд, *J*=29,0, 18,4 Гц, 1H), 3,19 (дд, *J*=18,4, 10,5 Гц, 1H), 3,05 (дд, *J*=29,0, 9,5 Гц, 1H), 1,75 (дд, *J*=21,1, 11,2 Гц, 2H), 1,42-1,31 (м, 9H).
4	**1.2**	трет-бутил-2,5-диазабицикло[4.1.0]гептан-2-карбоксилат	 **Соединение 4. трет-бутил-5-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2,5-диазабицикло[4.1.0]гептан-2-карбоксилат.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 443,00 (M-t-Bu+H)+ . ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 7,43-7,29 (м, 6H), 7,08 (дд, *J*=15,2, 8,3 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,80 (д, *J*=15,5 Гц, 1H), 3,72-3,59 (м, 1H), 3,40 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,08 (дд, *J*=24,1, 12,6 Гц, 3H), 2,91 (с, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,13 (к, *J*=6,5 Гц, 1H), 0,60 (д,

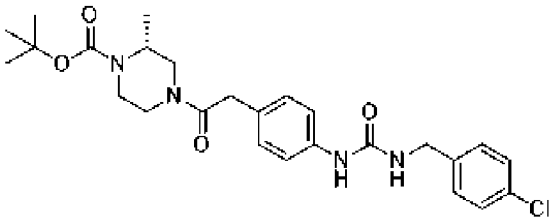
			J=5,8 Гц, 1H).
22	**1.2**	трет-бутил-(R)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат	 **Соединение 22. трет-бутил-(3R)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]ацетил}-3-метилпиперазинкарбоксилат.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 445,05 (M-t-Bu+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,34-7,26 (м, 4H), 7,07 (дд, *J*=13,3, 8,0 Гц, 2H), 6,65 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,19 (д, *J*=11,4 Гц, 1H), 4,03-3,42 (м, 6H), 2,91 (с, 1H), 2,73 (с, 2H), 1,40 (д, *J*=4,9 Гц, 9H), 1,06 (д, *J*=5,6 Гц, 3H).
17	**1.2**	трет-бутил-(R)-3-(гидроксиметил)пиперази н-1-карбоксилат	 **Соединение 17. трет-бутил-(3R)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]ацетил}-3-(гидроксиметил)пиперазинкарбоксил ат**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 461,20 (M-t-Bu+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=7,8 Гц, 4H), 7,06 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,95 (т, *J*=5,3 Гц, 1H), 4,55 (т, *J*=5,3 Гц, 1H), 4,37 (с,

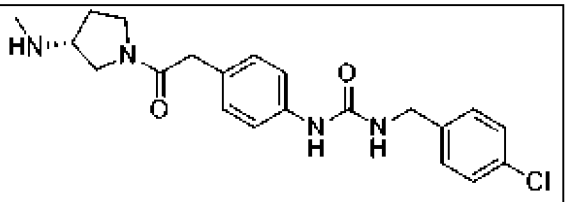
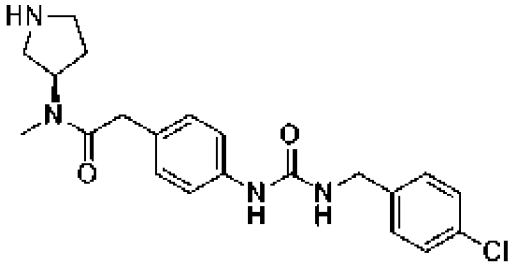
			1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,22 (д, *J*=10,1 Гц, 1H), 3,98 (с, 1H), 3,87 (д, *J*=13,1 Гц, 1H), 3,76 (д, *J*=15,4 Гц, 1H), 3,61 (д, *J*=12,4 Гц, 1H), 3,45 (с, 1H), 3,05 (т, *J*=5,3 Гц, 1H), 2,84 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 2,71 (с, 2H), 1,39 (с, 9H).
27	**1.2**	трет-бутил-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилат	 **Соединение 27. трет-бутил 4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]ацетил}-3,3-диметилпиперазинкарбоксилат.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 459,00 (M-t-Bu+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,36-7,26 (м, 4H), 7,05 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,10 (к, *J*=5,3 Гц, 4H), 3,55 (д, *J*=15,5 Гц, 4H), 1,39 (д, *J*=3,0 Гц, 9H), 1,35 (с, 6H).
25	**1.2**	трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат	 **Соединение 25. трет-бутил-8-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]ацетил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 457,00 (M-t-Bu+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,3

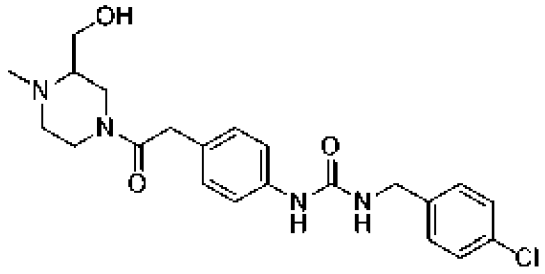
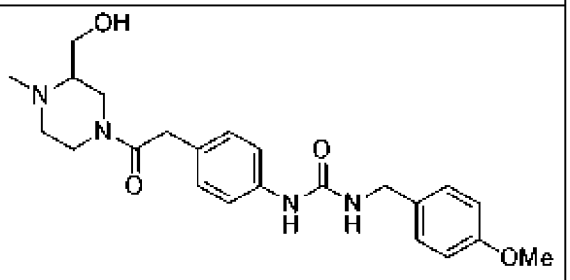
			Гц, 2H), 7,33 (к, *J*=4,4 Гц, 4H), 7,11 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,48 (с, 1H), 4,39 (с, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,63-3,58 (м, 3H), 2,81-2,75 (м, 1H), 2,70-2,62 (м, 1H), 2,59-2,53 (м, 1H), 1,78-1,68 (м, 2H), 1,64-1,47 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).
52	**1.2**	трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат	 **Соединение 52. трет-бутил-3-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]ацетил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 457,00 (M-t-Bu+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,37-7,25 (м, 4H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,09 (с, 1H), 4,03 (т, *J*=6,5 Гц, 2H), 3,69 (д, *J*=12,6 Гц, 1H), 3,65-3,48 (м, 2H), 3,12 (д, *J*=12,5 Гц, 1H), 2,68 (д, *J*=11,7 Гц, 1H), 1,76-1,57 (м, 3H), 1,47 (с, 9H), 1,25 (д, *J*=9,3 Гц, 1H).
32	**1.2**	трет-бутил-(S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат	 **Соединение 32. трет-бутил-(3S)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]ацетил}-3-**

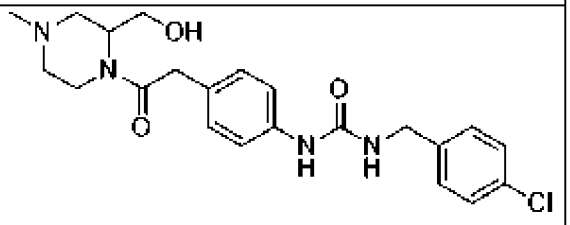
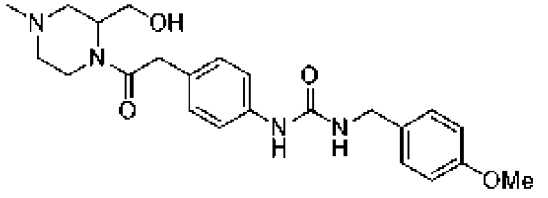
			метилпиперазинкарбоксилат. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 445,00 (M-t-Bu+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,35-7,23 (м, 4H), 7,06 (д, *J*=10,1 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,20 (с, 1H), 3,99-3,51 (м, 4H), 3,05 (дд, *J*=22,9, 12,0 Гц, 1H), 2,91 (с, 1H), 2,71 (д, *J*=22,4 Гц, 1H), 1,40 (с, 9H), 0,99 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).
15	**1.2**	трет-бутил-(S)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат	 **Соединение 15. трет-бутил-(3S)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-3-(гидроксиметил)пиперазинкарбоксилат**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 461,00 (M-t-Bu+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=7,7 Гц, 4H), 7,16-6,91 (м, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,20 (с, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,87 (д, *J*=13,1 Гц, 1H), 3,74 (т, *J*=14,4 Гц, 1H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,45 (с, 1H), 3,07 (д, *J*=12,8 Гц, 1H), 2,89 (д, *J*=13,0 Гц, 1H), 2,69 (д, *J*=12,1 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H).
21	**1.2**	трет-бутил-(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	

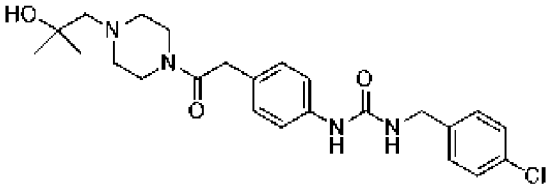
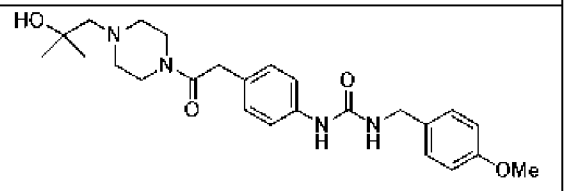
			Соединение 21. трет-бутил-(3S,5R)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]ацетил}-3,5-диметилпиперазинкарбоксилат. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 459,10 (M-t-Bu+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,33 (к, *J*=3,9 Гц, 4H), 7,08 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,67 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,13 (с, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,70-3,49 (м, 2H), 2,90 (с, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,08 (д, *J*=6,8 Гц, 6H).
69	**1.2**	1-метилазетидин-3-амин	 **Соединение 69 2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)ацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 387,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,39 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,1 Гц, 3H), 7,10 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,34 (к, *J*=7,2 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,10 (к, *J*=5,3 Гц, 1H), 3,88 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 3,38 (с, 1H), 3,18 (д, *J*=5,0 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H).
24	**1.2**	(R)-1-бензил-N-метилпирролидин-3-амин	

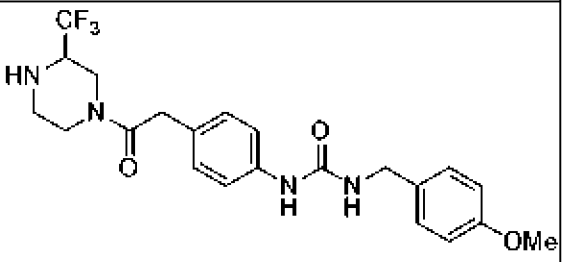
			Соединение 24. N-[(3R)-1-бензилпирролидин-3-ил]-2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]-N-метилацетамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 491,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,68 (д, *J*=59,9 Гц, 1H), 8,54 (д, *J*=3,1 Гц, 1H), 7,45-7,39 (м, 5H), 7,33-7,25 (м, 5H), 7,05 (т, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,64 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 5,11-4,79 (м, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,42 (т, *J*=5,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,83-3,50 (м, 3H), 3,16 (к, *J*=10,1, 9,1 Гц, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,34 (с, 1H), 2,20-1,75 (м, 2H).
3	**1.2**	трет-бутил-(R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат	 **Соединение 3. трет-бутил-(2R)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]ацетил}-2-метилпиперазинкарбоксилат**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 445,00 (M-t-Bu+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6, соотношение ротамеров 1:1) δ 8,58 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 7,45-7,26 (м, 12H), 7,15-7,03 (м, 4H), 6,67 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 4H), 4,24-4,00 (м, 5H), 3,85 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 3,81-3,49 (м, 8H), 3,2 (дд, *J*=10,7, 5,6 Гц, 1H), 2,99 (ддд, *J*=10,7, 5,6, 4,2 Гц, 1H), 2,89 (ддд, *J*=5,6, 5,6, 4,2 Гц, 2H) 1,48-1,29 (м, 18H), 0,92 (дд, *J*=7,0, 3,1 Гц, 6H).

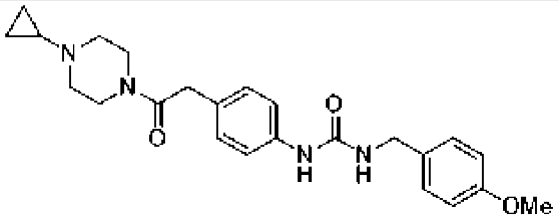
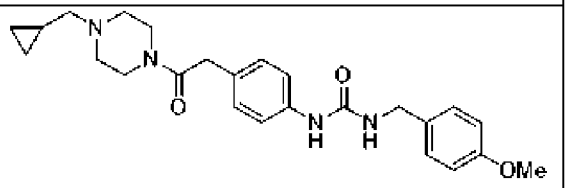
139	**1.2**	(R)-N-метилпирролидин-3-амин	 **Соединение 139. [(4-{2-[(3R)-3-(метиламино)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 401,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,32 (дд, *J*=8,5, 1,5 Гц, 5H), 7,08 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,67 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,66-3,42 (м, 3H), 3,29 (к, *J*=5,8, 5,2 Гц, 0H), 3,22-2,93 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,92 (ддт, *J*=27,6, 12,9, 6,8 Гц, 1H), 1,82-1,69 (м, 2H), 1,60 (дк, *J*=12,7, 6,3 Гц, 1H).
89	**1.2**	(R)-N-метилпирролидин-3-амин	 **Соединение 89. N-((3R)пирролидин-3-ил)-2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-метилацетамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 401,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6, соотношение ротамеров 1:1) δ 8,60 (д, *J*=4,2 Гц, 2H), 7,43-7,29 (м, 14H), 7,06 (дд, *J*=8,6, 3,7 Гц, 4H), 6,69 (т, *J*=6,1 Гц, 2H), 4,91 (п, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,46 (п, *J*=7,4 Гц, 2H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 4H), 3,67 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,90 (д, *J*=5,5 Гц, 2H), 2,87 (с,

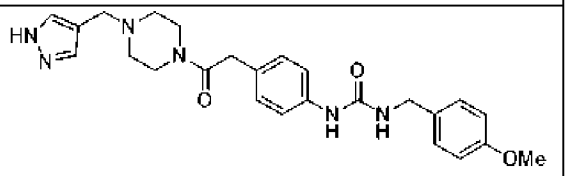
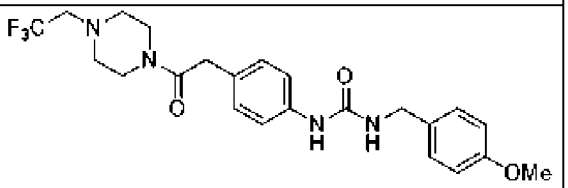
			4H), 2,82 (дд, *J*=11,6, 6,7 Гц, 1H), 2,79-2,53 (м, 6H), 1,94-1,77 (м, 3H), 1,72 (дт, *J*=14,2, 7,2 Гц, 2H), 1,55 (дп, *J*=14,2, 7,3 Гц, 2H).
72	**1.2**	(1-метилпиперазин-2-ил)метанол	 **Соединение 72. N-[(4-хлорфенил)метил][(4-{2-[3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 431,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6, соотношение ротамеров 1:1) δ 8,47 (с, 2H), 7,32 (д, *J*=7,2 Гц, 4H), 7,26-7,18 (м, 4H), 7,07 (д, *J*=7,9 Гц, 4H), 6,95-6,77 (м, 4H), 6,50 (т, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,21 (д, *J*=5,7 Гц, 4H), 4,18-4,11 (м, 2H), 4,09-3,94 (м, 1H), 3,87 (с, 1H), 3,73 (д, *J*=1,5 Гц, 7H), 3,68 (д, *J*=14,1 Гц, 1H), 3,62 (д, *J*=6,6 Гц, 3H), 3,24 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 3,14 (к, *J*=12,2 Гц, 2H), 3,03 (с, 2H), 2,83 (дд, *J*=24,3, 13,1 Гц, 3H), 2,51 (д, *J*=1,8 Гц, 5H), 2,49-2,39 (м, 2H).
285	**1.1**	(1-метилпиперазин-2-ил)метанол	 **Соединение 285. N-(4-{2-[3-(гидроксиметил)-4-**

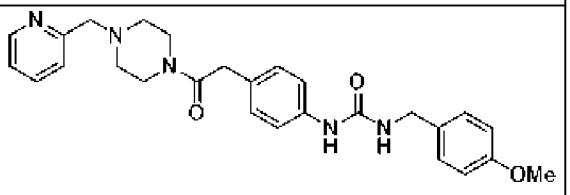
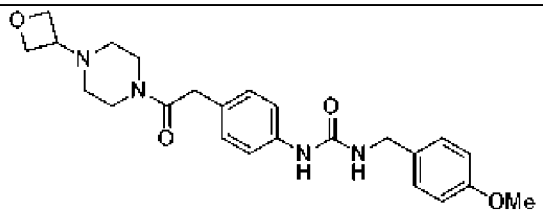
			метилпиперазинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 427,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (с, 1H), 7,34 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,08 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,50 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 5,41 (с, 1H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 4,07 (с, 1H), 3,74 (с, 4H), 3,66 (дк, *J*=17,4, 8,1, 7,1 Гц, 4H), 3,20 (с, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,69 (с, 3H).
104	**1.2**	(4-метилпиперазин-2-ил)метанол	 **Соединение 104. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{2-[2-(гидроксиметил)-4-метилпиперазинил]-2-оксоэтил}фенил)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 431,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,16 (с, 1H), 9,01 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 8,92 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 8,76 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 8,58 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 8,20 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 5,90 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 5,42 (с, 2H), 5,29 (с, 2H), 4,20 (с, 4H), 4,06 (дт, *J*=17,8, 4,9 Гц, 5H), 3,88 (д, *J*=6,5 Гц, 2H).
338	**1.1**	(4-метилпиперазин-2-ил)метанол	 **Соединение 338. N-(4-{2-[2-(гидроксиметил)-4-**

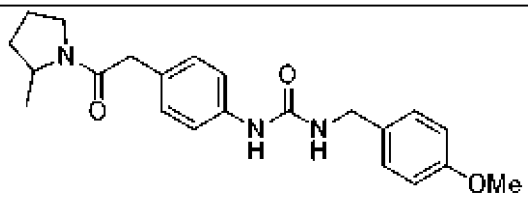
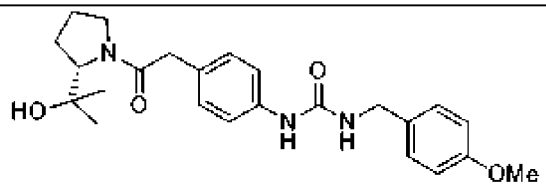
			метилпиперазинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 427,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,31 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,22 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,06 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,51 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (д, *J*=1,5 Гц, 4H), 3,60 (с, 1H), 3,20 (с, 4H), 3,06 (дт, *J*=17,8, 4,9 Гц, 5H), 2,88 (шир. с, *J*=6,5 Гц, 4H).
18	**1.2**	2-метил-1-(пиперазин-1-ил)пропан-2-ол	 **Соединение 18. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 459,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (с, 1H), 7,32 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,07 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,97-6,81 (м, 2H), 6,50 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,46 (с, 7H), 3,18 (к, *J*=10,2 Гц, 2H), 2,51 (с, 6H).
214	**1.1**	2-метил-1-(пиперазин-1-ил)пропан-2-ол	 **Соединение 214. N-(4-{2-[4-(2-гидрокси-2-**

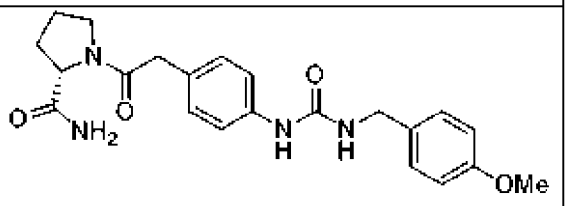
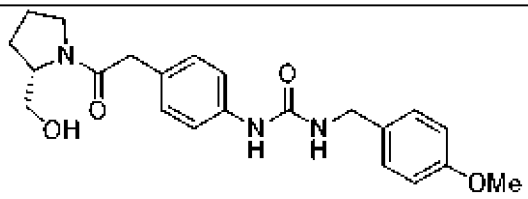
			метилпропил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 455,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,78 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,32 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,07 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,50 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,50 (с, 8H), 2,42 (д, *J*=15,1 Гц, 4H), 1,26 (т, *J*=5,4 Гц, 2H).
220	**1.1**	2-(трифторметил)пиперазин	 **Соединение 220. N-[(4-метоксифенил)метил][(4-{2-оксо-2-[3-(трифторметил)пиперазинил]этил}фенил)амино]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 451,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6, соотношение ротамеров 1:1) δ 8,45 (с, 2H), 7,40-7,30 (м, 4H), 7,27-7,20 (м, 4H), 7,07 (д, *J*=7,8 Гц, 4H), 6,95-6,84 (м, 4H), 6,49 (д, *J*=4,9 Гц, 2H), 4,27-4,12 (м, 6H), 4,02 (д, *J*=12,7 Гц, 1H), 3,89 (д, *J*=13,4 Гц, 1H), 3,86-3,57 (м, 12H), 3,57-3,39 (м, 1H), 3,25 (с, 1H), 3,12 (дт, *J*=29,2, 14,2 Гц, 2H), 3,01-2,72 (м, 6H).

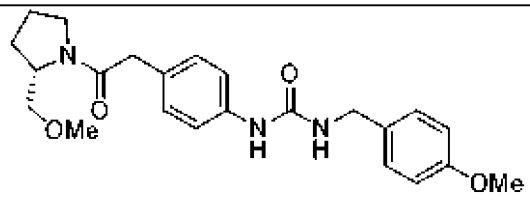
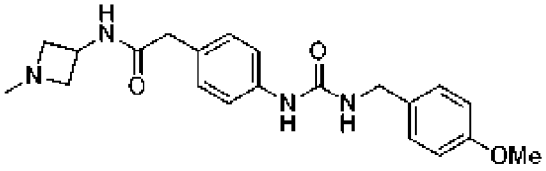
229	**1.1**	1-циклопропилпиперазин	 **Соединение 229. ({4-[2-(4-циклопропилпиперазинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 423,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,36-7,28 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,07 (дд, *J*=8,3, 2,8 Гц, 2H), 6,89 (дд, *J*=8,7, 2,9 Гц, 2H), 6,53-6,44 (м, 1H), 4,21 (т, *J*=4,3 Гц, 2H), 3,79-3,67 (м, 3H), 3,60 (д, *J*=3,0 Гц, 2H), 3,40 (д, *J*=5,2 Гц, 4H), 2,42 (дд, *J*=19,2, 5,1 Гц, 4H), 1,58 (д, *J*=6,2 Гц, 1H), 0,41 (т, *J*=4,6 Гц, 2H), 0,31 (с, 2H).
236	**1.1**	1-циклопропилметилпиперазин	 **Соединение 236. [(4-{2-[4-(циклопропилметил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 437,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,40 (д, *J*=3,3 Гц, 1H), 7,26 (т, *J*=5,2 Гц, 2H), 7,22-7,13 (м, 2H), 7,02 (д, *J*=7,4 Гц, 2H), 6,84 (дд, *J*=8,4, 3,2 Гц, 2H), 6,44 (к, *J*=5,2 Гц, 1H), 4,16 (т, *J*=4,4 Гц, 2H), 3,68 (д, *J*=3,3 Гц, 3H), 3,55 (д, *J*=3,2 Гц, 2H), 3,41 (д, *J*=5,3 Гц, 4H), 2,28 (дд, *J*=17,6, 5,1 Гц, 4H), 2,11 (т, *J*=4,8 Гц,

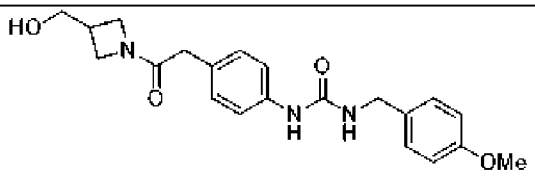
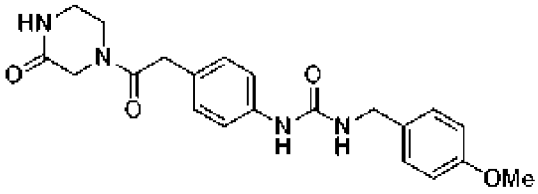
			2H), 0,75 (с, 1H), 0,48-0,28 (м, 2H), -0,00 (т, *J*=4,3 Гц, 2H).
247	**1.1**	1-((1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин	 **Соединение 247. N-[(4-метоксифенил)метил][(4-{2-оксо-2-[4-(пиразол-4-илметил)пиперазинил]этил}фенил)амино]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 463,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,64 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,39-7,27 (м, 2H), 7,23 (дд, *J*=8,6, 2,9 Гц, 2H), 7,05 (дд, *J*=8,5, 3,0 Гц, 2H), 6,89 (дд, *J*=8,7, 3,0 Гц, 2H), 6,49 (к, *J*=5,2 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,74 (т, *J*=2,4 Гц, 3H), 3,59 (д, *J*=3,2 Гц, 2H), 3,44 (с, 5H), 2,38-2,10 (м, 5H).
228	**1.1**	1-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин	 **Соединение 228. N-[(4-метоксифенил)метил][(4-{2-оксо-2-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазинил]этил}фенил)амино]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 465,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,36-7,28 (м, 2H), 7,23 (дд, *J*=8,5, 2,9 Гц, 2H), 7,07 (дд, *J*=8,3, 3,0 Гц, 2H), 6,94-6,86 (м, 2H), 6,49 (к, *J*=5,2 Гц, 1H), 4,22 (с, 1H), 3,74 (т, *J*=2,2 Гц, 3H), 3,61 (д, *J*=3,2 Гц, 2H), 3,46 (с, 5H), 3,18 (тт,

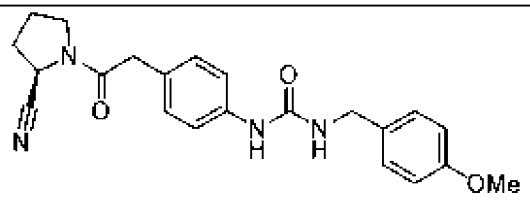
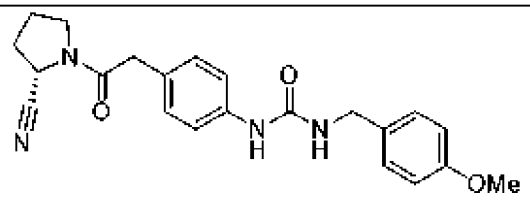
			J=10,4, 5,7 Гц, 2H), 2,50 (с, 5H).
225	**1.1**	1-(пиридин-2-илметил)пиперазин	 **Соединение 225. N-[(4-метоксифенил)метил][(4-{2-оксо-2-[4-(2-пиридилметил)пиперазинил]этил}фенил)амино]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 474,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, *J*=21,3 Гц, 2H), 7,76 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,43 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,37-7,16 (м, 5H), 7,06 (дд, *J*=8,6, 2,8 Гц, 2H), 6,90 (дд, *J*=8,5, 2,9 Гц, 2H), 6,50 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 4,22 (т, *J*=4,1 Гц, 2H), 3,73 (д, *J*=3,0 Гц, 3H), 3,66-3,58 (м, 4H), 3,48 (д, *J*=5,6 Гц, 4H), 2,35 (д, *J*=14,5 Гц, 4H).
213	**1.1**	1-(оксетан-3-ил)пиперазин	 **Соединение 213. N-[(4-метоксифенил)метил]({4-[2-(4-оксетан-3-илпиперазинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 439,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, *J*=3,4 Гц, 1H), 7,73-7,29 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 2H), 7,07 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,96-6,53 (м, 2H), 6,64-6,11 (м, 1H), 4,51 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 4,42 (т, *J*=4,9 Гц, 3H), 4,21 (т, *J*=4,1 Гц, 2H), 3,74 (д, *J*=3,1 Гц, 3H), 3,61 (д, *J*=3,0 Гц, 2H), 3,48 (д,

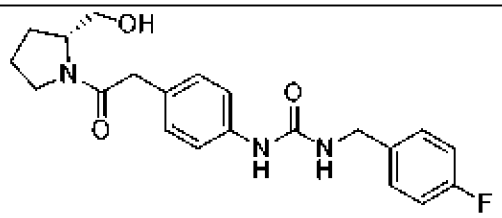
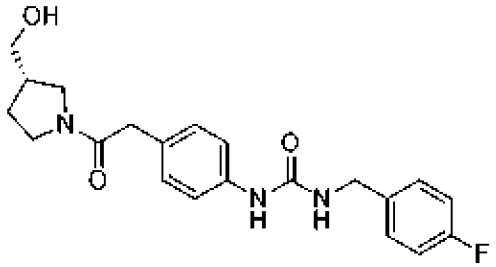
			J=5,3 Гц, 4H), 2,15 (дд, *J*=19,1, 5,2 Гц, 4H).
205	**1.1**	2-метилпирролидин	 **Соединение 205. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[2-(2-метилпирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 382,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,31 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,08 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,49 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,17-4,09 (м, 1H), 4,01 (т, *J*=7,2 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,56-3,40 (м, 3H), 1,88 (дтд, *J*=23,9, 15,9, 7,7 Гц, 3H), 1,50 (д, *J*=5,9 Гц, 1H), 1,10 (дд, *J*=20,9, 6,4 Гц, 3H).
206	**1.1**	(S)-2-(пирролидин-2-ил)пропан-2-ол	 **Соединение 206. N-(4-{2-[(2S)-2-(1-гидрокси-изопропил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 427,15 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (с, 1H), 7,33 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,51 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,98 (т, *J*=6,5 Гц, 1H), 3,73 (с, 4H),

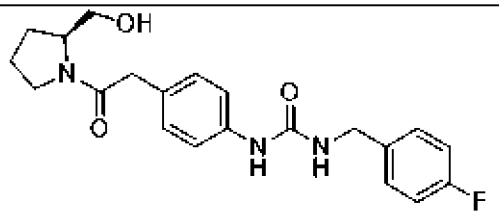
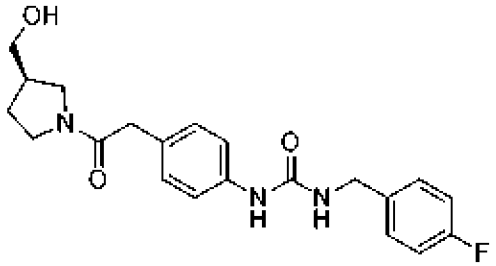
			3,68-3,53 (м, 3H), 1,85 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 1,77-1,57 (м, 2H), 1,01 (с, 3H), 0,95 (с, 3H).
344	**1.1**	(S)-пирролидин-2-карбоксамид	 **Соединение 344. (2S)-1-{2-[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}пирролидин-2-карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 411,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,31 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,27-7,19 (м, 3H), 7,06 (дд, *J*=21,0, 8,2 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,4 Гц, 3H), 6,48 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,67-3,57 (м, 2H), 3,52-3,41 (м, 1H), 3,18 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 1,88 (дддд, *J*=47,8, 24,1, 14,6, 6,7 Гц, 4H).
222	**1.1**	(S)-пирролидин-2-илметанол	 **Соединение 222. N-(4-{2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 398,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (д, *J*=3,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,07 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,52 (д, *J*=6,3 Гц, 1H), 4,75 (т, *J*=5,6 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,10 (д, *J*=5,5

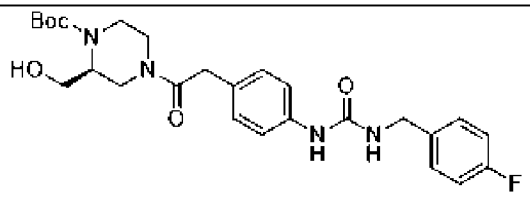
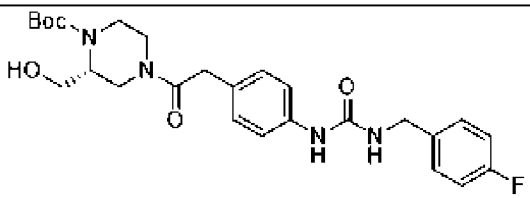
			Гц, 0H), 3,94 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,60-3,38 (м, 4H), 3,29-3,13 (м, 2H), 1,83 (дд, *J*=25,5, 9,5 Гц, 4H).
209	**1.1**	(S)-2-(метоксиметил)пирролидин	 **Соединение 209. N-(4-{2-[(2S)-2-(метоксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 412,15 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,43 (с, 1H), 7,36-7,26 (м, 2H), 7,23 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,07 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,56-6,40 (м, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,09-4,01 (м, 1H), 3,73 (д, *J*=1,2 Гц, 3H), 3,52 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 3,42 (дт, *J*=9,2, 4,3 Гц, 2H), 3,30 (д, *J*=18,9 Гц, 3H), 3,23 (д, *J*=1,2 Гц, 3H), 1,95-1,74 (м, 4H).
336	**1.1**	1-метилазетидин-3-амин	 **Соединение 336. 2-[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)ацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 383,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56-8,37 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,31 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,22 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,89 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,53 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,9 Гц, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,53

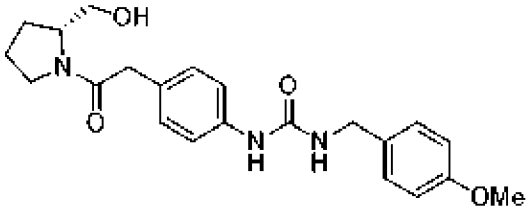
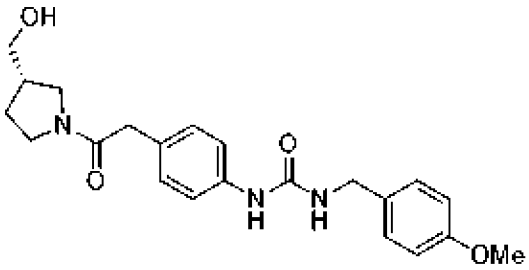
			(т, *J*=7,0 Гц, 3H), 2,98-2,83 (м, 2H), 2,26 (д, *J*=1,8 Гц, 3H), 1,09 (д, *J*=6,8 Гц, 1H).
316	**1.1**	азетидин-3-илметанол	 **Соединение 316. N-(4-{2-[3-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 384,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 7,31 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,07 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,49 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,79 (т, *J*=5,3 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,13 (т, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,89-3,76 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,61-3,45 (м, 3H), 3,30 (с, 2H), 2,78-2,56 (м, 1H).
253	**1.1**	пиперазин-2-он	 **Соединение 253. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[2-оксо-2-(3-оксопиперазинил)этил]фенил}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 397,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 8,05 (д, *J*=34,4 Гц, 1H), 7,33 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,07 (т, *J*=9,2 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,48 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,04 (с, 1H), 3,94 (с, 1H), 3,73 (д, *J*=1,2 Гц, 3H), 3,63 (дд, *J*=14,3,

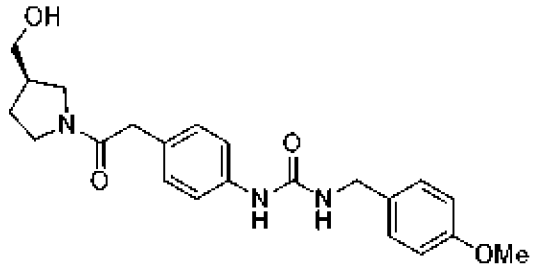
			8,5 Гц, 3H), 3,30 (с, 1H), 3,13 (д, *J*=19,9 Гц, 2H).
279	**1.1**	(R)-пирролидин-2-карбонитрил	 **Соединение 279. N-{4-[2-((2R)-2-цианопирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 393,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (с, 1H), 7,34 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,50 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,74 (дд, *J*=7,6, 3,6 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (д, *J*=1,2 Гц, 3H), 3,67-3,58 (м, 2H), 3,53-3,42 (м, 1H), 2,22-1,90 (м, 4H).
237	**1.1**	(S)-пирролидин-2-карбонитрил	 **Соединение 237. N-{4-[2-((2S)-2-цианопирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 393,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (с, 1H), 7,34 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,50 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,74 (дд, *J*=7,6, 3,6 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (д, *J*=1,2 Гц, 3H), 3,67-3,58 (м, 2H), 3,53-3,42 (м, 1H),

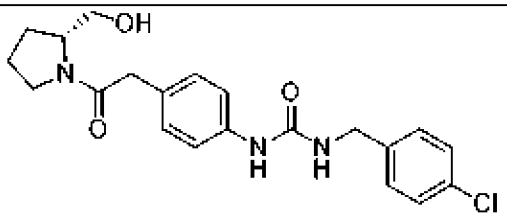
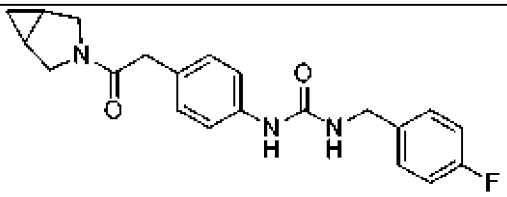
			2,22-1,90 (м, 4H).
159	**1.3**	(R)-пирролидин-2-илметанол	 **Соединение 159. N-(4-{2-[(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 386,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (д, *J*=3,2 Гц, 1H), 7,42-7,28 (м, 4H), 7,16 (т, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,08 (дд, *J*=8,5, 2,8 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,75 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,10 (д, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,04-3,85 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 3,44 (т, *J*=4,5 Гц, 1H), 3,30-3,22 (м, 1H), 3,18 (д, *J*=3,9 Гц, 2H), 1,84 (дтд, *J*=23,5, 12,4, 10,9, 6,5 Гц, 5H).
168	**1.3**	(S)-пирролидин-3-илметанол	 **Соединение 168. N-(4-{2-[(3S)-3-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 386,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,38-7,29 (м, 4H), 7,16 (т, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,07 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,61 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,68 (дт, *J*=13,9, 5,3 Гц, 1H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,61-

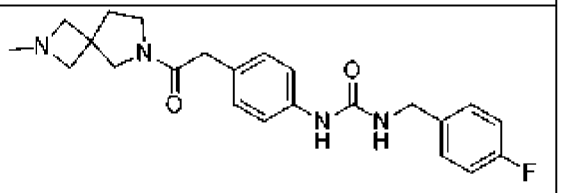
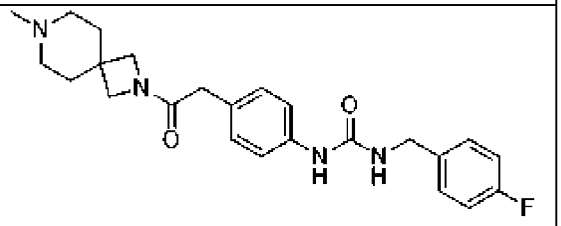
			3,48 (м, 3H), 3,45-3,36 (м, 2H), 3,28-3,16 (м, 1H), 3,10-3,00 (м, 1H), 2,39-2,16 (м, 2H), 1,98-1,78 (м, 1H), 1,72-1,46 (м, 1H).
164	**1.3**	(S)-пирролидин-2-илметанол	 **Соединение 164. N-(4-{2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 386,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (д, *J*=3,1 Гц, 1H), 7,40-7,27 (м, 4H), 7,16 (т, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,08 (дд, *J*=8,6, 2,7 Гц, 2H), 6,61 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,75 (т, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,05-3,83 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 3,43 (дд, *J*=7,8, 4,6 Гц, 1H), 3,29-3,20 (м, 1H), 1,97-1,69 (м, 4H).
175	**1.3**	(R)-пирролидин-3-илметанол	 **Соединение 175. N-(4-{2-[(3R)-3-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 386,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,38-7,26 (м, 4H), 7,16 (т, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,07 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,60 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,68 (дт, *J*=13,6,

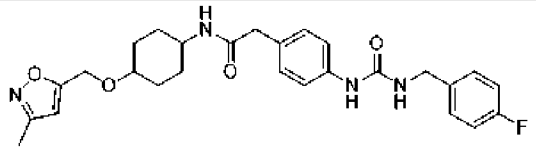
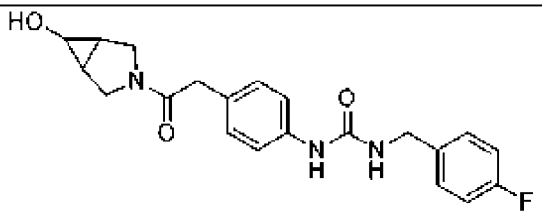
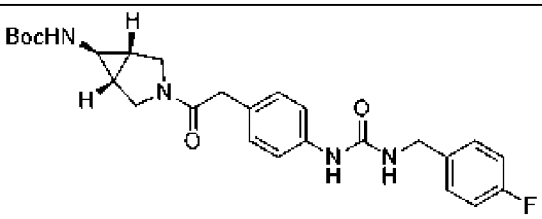
			5,2 Гц, 1H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,63-3,47 (м, 3H), 3,40 (дт, *J*=11,8, 6,3 Гц, 2H), 3,28-3,13 (м, 1H), 3,09-2,99 (м, 1H), 2,39-2,13 (м, 1H), 2,03-1,74 (м, 1H), 1,70-1,49 (м, 1H).
150	**1.3**	трет-бутил-(S)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат	 **Соединение 150. трет-бутил-(2S)-4-{2-[4-({[(4-фторфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]ацетил}-2-(гидроксиметил)пиперазинкарбоксил ат.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 501,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (д, *J*=4,3 Гц, 1H), 7,39-7,27 (м, 4H), 7,16 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,07 (дд, *J*=15,8, 8,1 Гц, 2H), 6,65-6,54 (м, 1H), 5,01 (т, *J*=5,3 Гц, 1H), 4,68 (т, *J*=5,5 Гц, 1H), 4,33 (д, *J*=14,5 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,20 (д, *J*=12,9 Гц, 1H), 4,09-3,79 (м, 2H), 3,77-3,50 (м, 3H), 3,30-2,97 (м, 2H), 2,94-2,62 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).
153	**1.3**	трет-бутил-(R)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат	 **Соединение 153. трет-бутил-(2R)-4-{2-[4-({[(4-фторфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]ацетил}-2-(гидроксиметил)пиперазинкарбоксил ат.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 501,20

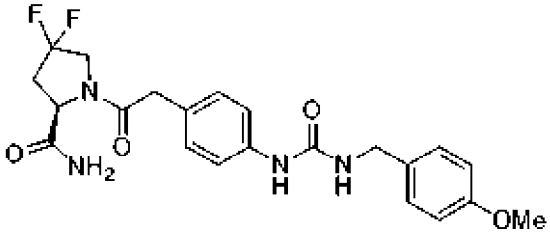
			(M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 7,39-7,27 (м, 4H), 7,16 (т, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,07 (дд, *J*=15,9, 8,1 Гц, 2H), 6,60 (с, 1H), 5,01 (т, *J*=5,3 Гц, 1H), 4,73-4,63 (м, 1H), 4,33 (д, *J*=14,0 Гц, 1H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,20 (д, *J*=13,0 Гц, 1H), 4,11-3,78 (м, 3H), 3,77-3,51 (м, 2H), 3,29-2,95 (м, 1H), 2,92-2,61 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).
230	**1.1**	(R)-пирролидин-2-илметанол	 **Соединение 230. [(4-{2-[(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 398,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,43 (с, 1H), 7,35-7,27 (м, 2H), 7,23 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,08 (дд, *J*=8,4, 2,7 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,48 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 4,10 (к, *J*=5,3 Гц, 1H), 3,96 (д, *J*=19,8 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,61-3,39 (м, 4H), 3,30-3,14 (м, 2H), 1,82 (дт, *J*=23,9, 9,6 Гц, 4H).
248	**1.1**	(S)-пирролидин-3-илметанол	 **Соединение 248. [(4-{2-[(3S)-3-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-**

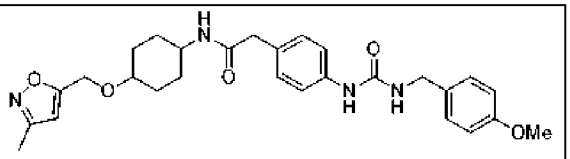
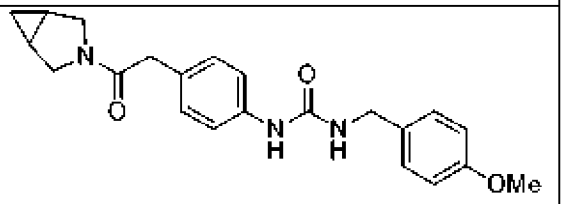
			метоксифенил)метил]карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 398,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,31 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,07 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,49 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,73-4,62 (м, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,74 (д, *J*=1,2 Гц, 3H), 3,62-3,47 (м, 3H), 3,41 (дк, *J*=11,8, 6,7, 5,2 Гц, 2H), 3,28-3,14 (м, 2H), 3,05 (дд, *J*=11,8, 6,8 Гц, 1H), 2,39-2,12 (м, 1H), 1,88 (дд, *J*=34,6, 6,6 Гц, 1H), 1,74-1,48 (м, 1H).
277	**1.1**	(R)-пирролидин-3-илметанол	 **Соединение 277. [(4-{2-[(3R)-3-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 398,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,43 (с, 1H), 7,32 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,07 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,48 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,74 (д, *J*=1,2 Гц, 3H), 3,62-3,47 (м, 3H), 3,47-3,28 (м, 3H), 3,22 (ддд, *J*=22,2, 11,0, 7,5 Гц, 1H), 3,05 (дд, *J*=11,9, 6,9 Гц, 1H), 2,27 (дп, *J*=43,0, 7,2 Гц, 1H), 1,88 (ддт, *J*=41,0, 12,3, 6,5 Гц, 1H), 1,73-1,48 (м, 1H).

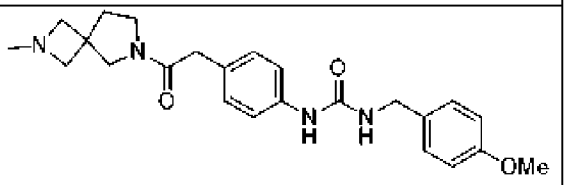
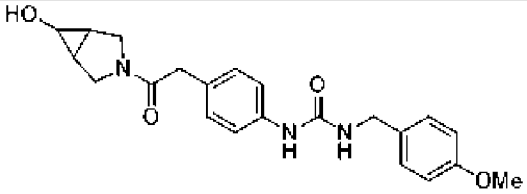
20	**1.2**	(R)-пирролидин-2-илметанол	 **Соединение 20. [(4-{2-[(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 403,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,32 (д, *J*=8,3 Гц, 4H), 7,08 (дд, *J*=8,3, 2,7 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,96 (т, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,75 (т, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,10 (к, *J*=5,4 Гц, 1H), 3,96 (д, *J*=17,9 Гц, 1H), 3,59-3,48 (м, 2H), 3,43 (дд, *J*=7,5, 4,8 Гц, 2H), 3,25 (дд, *J*=10,5, 7,0 Гц, 1H), 3,18 (дд, *J*=5,3, 1,3 Гц, 2H), 1,94-1,73 (м, 4H).
157	**1.3**	3-азабицикло[3.1.0]гексан	 **Соединение 157. N-{4-[2-(3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 368,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (с, 1H), 7,37-7,26 (м, 4H), 7,15 (т, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,04 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,59 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,59 (т, *J*=10,5 Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,23 (дд, *J*=11,7, 4,3 Гц, 1H), 1,53 (ддд, *J*=23,3, 7,9, 4,0 Гц, 2H), 0,66 (к, *J*=7,4

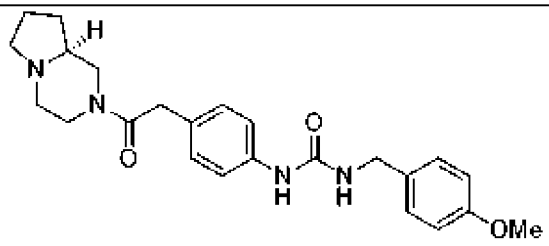
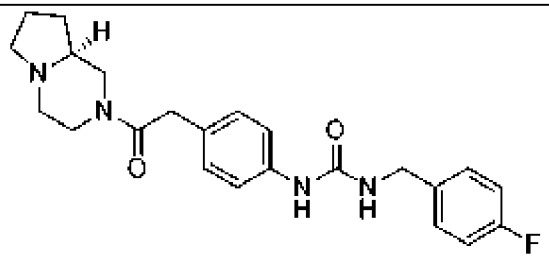
			Гц, 1H), -0,01 (к, *J*=4,4 Гц, 1H).
178	**1.3**	2-метил-2,6-диазаспиро[3.4]октан	 **Соединение 178. {[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[2-(2-метил-2,6-диазаспиро[3.4]окт-6-ил)-2-оксоэтил]фенил}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 411,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,43 (с, 1H), 7,41-7,30 (м, 4H), 7,27 (т, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J*=17,6, 8,6 Гц, 2H), 7,05 (дт, *J*=15,4, 8,5 Гц, 3H), 4,36 (д, *J*=12,9 Гц, 3H), 4,12-3,92 (м, 2H), 3,84-3,56 (м, 3H), 3,50 (с, 2H), 2,87 (д, *J*=14,7 Гц, 2H), 2,28 (т, *J*=7,0 Гц, 1H), 2,20 (т, *J*=7,2 Гц, 1H), 1,32 (с, 2H).
163	**1.3**	7-метил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан	 **Соединение 163. {[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[2-(7-метил-2,7-диазаспиро[3.5]нон-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 425,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,50 (с, 1H), 7,40-7,29 (м, 4H), 7,18 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,12-7,02 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,04 (д, *J*=26,7 Гц, 4H), 2,75 (с, 3H), 2,01 (т, *J*=5,7 Гц, 4H), 1,31 (с, 1H).

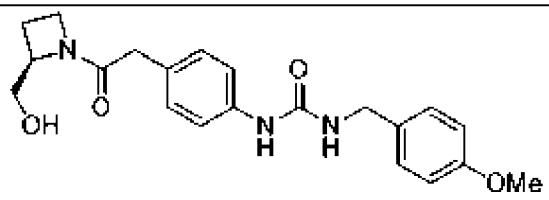
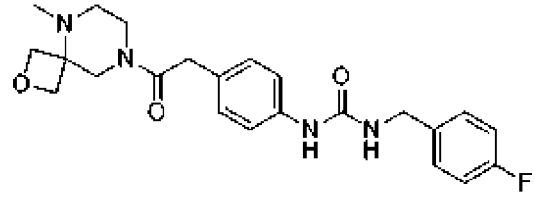
149	**1.3**	4-((3-метилизоксазол-5-ил)метокси)циклогексан-1-амин	 **Соединение 149. 2-[4-({[(4-фторфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]-N-{4-[(3-метилизоксазол-5-ил)метокси]циклогексил}ацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 605,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,40-7,27 (м, 4H), 7,19 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,07 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,26 (с, 1H), 3,64 (с, 2H), 2,29 (с, 4H), 2,14-1,98 (м, 3H), 1,97-1,87 (м, 2H), 1,45-1,21 (м, 8H), 0,98-0,84 (м, 2H).
162	**1.3**	3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ол	 **Соединение 162. {[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[2-(6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 384,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,40-7,31 (м, 4H), 7,14 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,07 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,70 (д, *J*=11,4 Гц, 2H), 3,60 (д, *J*=11,6 Гц, 3H), 3,44 (дд, *J*=12,3, 4,8 Гц, 1H), 3,37 (с, 2H), 2,95 (с, 1H), 1,72 (п, *J*=8,2 Гц, 2H), 1,31 (с, 1H).
158	**1.3**	трет-бутил-((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)карбамат	

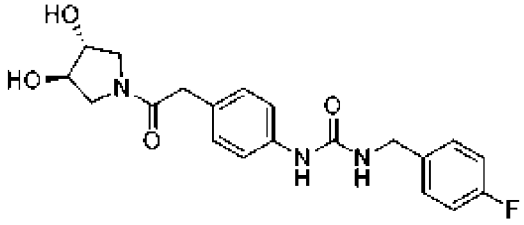
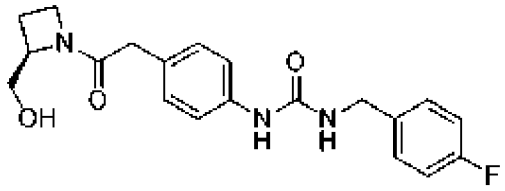
			Соединение 158. N-[4-(2-{(5S,1R)-6-[(трет-бутокси)карбониламино]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил}-2-оксоэтил)фенил]{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 383,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,39-7,27 (м, 4H), 7,16 (т, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,06 (т, *J*=11,3 Гц, 3H), 6,60 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73-3,39 (м, 5H), 2,07 (с, 1H), 1,64 (д, *J*=25,7 Гц, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,25 (с, 1H).
240	**1.1**	(R)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид	 **Соединение 240. (2R)-4,4-дифтор-1-{2-[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}пирролидин-2-карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 447,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,08 (дт, *J*=16,0, 7,6 Гц, 2H), 6,93-6,82 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 4,45 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,02 (ддд, *J*=41,0, 29,6, 13,3 Гц, 1H), 3,74 (д, *J*=1,6 Гц, 2H), 3,59 (с, 1H), 3,47 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 3,18 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 2,98 (с, 1H), 2,82 (с, 1H), 2,75-2,65 (м, 1H), 2,35 (д, *J*=11,9 Гц, 1H).

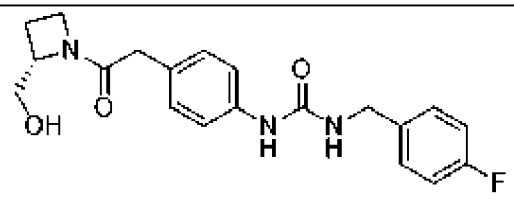
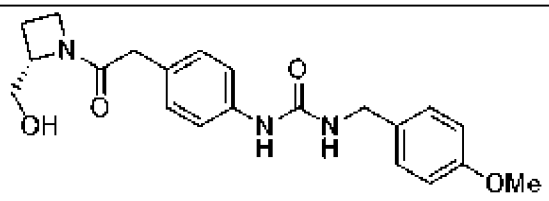
198	**1.1**	4-((3-метилизоксазол-5-ил)метокси)циклогексан-1-амин	 **Соединение 198. 2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-{4-[(3-метилизоксазол-5-ил)метокси]циклогексил}ацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 508,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,43 (с, 1H), 7,85 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,50 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,21 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,74 (д, *J*=1,5 Гц, 3H), 3,49 (с, 1H), 3,27 (с, 2H), 3,18 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 2,22 (д, *J*=1,4 Гц, 3H), 1,97 (д, *J*=10,6 Гц, 2H), 1,78 (д, *J*=11,0 Гц, 2H), 1,21 (к, *J*=12,7, 12,2 Гц, 4H).
235	**1.1**	3-азабицикло[3.1.0]гексан	 **Соединение 235. ({4-[2-(3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 380,15 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,37-7,26 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,04 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,49 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (д, *J*=1,4 Гц, 4H), 3,59 (т, *J*=10,6 Гц, 2H), 3,47 (д, *J*=9,4 Гц, 4H), 3,23 (дд, *J*=11,8, 4,4 Гц, 1H), 1,61-

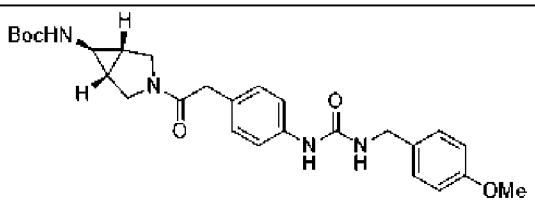
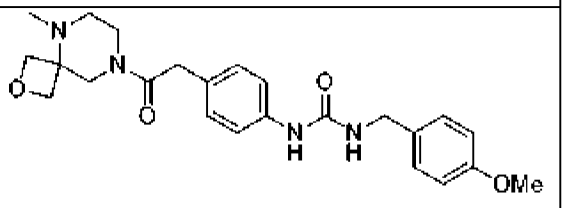
			1,41 (м, 3H), 0,66 (к, *J*=7,4 Гц, 1H), -0,00 (к, *J*=4,4 Гц, 1H).
261	**1.1**	2-метил-2,6-диазаспиро[3.4]октан	 **Соединение 261. N-[(4-метоксифенил)метил]({4-[2-(2-метил-2,6-диазаспиро[3.4]окт-6-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 424,15 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,32 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,07 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 4,22 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 4,18-3,92 (м, 4H), 3,74 (с, 3H), 3,69 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 3,52 (д, *J*=14,2 Гц, 4H), 3,18 (с, 3H), 2,85 (т, *J*=5,9 Гц, 3H), 2,19 (т, *J*=6,5 Гц, 1H), 2,09 (т, *J*=7,1 Гц, 1H).
216	**1.1**	3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ол	 **Соединение 216. ({4-[2-(6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 396,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 7,31 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,03 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,93-6,87 (м, 2H), 6,49 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,10 (к, *J*=5,6 Гц, 1H), 3,74 (д, *J*=1,3 Гц,

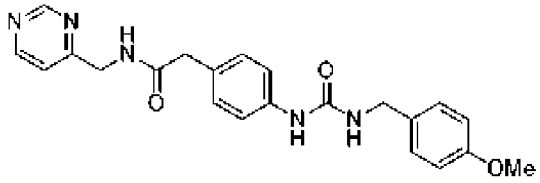
			3H), 3,64-3,46 (м, 4H), 3,45 (с, 2H), 3,28 (дд, *J*=12,0, 5,2 Гц, 1H), 3,18 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 2,82 (с, 1H), 1,68-1,50 (м, 2H).
269	**1.1**	(S)-октагидропирроло[1,2-a]пиразин	 **Соединение 269. ({4-[2-((1S)-3,6-диазабицикло[4.3.0]нон-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 424,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,32 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,07 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,49 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,49 (д, *J*=12,4 Гц, 1H), 4,35 (д, *J*=13,1 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,15-4,00 (м, 1H), 3,89 (д, *J*=13,6 Гц, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,96 (тд, *J*=24,8, 23,3, 13,6 Гц, 3H), 2,82-2,56 (м, 1H), 2,38-2,23 (м, 1H), 2,09-1,82 (м, 1H), 1,81-1,58 (м, 2H), 1,35-1,20 (м, 1H).
189	**1.3**	(S)-октагидропирроло[1,2-a]пиразин	 **Соединение 189. N-{4-[2-((1S)-3,6-диазабицикло[4.3.0]нон-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 411,10

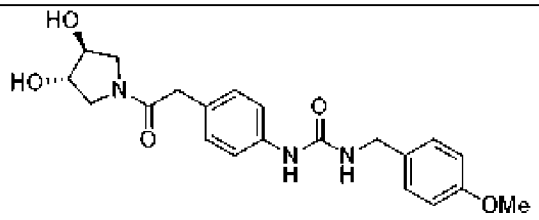
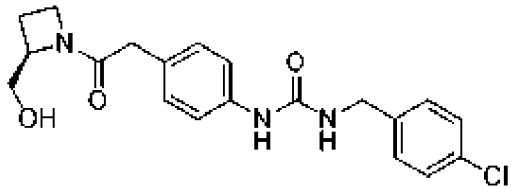
			(M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,26 (с, 1H), 7,42-7,30 (м, 3H), 7,19 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,07 (т, 3H), 4,53-4,42 (м, 1H), 4,38 (с, 1H), 4,32 (д, *J*=14,3 Гц, 1H), 4,14 (дд, *J*=15,6, 11,3 Гц, 1H), 3,97 (д, *J*=14,7 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,51 (т, *J*=12,2 Гц, 1H), 3,30-3,13 (м, 2H), 3,13-3,02 (м, 1H), 3,00-2,78 (м, 2H), 2,72 (т, *J*=11,1 Гц, 1H), 2,13 (дк, *J*=12,5, 6,4 Гц, 1H), 2,02 (г, *J*=7,4, 6,9 Гц, 2H), 1,65 (дк, *J*=26,8, 10,2 Гц, 1H).
309	**1.1**	(R)-азетидин-2-илметанол	 **Соединение 309. [(4-{2-[(2R)-2-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 384,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 7,31 (т, *J*=6,5 Гц, 2H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,08 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,93-6,87 (м, 2H), 6,50 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 5,09 (д, *J*=5,5 Гц, 1H), 4,87 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 4,01 (с, 1H), 3,74 (д, *J*=1,5 Гц, 3H), 3,72-3,59 (м, 2H), 3,54 (д, *J*=11,2 Гц, 1H), 2,22 (дт, *J*=16,7, 8,2 Гц, 1H), 1,99 (д, *J*=34,9 Гц, 1H).
183	**1.3**	5-метил-2-окса-5,8-диазаспиро[3.5]нонан	 **Соединение 183. {[(4-**

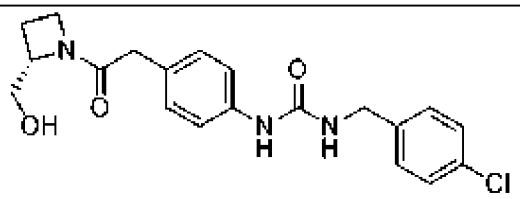
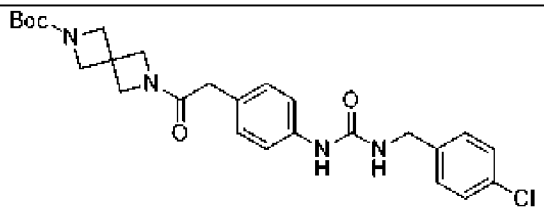
			фторфенил)метил]амино}-N-{4-[2-(9-метил-2-окса-6,9-диазаспиро[3.5]нон-6-ил)-2-оксоэтил]фенил}карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 427,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 1H), 7,39-7,28 (м, 4H), 7,22-7,10 (м, 3H), 7,06 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 6,61 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,61 (дд, *J*=16,8, 6,7 Гц, 2H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,06 (д, *J*=6,6 Гц, 1H), 3,99 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 3,69 (д, *J*=10,6 Гц, 3H), 3,62 (с, 1H), 3,47-3,38 (м, 2H), 2,40 (д, *J*=13,4 Гц, 3H), 2,36-2,32 (м, 1H), 2,28-2,20 (м, 1H).
197	**1.3**	(3R,4R)-пирролидин-3,4-диол	 **Соединение 197. N-{4-[2-((3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 388,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,39-7,29 (м, 4H), 7,19 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,07 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,18-4,02 (м, 2H), 3,77 (дд, *J*=11,5, 4,1 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,62 (дд, *J*=13,0, 4,2 Гц, 1H), 3,51 (д, *J*=11,9 Гц, 2H).
186	**1.3**	(R)-азетидин-2-илметанол	 **Соединение 186. N-(4-{2-[(2R)-2-**

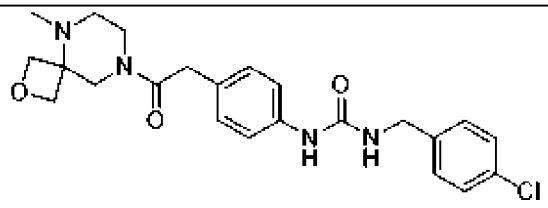
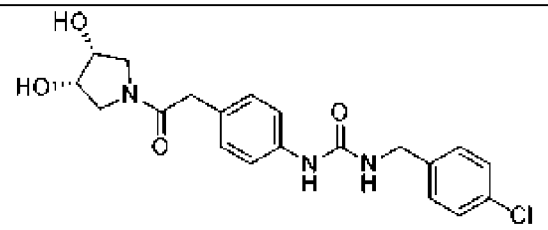
			(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 372,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,40-7,30 (м, 4H), 7,22-7,15 (м, 2H), 7,11-7,02 (м, 2H), 4,61-4,52 (м, 1H), 4,51-4,44 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,11 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 3,94-3,83 (м, 2H), 3,76 (дд, *J*=12,3, 4,6 Гц, 1H), 3,68 (дд, *J*=11,9, 4,7 Гц, 1H), 3,64-3,47 (м, 1H), 3,44 (с, 1H), 2,46-2,24 (м, 1H), 2,23-2,09 (м, 1H), 2,05 (с, 1H).
185	**1.3**	(S)-азетидин-2-илметанол	 **Соединение 185. N-(4-{2-[(2S)-2-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 372,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,37-7,29 (м, 4H), 7,18 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,10-7,01 (м, 2H), 4,61-4,53 (м, 1H), 4,52-4,44 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,11 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,76 (дд, *J*=12,3, 4,7 Гц, 1H), 3,68 (дд, *J*=11,9, 4,8 Гц, 1H), 3,64-3,47 (м, 1H), 3,44 (с, 1H), 2,46-2,23 (м, 1H), 2,21-2,08 (м, 1H), 2,04 (с, 1H).
298	**1.1**	(S)-азетидин-2-илметанол	

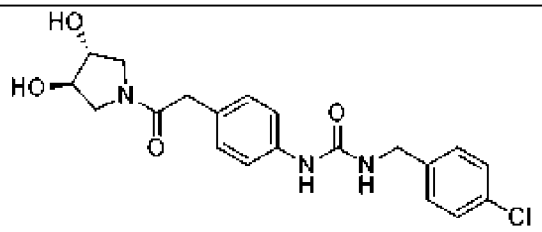
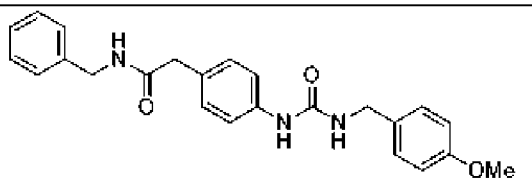
			Соединение 298. [(4-{2-[(2S)-2-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 384,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,43 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 7,31 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,08 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,91-4,84 (м, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 4,01 (с, 1H), 3,74 (д, *J*=1,6 Гц, 3H), 3,68-3,48 (м, 2H), 2,31-1,91 (м, 3H).
245	**1.1**	трет-бутил-((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)карбамат	 **Соединение 245. {[4-(2-{(5S,1R)-6-[(трет-бутокси)карбониламино]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил}-2-оксоэтил)фенил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 495,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,26-7,19 (м, 2H), 7,04 (д, *J*=6,5 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 6,48 (с, 1H), 4,21 (д, *J*=5,1 Гц, 2H), 3,73 (т, *J*=2,3 Гц, 4H), 3,58 (д, *J*=10,7 Гц, 4H), 3,46 (с, 2H), 3,25 (д, *J*=10,7 Гц, 2H), 1,95 (с, 4H), 1,54 (с, 9H).
255	**1.1**	5-метил-2-окса-5,8-диазаспиро[3.5]нонан	

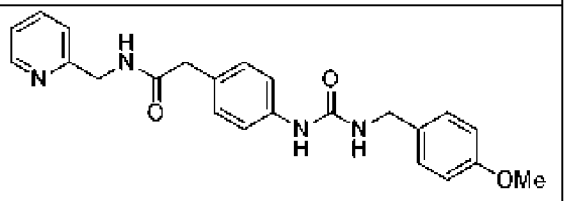
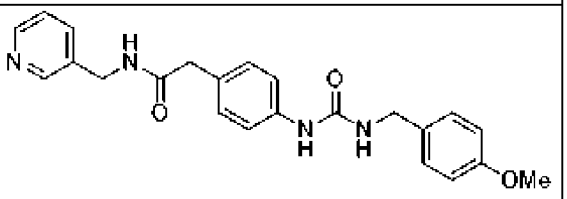
			Соединение 255. N-[(4-метоксифенил)метил]({4-[2-(9-метил-2-окса-6,9-диазаспиро[3.5]нон-6-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 440,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 7,33 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,13 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,06 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,49 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,61 (дд, *J*=16,8, 6,8 Гц, 2H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 4,08 (дд, *J*=15,2, 6,0 Гц, 2H), 3,99 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 3,74 (д, *J*=1,4 Гц, 3H), 3,69 (д, *J*=10,2 Гц, 2H), 3,62 (с, 1H), 3,18 (д, *J*=4,6 Гц, 2H), 2,38 (т, *J*=16,1 Гц, 4H), 2,24 (с, 1H).
330	**1.1**	пиримидин-4-илметанамин	 **Соединение 330. 2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(пиримидин-4-илметил)ацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 406,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,10 (с, 1H), 8,72 (д, *J*=5,4 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,33 (т, *J*=8,1 Гц, 3H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,15 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,51 (с, 1H), 4,34 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,22 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,45 (с, 2H).

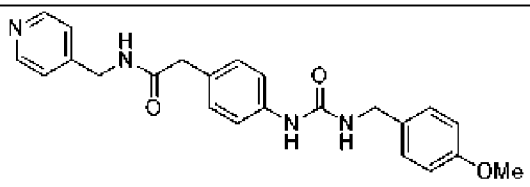
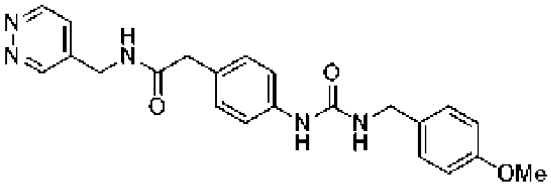
343	**1.1**	(3S,4S)-пирролидин-3,4-диол	 **Соединение 343. ({4-[2-((3S,4S)-3,4-дигидроксипирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 400,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,31 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,08 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,48 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 5,16 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 5,08 (д, *J*=3,3 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,96 (с, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,74 (д, *J*=1,4 Гц, 3H), 3,68-3,56 (м, 1H), 3,35 (д, *J*=5,8 Гц, 1H), 3,28 (д, *J*=13,4 Гц, 2H), 3,18 (д, *J*=5,4 Гц, 1H).
68	**1.2**	(R)-азетидин-2-илметанол	 **Соединение 68. N-(4-{2-[(2R)-2-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 388,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 7,40 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,0 Гц, 4H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,62 (с, 1H), 5,08 (т, *J*=5,4 Гц, 1H), 4,87 (т, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,45 (д, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 4,06-3,95 (м, 1H), 3,78-3,60 (м, 2H),

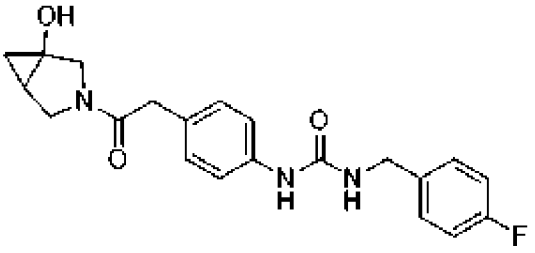
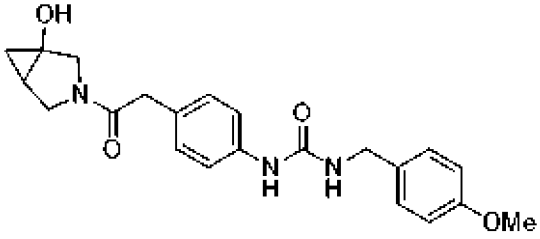
			3,58-3,51 (м, 1H), 3,30 (с, 1H), 2,32-2,13 (м, 1H), 2,09-1,88 (м, 1H).
63	**1.2**	(S)-азетидин-2-илметанол	 **Соединение 63. N-(4-{2-[(2S)-2-(гидроксиметил)азетидинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 388,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (д, *J*=6,6 Гц, 1H), 7,40 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,33 (д, *J*=7,9 Гц, 4H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,64 (д, *J*=7,0 Гц, 1H), 5,08 (т, *J*=5,6 Гц, 1H), 4,87 (т, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,45 (дд, *J*=8,9, 4,6 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,01 (к, *J*=6,7, 4,7 Гц, 1H), 3,77-3,59 (м, 2H), 3,58-3,49 (м, 1H), 3,30 (с, 1H), 2,32-2,12 (м, 1H), 2,08-1,89 (м, 1H).
106	**1.2**	трет-бутил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат	 **Соединение 106. трет-бутил-6-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбонилам ино)фенил]ацетил}-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 500,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1H), 7,40 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,2 Гц, 4H), 7,06 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,67 (с, 1H), 4,28 (д, *J*=6,9

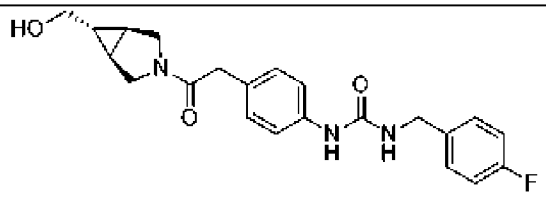
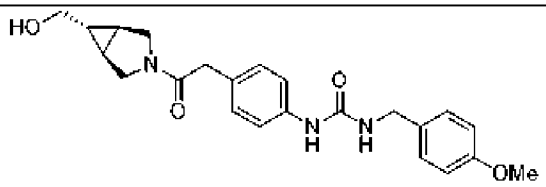
			Гц, 4H), 3,97 (с, 6H), 3,29 (с, 2H), 1,38 (с, 8H), 0,96 (д, *J*=6,6 Гц, 1H).
73	**1.2**	5-метил-2-окса-5,8-диазаспиро[3.5]нонан	 **Соединение 73. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[2-(9-метил-2-окса-6,9-диазаспиро[3.5]нон-6-ил)-2-оксоэтил]фенил}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 443,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 7,40 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,33 (д, *J*=7,6 Гц, 4H), 7,13 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,06 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 6,63 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,61 (дд, *J*=16,7, 6,7 Гц, 2H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,02 (дд, *J*=29,3, 6,8 Гц, 2H), 3,69 (д, *J*=10,5 Гц, 3H), 3,62 (с, 1H), 3,41 (с, 2H), 2,38 (т, *J*=16,2 Гц, 4H), 2,25 (с, 1H).
118	**1.2**	(3R,4S)-пирролидин-3,4-диол	 **Соединение 118. N-{4-[2-((4S,3R)-3,4-дигидроксипирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 404,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 7,40 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,4 Гц, 4H), 7,08 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,96 (д, *J*=5,3

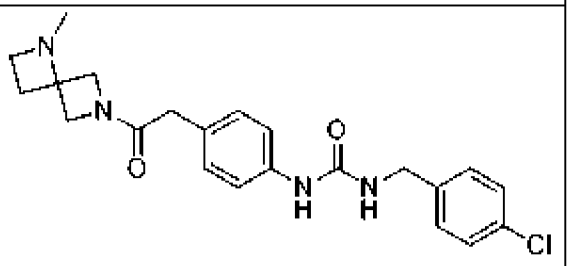
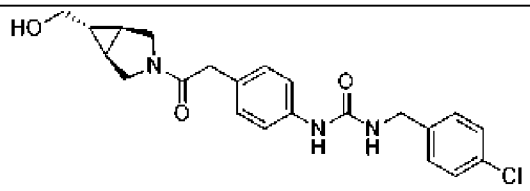
			Гц, 1H), 4,88 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,03 (к, *J*=5,3 Гц, 1H), 3,98 (к, *J*=4,6 Гц, 1H), 3,61 (дд, *J*=10,2, 6,1 Гц, 1H), 3,48 (с, 2H), 3,38 (дд, *J*=12,3, 5,4 Гц, 1H), 3,28 (дд, *J*=10,2, 6,1 Гц, 1H), 3,18 (дд, *J*=12,0, 4,5 Гц, 1H).
121	**1.2**	(3R,4R)-пирролидин-3,4-диол	 **Соединение 121. N-{4-[2-((3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 404,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 7,40 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,3 Гц, 4H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 5,16 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 5,08 (д, *J*=3,2 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,96 (с, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,62 (дд, *J*=11,0, 4,1 Гц, 1H), 3,50 (с, 2H), 3,37 (д, *J*=11,6 Гц, 2H), 3,28 (д, *J*=12,5 Гц, 1H).
280	**1.1**	фенилметанамин	 **Соединение 280. 2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-бензилацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 404,15 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,32 (д, *J*=8,0 Гц, 4H), 7,23 (д, *J*=7,9 Гц, 3H), 7,10 (дд, *J*=21,8, 8,2 Гц, 2H),

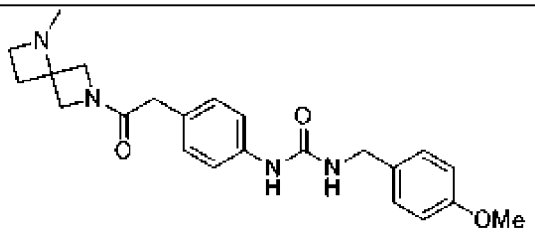
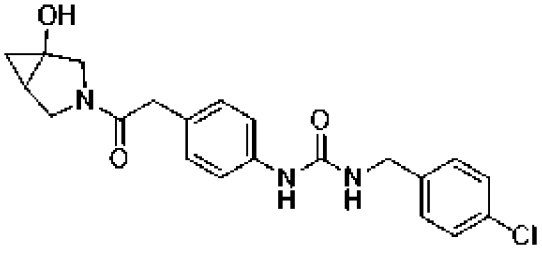
			6,90 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 4,24 (дд, *J*=18,5, 5,9 Гц, 4H), 3,74 (с, 3H), 1,25 (с, 1H), 1,14-0,96 (м, 4H).
289	**1.1**	пиридин-2-илметанамин	 **Соединение 289. 2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(2-пиридилметил)ацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 405,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,74 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,32 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,3 Гц, 4H), 7,15 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,48 (д, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,35 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,42 (с, 2H).
311	**1.1**	пиридин-3-илметанамин	 **Соединение 311 2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(3-пиридилметил)ацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 405,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1H), 8,45 (д, *J*=12,7 Гц, 2H), 7,70-7,61 (м, 1H), 7,38 (дд, *J*=7,5, 5,1 Гц, 1H), 7,32 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,12 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,48 (с, 1H), 4,30 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,39

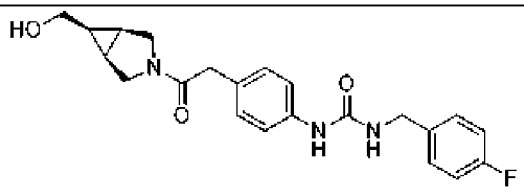
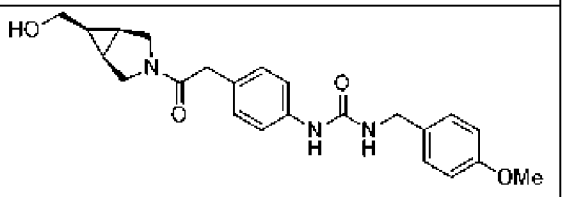
			(с, 3H).
312	**1,1**	пиридин-4-илметанамин	 **Соединение 312. 2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(4-пиридилметил)ацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 405,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 8,48 (д, *J*=4,9 Гц, 2H), 8,45 (с, 1H), 7,33 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,22 (т, *J*=8,0 Гц, 4H), 7,14 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 4,29 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,74 (д, *J*=1,6 Гц, 3H), 3,42 (с, 2H).
299	**1.1**	пиридазин-4-илметанамин	 **Соединение 299. 2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(пиридазин-4-илметил)ацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 406,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,13 (д, *J*=5,4 Гц, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,61 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,48-8,41 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,32 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,14 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 6,49 (с, 2H), 4,33 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 3H), 3,74 (с, 4H).

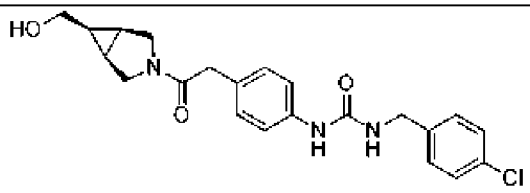
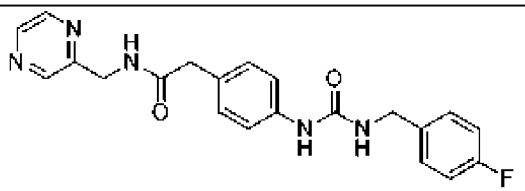
172	**1.3**	3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол	 **Соединение 172. N-[(4-фторфенил)метил]({4-[2-(1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 384,15 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,34 (дд, *J*=11,4, 4,5 Гц, 4H), 7,16 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,05 (т, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,60 (с, 1H), 5,98-5,87 (м, 1H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,81 (т, *J*=9,4 Гц, 1H), 3,60 (с, 1H), 3,53-3,37 (м, 4H), 3,27-3,13 (м, 3H), 1,48 (д, *J*=21,8 Гц, 1H), 0,98 (с, 1H), 0,32 (с, 1H).
283	**1.1**	3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол	 **Соединение 283. ({4-[2-(1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 369,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,31 (с, 2H), 7,23 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,04 (т, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,95-6,86 (м, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,92 (д, *J*=17,7 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,15-4,04 (м, 1H), 3,81 (т, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,74 (д, *J*=1,7 Гц, 3H), 3,60 (с, 1H),

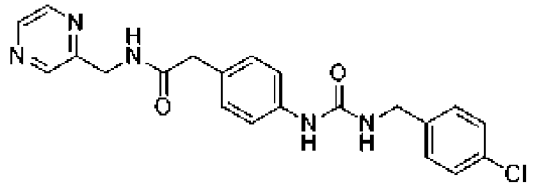
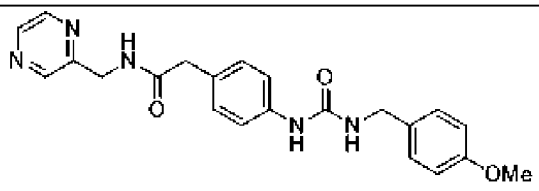
			3,45 (дд, *J*=21,7, 12,7 Гц, 3H), 3,18 (д, *J*=5,4 Гц, 2H), 2,69 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 1,48 (д, *J*=22,6 Гц, 1H), 0,97 (с, 0H), 0,33 (с, 1H).
171	**1.3**	((1R,5S,6r)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метанол	 **Соединение 171. [(4-{2-[(5S,1R)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-фторфенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 398,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (с, 1H), 7,39-7,28 (м, 4H), 7,16 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,05 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,60 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,27 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,60 (дд, *J*=17,4, 11,0 Гц, 2H), 3,49 (д, *J*=15,9 Гц, 3H), 3,31-3,22 (м, 3H), 1,46 (д, *J*=22,9 Гц, 2H), 0,64 (с, 1H).
249	**1.1**	((1R,5S,6r)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метанол	 **Соединение 249. [(4-{2-[(5S,1R)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 410,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,31 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,04 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,49 (т, *J*=6,0

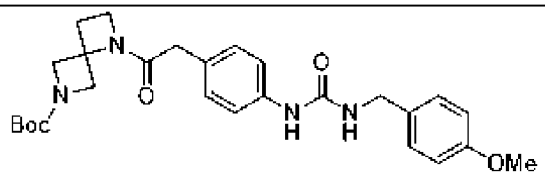
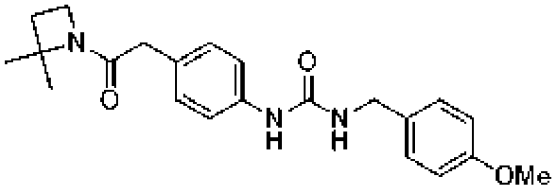
			Гц, 1H), 4,50 (т, *J*=5,6 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,60 (дд, *J*=17,4, 11,1 Гц, 2H), 3,49 (д, *J*=15,9 Гц, 3H), 3,31-3,23 (м, 3H), 1,46 (д, *J*=22,3 Гц, 2H), 0,64 (с, 1H).
126	**1.2**	1-метил-1,6-диазаспиро[3.3]гептан	 **Соединение 126. N-[(4-хлорфенил)метил]({4-[2-(5-метил-2,5-диазаспиро[3.3]гепт-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 414,15 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,48 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,40 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,33 (д, *J*=7,6 Гц, 4H), 7,10 (дд, *J*=17,8, 7,9 Гц, 3H), 6,63 (с, 1H), 4,49-4,39 (м, 2H), 4,28 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 4,20-4,07 (м, 2H), 3,97-3,85 (м, 2H), 3,18 (д, *J*=4,6 Гц, 1H), 2,68 (с, 1H), 2,32 (д, *J*=16,8 Гц, 2H).
48	**1.2**	((1R,5S,6r)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метанол	 **Соединение 48. [(4-{2-[(5S,1R)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 415,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 7,40 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,6

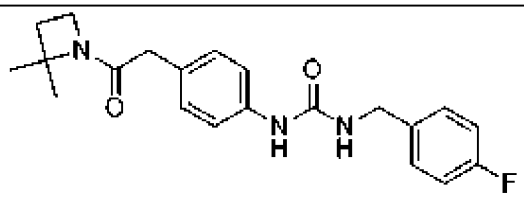
			Гц, 3H), 7,05 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,29 (д, *J*=7,7 Гц, 8H), 3,18 (д, *J*=5,4 Гц, 3H).
342	**1.1**	1-метил-1,6-диазаспиро[3.3]гептан	 **Соединение 342. N-[(4-метоксифенил)метил]({4-[2-(5-метил-2,5-диазаспиро[3.3]гепт-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 409,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,48 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,32 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,09 (дд, *J*=18,8, 7,9 Гц, 3H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 4,21 (д, *J*=5,7 Гц, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,18 (с, 1H), 2,46 (с, 6H), 2,32 (д, *J*=16,9 Гц, 2H).
53	**1.2**	3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол	 **Соединение 53. N-[(4-хлорфенил)метил]({4-[2-(1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}амино)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 401,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 7,40 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,33 (д, *J*=7,8 Гц, 4H), 7,05 (т, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,63 (с, 1H), 5,92 (д, *J*=17,6 Гц, 1H),

			4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,81 (т, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,61 (д, *J*=11,1 Гц, 1H), 3,45 (дд, *J*=22,3, 13,3 Гц, 5H), 3,20 (дд, *J*=20,2, 8,2 Гц, 1H), 1,48 (д, *J*=22,3 Гц, 2H), 1,05-0,92 (м, 1H), 0,32 (с, 1H).
177	**1.3**	((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метанол	 **Соединение 177. [(4-{2-[(5S,1R)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-фторфенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 398,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,33 (дд, *J*=7,5, 5,2 Гц, 4H), 7,16 (т, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,06 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,64-6,54 (м, 1H), 4,43 (т, *J*=5,5 Гц, 1H), 4,27 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,10 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 3,64 (дд, *J*=10,9, 5,3 Гц, 1H), 3,54 (д, *J*=10,6 Гц, 1H), 3,45 (д, *J*=8,6 Гц, 3H), 3,29-3,16 (м, 2H), 1,81-1,57 (м, 2H), 1,09 (п, *J*=7,7 Гц, 1H).
266	**1.1**	((1R,5S,6r)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метанол	 **Соединение 266: [(4-{2-[(5S,1R)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 415,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,54 (с,

			1H), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 4H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,63 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,43 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,10 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,64 (дд, J=10,6, 5,3 Гц, 1H), 3,54 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,45 (д, J=9,0 Гц, 3H), 3,18 (д, J=5,2 Гц, 2H), 1,81-1,60 (м, 2H), 1,10 (к, J=7,9 Гц, 1H).
61	**1.2**	((1R,5S,6r)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метанол	 **Соединение 61: [(4-{2-[(5S,1R)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 415,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,54 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 4H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,63 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,43 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,10 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,64 (дд, J=10,6, 5,3 Гц, 1H), 3,54 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,45 (д, J=9,0 Гц, 3H), 3,18 (д, J=5,2 Гц, 2H), 1,81-1,60 (м, 2H), 1,10 (к, J=7,9 Гц, 1H).
193	**1.3**	пиразин-2-илметанамин	 **Соединение 193. 2-[4-({N-[(4-фторфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(пиразин-2-илметил)ацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР

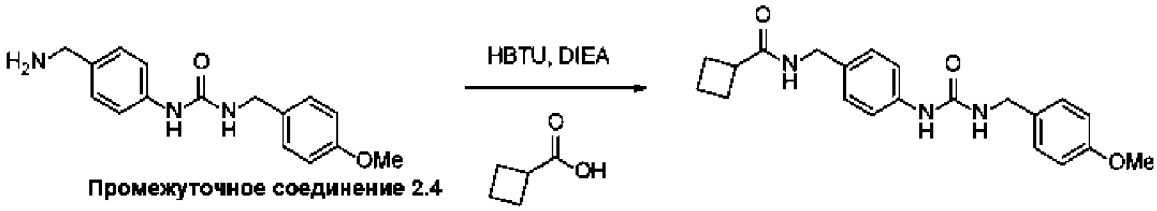
			(POS.) m/z: 394,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,51 (д, *J*=10,9 Гц, 3H), 7,33 (д, *J*=7,7 Гц, 4H), 7,15 (т, *J*=6,1 Гц, 4H), 6,61 (с, 1H), 4,41 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,42 (с, 2H).
83	**1.2**	пиразин-2-илметанамин	 **Соединение 83. 2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(пиразин-2-илметил)ацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 411,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64 (с, 1H), 8,54 (дд, *J*=20,8, 12,1 Гц, 4H), 7,40 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,33 (д, *J*=7,7 Гц, 4H), 7,14 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,63 (с, 1H), 4,41 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,28 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 3,42 (с, 2H).
321	**1.1**	пиразин-2-илметанамин	 **Соединение 321. 2-[4-({N-[(4-метоксифенил)метил]карбамоил}амино)фенил]-N-(пиразин-2-илметил)ацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 406,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64 (с, 1H), 8,52 (дд, *J*=30,8, 20,6 Гц, 4H), 7,32 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,14 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 4,41 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,22

			(д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,10 (д, *J*=5,4 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H).
352	**1.1**	трет-бутил-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилат	 **Соединение 352. трет-бутил-5-{2-[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2,5-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 395,15 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (т, *J*=6,9 Гц, 1H), 7,33 (с, 2H), 7,23 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,10 (т, *J*=10,7 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,55 (с, 1H), 4,58 (с, 3H), 4,47 (с, 3H), 4,22 (д, *J*=5,2 Гц, 2H), 4,09 (д, *J*=14,7 Гц, 3H), 3,95 (д, *J*=20,8 Гц, 4H), 3,73 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).
215	**1.1**	2,2-диметилазетидин	 **Соединение 215. ({4-[2-(2,2-диметилазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 382,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,31 (т, *J*=6,9 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,08 (т, *J*=9,3 Гц, 2H), 6,93-6,87 (м, 2H), 6,53 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,98 (т, *J*=7,7 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 1,99

			(дт, *J*=24,2, 7,8 Гц, 2H), 1,51 (с, 2H), 1,42 (с, 6H).
170	**1.3**	2,2-диметилазетидин	 **Соединение 170. ({4-[2-(2,2-диметилазетидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-фторфенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 370,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,42-7,27 (м, 4H), 7,16 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=7,7 Гц, 2H), 6,61 (с, 1H), 4,27 (д, *J*=6,0 Гц, 3H), 3,30-3,20 (м, 3H), 3,16-3,05 (м, 1H), 1,61-1,36 (м, 3H), 1,16 (с, 1H), 1,08 (с, 3H).

Пример 3

Синтез N-{4-[(циклобутилкарбониламино)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамида (Соединение 221)

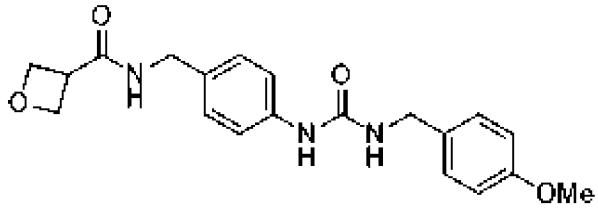
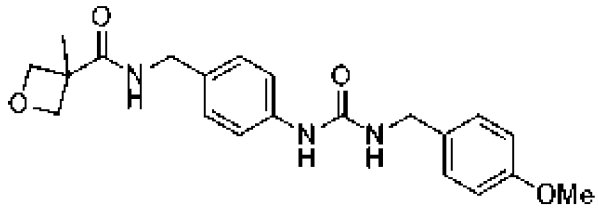


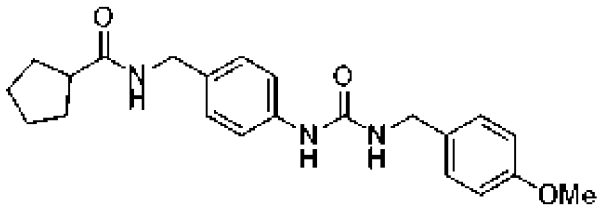
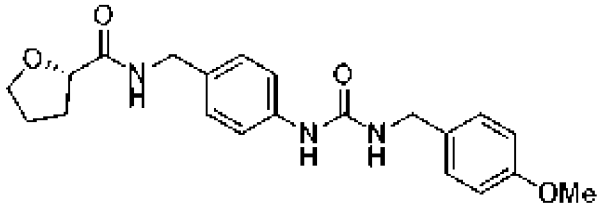
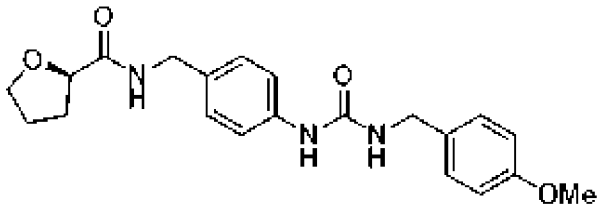
Промежуточное соединение 2.4

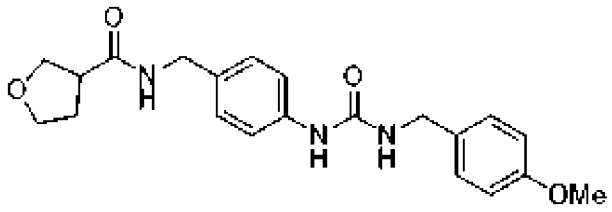
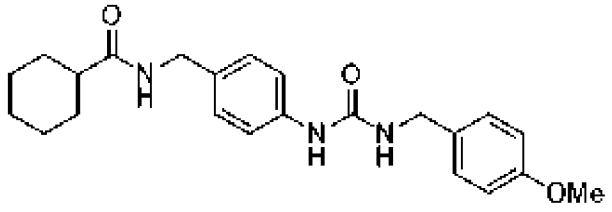
[333] В сцинтилляционную пробирку загружали циклобутанкарбоновую кислоту (42 мг, 0,63 ммоль, 1,0 экв.) и гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония (320 мг, 0,84 ммоль, 2,0 экв.) в диметилформамиде (2 мл). Добавляли N, N-диизопропилэтиламин (37 мкл, 0,21 ммоль, 0,5 экв.). Добавляли 1-(4-(аминометил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевину (180 мг, 0,63 ммоль, 1,5 экв.), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 30 минут. Полученную реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 8 мл). Органическую фазу сушили до вязкого масла, которое очищали ВЭЖХ с обращенной фазой 10%-100% раствором ацетонитрила в воде, который пропускали в течение 30 минут в колонке Phenomonex Gemini 5u C18, получая желаемый продукт (38,0 мг, 0,10 ммоль, выход 25%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 368,15 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц,

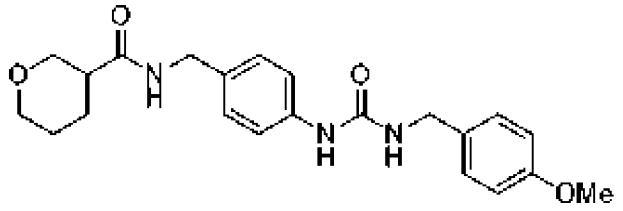
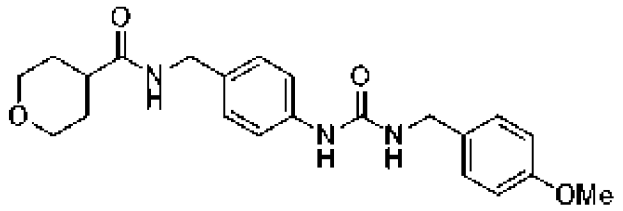
ДМСО-d6) δ 8,45 (с, 1H), 7,33 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,48 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=22,4, 5,9 Гц, 4H), 3,74 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,04 (п, J=8,6 Гц, 1H), 2,14 (п, J=9,4 Гц, 2H), 2,02 (д, J=9,4 Гц, 2H), 1,88 (к, J=9,1 Гц, 1H), 1,76 (д, J=10,0 Гц, 2H).

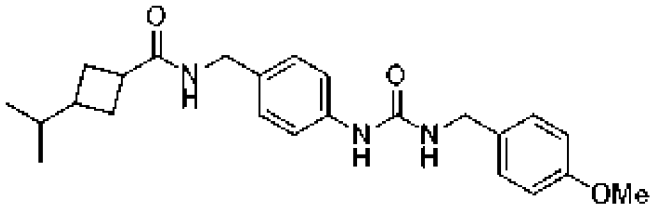
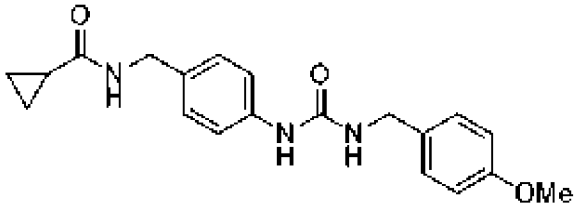
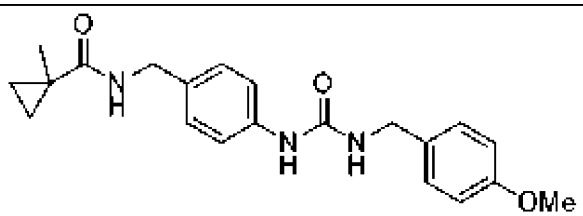
[334] Соединения в следующей таблице получали аналогично соединению 221 с использованием перечисленных промежуточных соединений и реагентов.

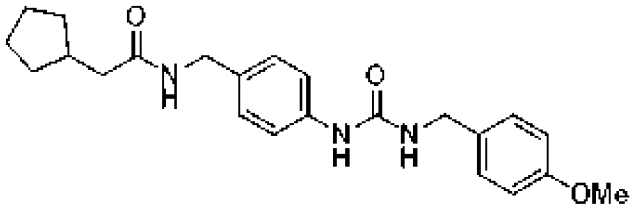
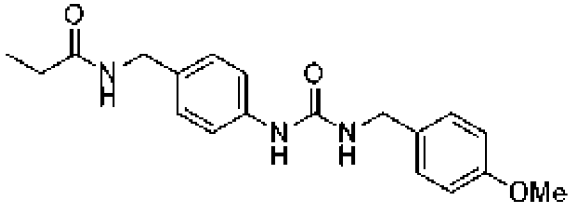
Пример №	**Промежуточное соединение**	**Карбоновая кислота**	**Структура, Наименование и Данные**
305	**2.4**	оксетан-3-карбоновая кислота	 **Соединение 305. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(оксетан-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 370,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,34 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,11 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,48 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,63 (д, *J*=7,2 Гц, 4H), 4,21 (д, *J*=5,7 Гц, 4H), 3,84-3,69 (м, 4H).
234	**2.4**	3-метилоксетан-3-карбоновая кислота	 **Соединение 305. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[(3-метилоксетан-3-ил)карбониламино]метил}фенил)карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 384,15 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (с, 1H), 8,32-8,25 (м, 1H), 7,35 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,11 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,94-6,86 (м, 2H), 6,49 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,73 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,24

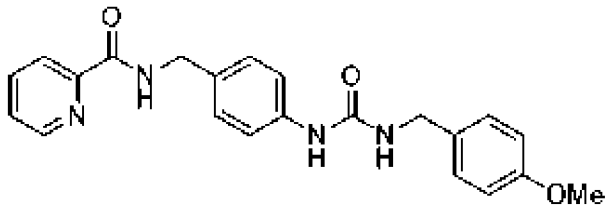
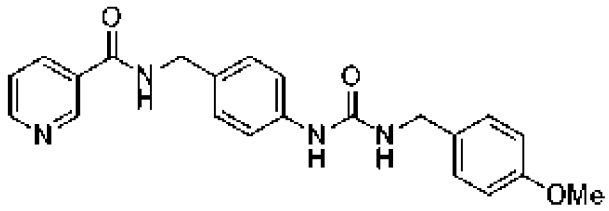
			(дд, *J*=17,0, 5,8 Гц, 6H), 3,74 (д, *J*=1,4 Гц, 3H), 1,51 (с, 3H).
254	**2.4**	циклопентанкарбоновая кислота	 **Соединение 254. N-{4-[(циклопентилкарбониламино)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 382,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,33 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,98-6,80 (м, 2H), 6,48 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,19 (дд, *J*=18,7, 5,9 Гц, 4H), 3,74 (д, *J*=1,5 Гц, 3H), 2,59 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 1,86-1,70 (м, 2H), 1,63 (с, 4H), 1,50 (с, 2H).
292	**2.4**	(S)-тетрагидрофуран-2-карбоновая кислота	 **Соединение 292. N-(4-{[((2S)оксолан-2-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 384,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 8,22 (т, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,32 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,94-6,84 (м, 2H), 6,56-6,41 (м, 1H), 4,21 (тд, *J*=13,3, 12,6, 6,8 Гц, 5H), 3,90 (к, *J*=6,9 Гц, 1H), 3,81-3,72 (м, 4H), 2,21-2,05 (м, 1H), 1,84 (ддт, *J*=23,7, 12,0, 6,8 Гц, 3H).
319	**2.4**	(R)-тетрагидрофуран-2-карбоновая	

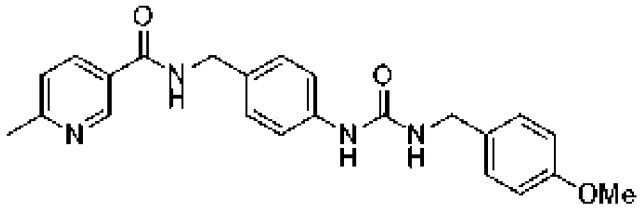
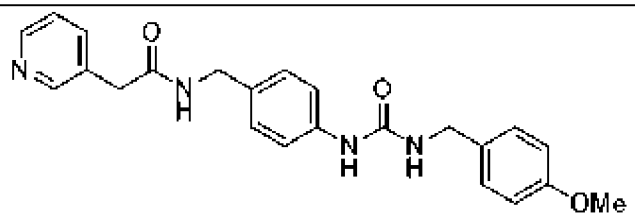
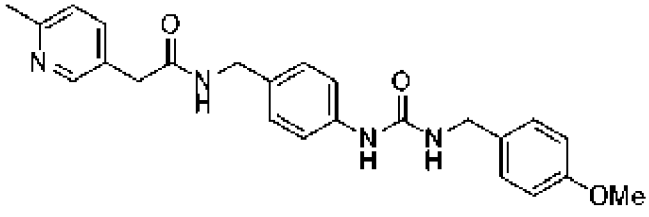
		кислота	**Соединение 319. N-(4-{[((2R)оксолан-2-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 384,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,32 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,48 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,22 (тд, *J*=13,3, 12,6, 6,2 Гц, 5H), 3,90 (к, *J*=6,9 Гц, 1H), 3,81-3,71 (м, 4H), 2,21-2,06 (м, 1H), 1,84 (дп, *J*=23,4, 7,2 Гц, 3H).
303	**2.4**	тетрагидрофуран-3-карбоновая кислота	 **Соединение 303 {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(оксолан-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 384,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,34 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,10 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,49 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,20 (дд, *J*=11,7, 5,8 Гц, 4H), 3,86 (т, *J*=8,1 Гц, 1H), 3,74 (с, 4H), 3,65 (дт, *J*=16,2, 7,5 Гц, 2H), 2,97 (п, *J*=7,6 Гц, 1H), 1,99 (к, *J*=7,2 Гц, 2H).
278	**2.4**	циклогексанкарбоновая кислота	 **Соединение 278. N-{4-[(циклогексилкарбониламино)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 396,15 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,32 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,08

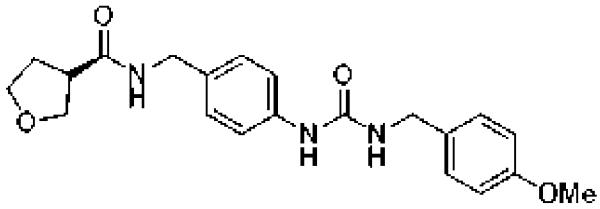
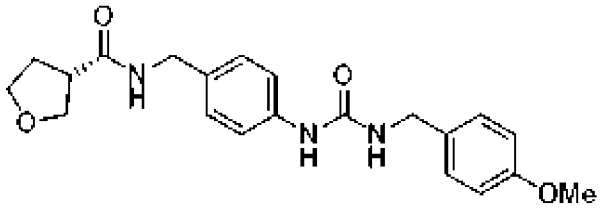
			(д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 6,48 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,18 (дд, *J*=24,3, 5,8 Гц, 4H), 3,74 (д, *J*=1,6 Гц, 3H), 2,14 (т, *J*=11,8 Гц, 1H), 1,76-1,57 (м, 5H), 1,43-1,11 (м, 5H).
274	**2.4**	тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновая кислота	 **Соединение 274. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(2H-3,4,5,6-тетрагидропиран-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 398,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,33 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,08 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,48 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,19 (дд, *J*=23,0, 5,8 Гц, 4H), 3,93-3,68 (м, 5H), 3,39-3,34 (м, 1H), 3,31-3,24 (м, 1H), 1,92-1,78 (м, 1H), 1,74-1,36 (м, 4H).
250	**2.4**	тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновая кислота	 **Соединение 250. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(2H-3,4,5,6-тетрагидропиран-4-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 398,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 8,22 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 7,33 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,54-6,43 (м, 1H), 4,19 (дд, *J*=16,2, 5,8 Гц, 4H), 3,86 (д, *J*=11,4 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,32-3,25 (м, 2H), 2,40 (п, *J*=8,5 Гц, 1H), 1,61 (к, *J*=5,6 Гц, 4H).

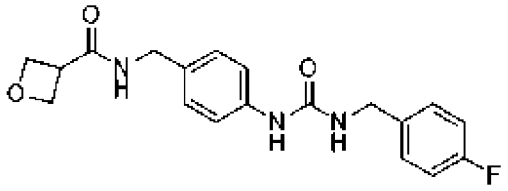
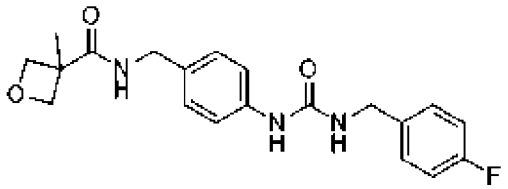
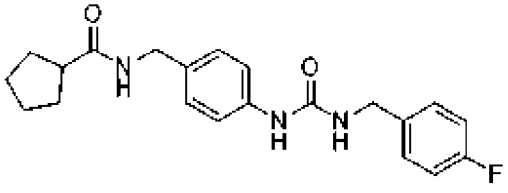
256	**2.4**	3-изопропилциклобутан-1-карбоновая кислота	 **Соединение 256. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-[4-({[3-(метилэтил)циклобутил]карбониламино}метил)фенил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 410,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 8,15-7,99 (м, 1H), 7,33 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,08 (дд, *J*=8,4, 4,5 Гц, 2H), 6,98-6,79 (м, 2H), 6,48 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 4,16 (дд, *J*=10,1, 6,1 Гц, 2H), 3,74 (д, *J*=1,5 Гц, 3H), 2,94-2,72 (м, 1H), 2,22-2,01 (м, 2H), 1,96 (к, *J*=8,0 Гц, 1H), 1,79 (дт, *J*=28,7, 8,8 Гц, 3H), 1,56-1,33 (м, 1H), 0,78 (ддд, *J*=11,0, 6,6, 1,6 Гц, 5H).
262	**2.4**	циклопропанкарбоновая кислота	 **Соединение 262. N-{4-[(циклопропилкарбониламино)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 354,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 7,34 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,11 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,49 (т, *J*=5,5 Гц, 1H), 4,20 (дд, *J*=11,6, 5,8 Гц, 4H), 3,74 (с, 3H), 1,67-1,52 (м, 1H), 0,75-0,58 (м, 4H).
227	**2.4**	1-метилциклопропан-1-карбоновая	

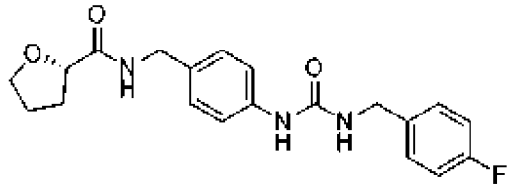
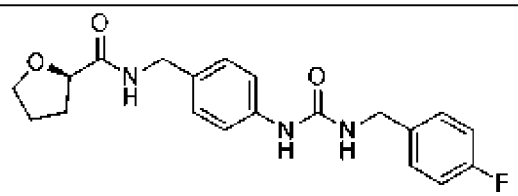
		кислота	**Соединение 227. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[(метилциклопропил)карбониламино]метил}фенил)карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 368,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,99 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 7,32 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,48 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,20 (дд, *J*=13,0, 5,9 Гц, 4H), 3,74 (д, *J*=1,6 Гц, 3H), 1,28 (с, 3H), 0,96 (д, *J*=3,0 Гц, 2H), 0,51 (д, *J*=2,9 Гц, 2H).
268	**2.4**	2-циклопентилуксусная кислота	 **Соединение 268. 2-циклопентил-N-{[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}ацетамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 396,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,33 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,10 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,98-6,83 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 4,19 (дд, *J*=18,9, 5,8 Гц, 4H), 3,74 (с, 3H), 2,22-2,04 (м, 3H), 1,69 (д, *J*=11,2 Гц, 2H), 1,65-1,35 (м, 4H), 1,13 (дд, *J*=12,7, 6,6 Гц, 2H).
314	**2.4**	пропионовая кислота	 **Соединение 314. N-{[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}пропанамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 342,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (с, 1H), 8,16 (д, *J*=6,2 Гц, 1H), 7,33 (д,

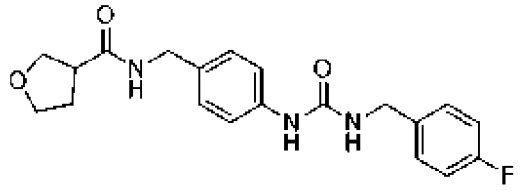
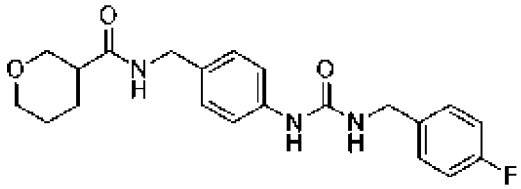
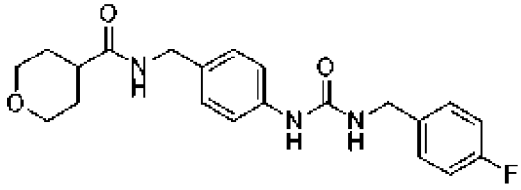
			J=7,9 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,10 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,96-6,83 (м, 2H), 6,49 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,19 (дд, *J*=20,0, 5,8 Гц, 4H), 3,74 (д, *J*=1,6 Гц, 3H), 2,13 (к, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,02 (тд, *J*=7,7, 1,6 Гц, 3H)
223	**2.4**	пиколиновая кислота	 **Соединение 223. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(2-пиридилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 391,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,28-9,11 (м, 1H), 8,65 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,03 (дт, *J*=15,3, 7,8 Гц, 2H), 7,61 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 7,34 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,21 (т, *J*=9,2 Гц, 4H), 6,97-6,78 (м, 2H), 6,47 (т, *J*=5,5 Гц, 1H), 4,42 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 4,21 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,73 (д, *J*=1,6 Гц, 3H).
239	**2.4**	никотиновая кислота	 **Соединение 239. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(3-пиридилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 391,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,16 (т, *J*=5,6 Гц, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,71 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,29-8,15 (м, 1H), 7,52 (дд, *J*=7,9, 5,1 Гц, 1H), 7,36 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,21 (дд, *J*=10,9, 8,2 Гц, 4H), 6,97-6,81 (м, 2H), 6,57-6,41 (м, 1H), 4,42 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,74 (д, *J*=1,7 Гц, 3H).

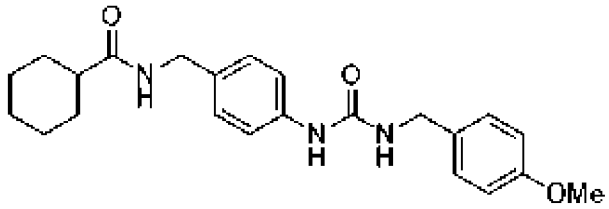
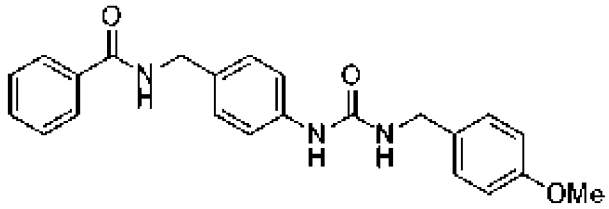
199	**2.4**	6-метилникотиновая кислота	 **Соединение 199. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[(6-метил(3-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 405,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,07 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,12 (дд, *J*=8,1, 2,5 Гц, 1H), 7,43-7,31 (м, 3H), 7,21 (дд, *J*=15,2, 8,1 Гц, 4H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,48 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,40 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,21 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,73 (д, *J*=1,6 Гц, 3H), 3,33 (с, 3H).
323	**2.4**	2-(пиридин-3-ил)уксусная кислота	 **Соединение 323. N-{[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}-2-(3-пиридил)ацетамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 405,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 8,46 (т, *J*=6,2 Гц, 3H), 7,69 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,33 (д, *J*=8,1 Гц, 3H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,49 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,20 (дд, *J*=11,3, 5,7 Гц, 4H), 3,74 (с, 3H), 3,51 (с, 2H).
293	**2.4**	2-(6-метилпиридин-3-ил)уксусная кислота	 **Соединение 293. N-{[4-({[(4-**

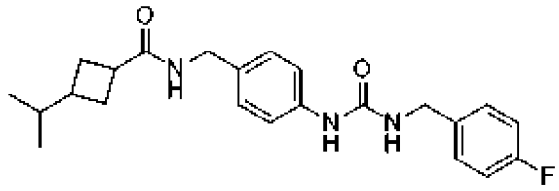
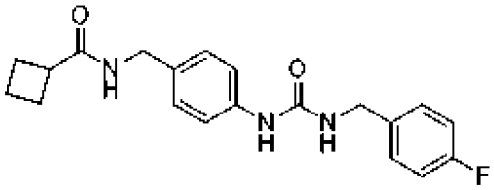
			метоксифенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}-2-(6-метил(3-пиридил))ацетамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 419,15 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, *J*=14,2 Гц, 2H), 8,32 (с, 1H), 7,56 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,33 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,21 (дд, *J*=17,1, 8,1 Гц, 3H), 7,09 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,55-6,42 (м, 1H), 4,20 (дд, *J*=15,5, 5,8 Гц, 4H), 3,74 (д, *J*=1,6 Гц, 3H), 3,45 (с, 2H), 2,44 (с, 3H).
275	**2.4**	(S)-тетрагидрофуран-3-карбоновая кислота	 **Соединение 275. N-(4-{[((3S)оксолан-3-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 384,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,34 (д, *J*=7,7 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,10 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,98-6,80 (м, 2H), 6,49 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,20 (дд, *J*=11,8, 5,8 Гц, 5H), 3,86 (т, *J*=8,1 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,65 (дт, *J*=16,6, 7,7 Гц, 2H), 2,97 (п, *J*=8,2 Гц, 1H), 1,99 (к, *J*=7,2 Гц, 2H).
301	**2.4**	(R)-тетрагидрофуран-3-карбоновая кислота	 **Соединение 301. N-(4-{[((3R)оксолан-3-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 384,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,34 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,10 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,95-6,86 (м, 2H), 6,49 (т, *J*=6,1

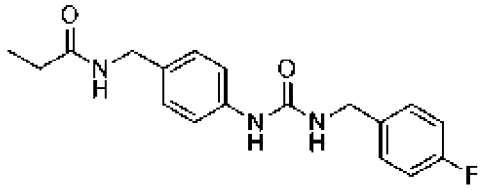
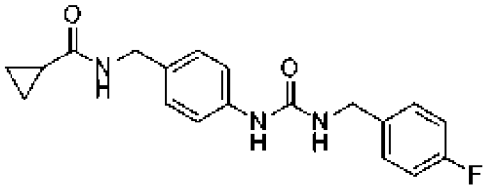
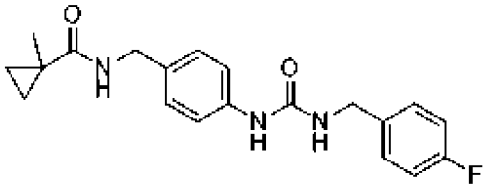
			Гц, 1H), 4,20 (дд, *J*=11,7, 5,8 Гц, 4H), 3,86 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,74 (д, *J*=1,8 Гц, 4H), 3,65 (дт, *J*=18,2, 7,6 Гц, 2H), 3,07-2,86 (м, 1H), 1,99 (к, *J*=7,1 Гц, 2H).
194	**2.6**	оксетан-3-карбоновая кислота	 **Соединение 194. {[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[(оксетан-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 358,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,34 (д, *J*=7,9 Гц, 4H), 7,27-7,04 (м, 4H), 6,59 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,63 (д, *J*=7,5 Гц, 4H), 4,24 (дд, *J*=25,4, 5,9 Гц, 4H), 3,78 (п, *J*=7,6 Гц, 1H).
165	**2.6**	3-метилоксетан-3-карбоновая кислота	 **Соединение 165. {[(4-фторфенил)метил]амино}-N-(4-{[(3-метилоксетан-3-ил)карбониламино]метил}фенил)карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 372,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 1H), 8,36-8,24 (м, 1H), 7,35 (д, *J*=7,7 Гц, 4H), 7,24-7,00 (м, 4H), 6,60 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,73 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,35-4,12 (м, 6H), 1,51 (с, 3H).
176	**2.6**	циклопентанкарбоновая кислота	 **Соединение 176. N-{4-[(циклопентилкарбониламино)метил]фенил}{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-

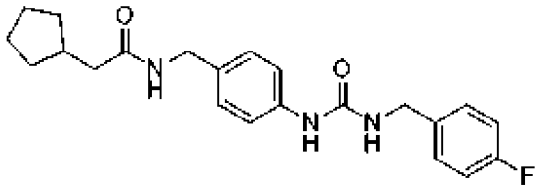
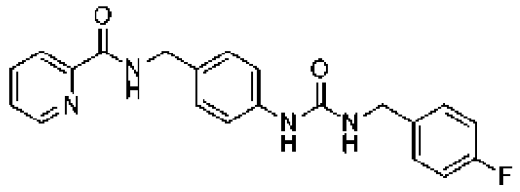
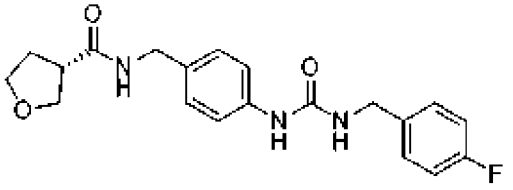
			МС-ИЭР (POS.) m/z: 370,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 8,19 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,33 (д, *J*=7,5 Гц, 4H), 7,23-7,03 (м, 4H), 6,59 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,22 (дд, *J*=41,7, 5,9 Гц, 4H), 2,59 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 1,85-1,69 (м, 2H), 1,63 (с, 4H), 1,50 (с, 2H).
192	**2.6**	(S)-тетрагидрофуран-2-карбоновая кислота	 **Соединение 192. N-(4-{[((2S)оксолан-2-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 372,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 8,30-8,17 (м, 1H), 7,34 (т, *J*=7,2 Гц, 4H), 7,20-7,12 (м, 2H), 7,12-7,07 (м, 2H), 6,59 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,33-4,12 (м, 5H), 3,90 (к, *J*=6,9 Гц, 1H), 3,76 (к, *J*=7,0 Гц, 1H), 2,20-2,05 (м, 1H), 1,94-1,72 (м, 3H).
191	**2.6**	(R)-тетрагидрофуран-2-карбоновая кислота	 **Соединение 191. N-(4-{[((2R)оксолан-2-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 372,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 8,23 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 7,33 (д, *J*=7,7 Гц, 4H), 7,20-7,13 (м, 2H), 7,10 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,59 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,31-4,15 (м, 5H), 3,90 (к, *J*=6,9 Гц, 1H), 3,76 (к, *J*=7,1 Гц, 1H), 2,21-2,06 (м, 1H), 1,93-1,73 (м, 3H).

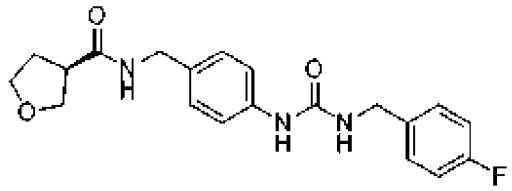
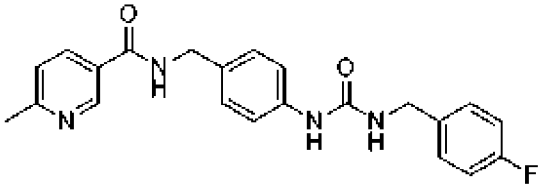
187	**2.6**	тетрагидрофуран-3-карбоновая кислота	 **Соединение 187. {[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[(оксолан-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 372,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 1H), 8,36 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,35 (д, *J*=7,8 Гц, 4H), 7,16 (т, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,10 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,59 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,23 (дд, *J*=34,7, 5,8 Гц, 4H), 3,86 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,74 (к, *J*=7,3 Гц, 1H), 3,70-3,58 (м, 2H), 2,97 (п, *J*=7,7 Гц, 1H), 1,99 (к, *J*=7,3 Гц, 2H).
180	**2.6**	тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновая кислота	 **Соединение 180. {[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[(2H-3,4,5,6-тетрагидропиран-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 386,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 8,28 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 7,33 (д, *J*=7,6 Гц, 4H), 7,16 (т, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,08 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,59 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,16 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,91-3,71 (м, 2H), 3,40-3,21 (м, 2H), 2,48-2,40 (м, 1H), 1,84 (д, *J*=12,9 Гц, 1H), 1,75-1,42 (м, 3H).
179	**2.6**	тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновая кислота	 **Соединение 179. {[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[(2H-3,4,5,6-**

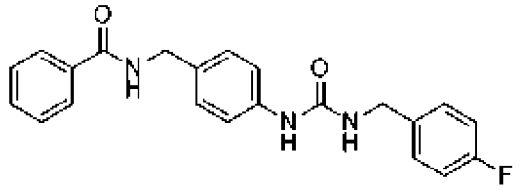
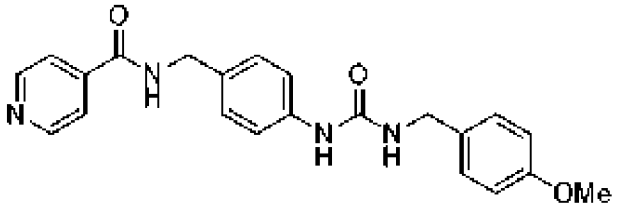
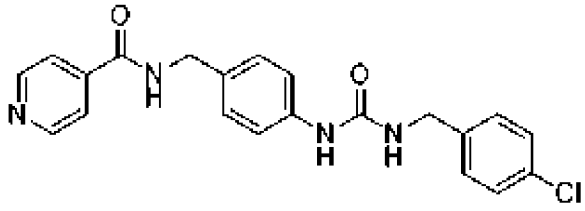
			тетрагидропиран-4-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 386,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,34 (т, *J*=6,7 Гц, 4H), 7,16 (дд, *J*=9,5, 7,6 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,60 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,22 (дд, *J*=39,2, 5,9 Гц, 4H), 3,86 (д, *J*=11,3 Гц, 2H), 3,32-3,25 (м, 2H), 2,40 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 1,61 (к, *J*=7,0, 6,0 Гц, 4H).
174	**2.4**	циклогексанкарбоновая кислота	 **Соединение 174. N-{4-[(циклогексилкарбониламино)метил]фенил}{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 384,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,34 (т, *J*=7,3 Гц, 4H), 7,16 (т, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,08 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,60 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,21 (дд, *J*=47,3, 5,9 Гц, 4H), 2,14 (т, *J*=11,7 Гц, 1H), 1,71 (д, *J*=11,0 Гц, 4H), 1,62 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 1,36 (к, *J*=11,9 Гц, 2H), 1,28-1,11 (м, 3H).
210	**2.4**	бензойная кислота	 **Соединение 210. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(фенилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 390,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,86 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,54 (д, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,48 (т, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,36 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,32-7,23 (м, 4H), 6,90 (д,

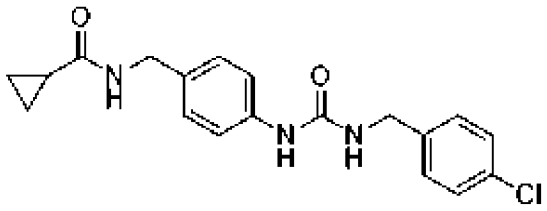
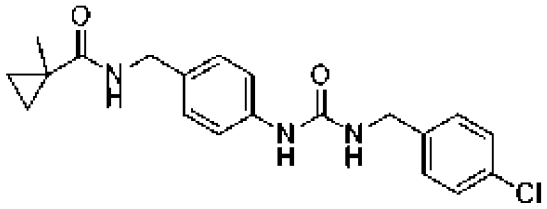
			J=8,0 Гц, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).
173	**2.6**	3-изопропилциклобутан-1-карбоновая кислота	 **Соединение 173. {[(4-фторфенил)метил]амино}-N-[4-({[3-(метилэтил)циклобутил]карбониламино}метил)фенил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 498,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,34 (т, *J*=7,0 Гц, 4H), 7,16 (т, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,08 (т, *J*=6,4 Гц, 2H), 6,59 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,16 (дд, *J*=10,0, 6,0 Гц, 2H), 2,95-2,71 (м, 1H), 2,14 (д, *J*=11,1 Гц, 2H), 2,08 (с, 1H), 2,01-1,89 (м, 1H), 1,87-1,70 (м, 2H), 1,55-1,34 (м, 1H), 0,78 (дд, *J*=11,2, 6,6 Гц, 5H).
166	**2.6**	циклобутанкарбоновая кислота	 **Соединение 166. N-{4-[(циклобутилкарбониламино)метил]фенил}{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 356,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 8,07 (д, *J*=6,3 Гц, 1H), 7,34 (т, *J*=6,7 Гц, 4H), 7,16 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,59 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,21 (дд, *J*=45,4, 5,9 Гц, 4H), 3,04 (п, *J*=8,8 Гц, 1H), 2,14 (п, *J*=9,4 Гц, 2H), 2,02 (д, *J*=9,4 Гц, 2H), 1,88 (г, *J*=9,1 Гц, 1H), 1,76 (д, *J*=10,2 Гц, 1H).

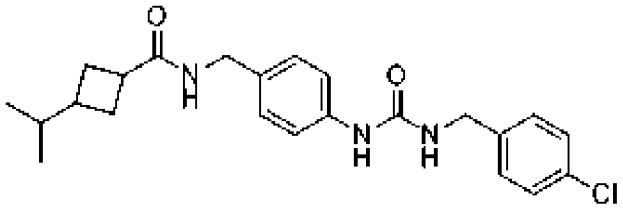
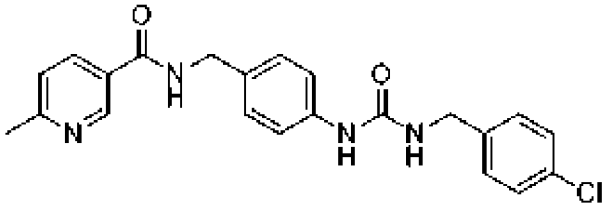
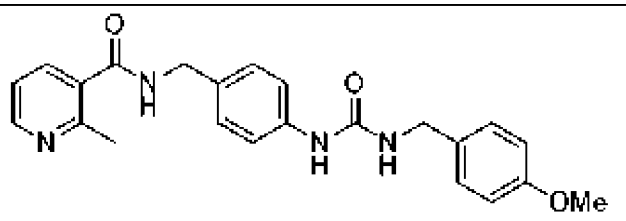
195	**2.6**	пропионовая кислота	 **Соединение 195. N-{[4-({[(4-фторфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}пропанамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 330,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 1H), 8,16 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,34 (д, *J*=7,7 Гц, 4H), 7,20-7,13 (м, 2H), 7,10 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,59 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,22 (дд, *J*=43,0, 5,9 Гц, 4H), 2,13 (к, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,08-0,95 (м, 3H).
188	**2.6**	циклопропанкарбоновая кислота	 **Соединение 188. N-{4-[(циклопропилкарбониламино)метил]фенил}{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 342,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,35 (д, *J*=8,4 Гц, 4H), 7,21 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,07 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 4,35 (д, *J*=21,5 Гц, 4H), 1,61 (с, 1H), 0,89 (с, 2H), 0,82-0,74 (м, 2H).
161	**2.6**	1-метилциклопропан-1-карбоновая кислота	 **Соединение 161. {[(4-фторфенил)метил]амино}-N-(4-{[(метилциклопропил)карбониламино]метил}фенил)карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 356,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,44-7,26 (м, 4H), 7,16 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,60 (т, *J*=6,0

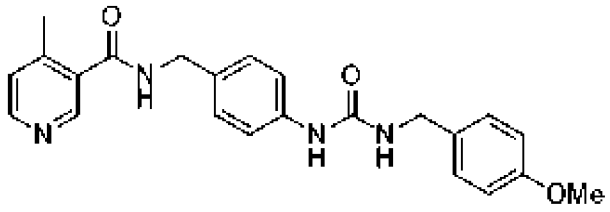
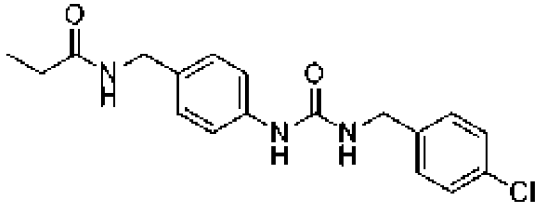
			Гц, 1H), 4,23 (дд, *J*=35,9, 6,0 Гц, 4H), 1,28 (с, 3H), 0,96 (д, *J*=2,8 Гц, 2H), 0,51 (д, *J*=2,9 Гц, 2H).
182	**2.6**	2-циклопентилуксусная кислота	 **Соединение 182. 2-циклопентил-N-{[4-({[(4-фторфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}ацетамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 384,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 8,18 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,33 (д, *J*=7,6 Гц, 4H), 7,16 (т, 2H), 7,10 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,63-6,56 (м, 1H), 4,22 (дд, *J*=42,0, 5,8 Гц, 4H), 2,23-2,05 (м, 3H), 1,77-1,64 (м, 2H), 1,63-1,43 (м, 4H), 1,13 (дт, *J*=12,8, 6,9 Гц, 2H).
169	**2.6**	пиколиновая кислота	 **Соединение 169. {[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[(2-пиридилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 379,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,21 (т, *J*=6,4 Гц, 1H), 8,65 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,03 (дт, *J*=15,4, 7,8 Гц, 2H), 7,61 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 7,34 (д, *J*=7,8 Гц, 4H), 7,26-7,09 (м, 4H), 6,58 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,34 (дд, *J*=59,2, 6,1 Гц, 4H).
184	**2.6**	(S)-тетрагидрофуран-3-карбоновая кислота	 **Соединение 184. N-(4-{[((3S)оксолан-3-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-

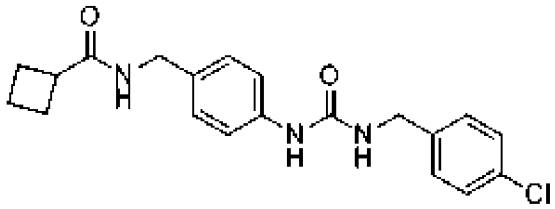
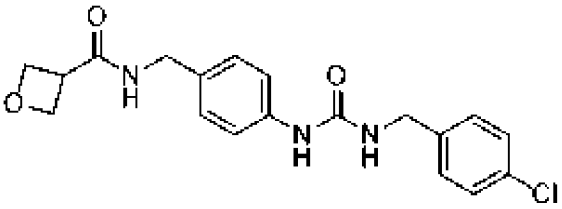
			МС-ИЭР (POS.) m/z: 372,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 1H), 8,36 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,35 (д, *J*=7,8 Гц, 4H), 7,26-7,00 (м, 4H), 6,70-6,53 (м, 1H), 4,23 (дд, *J*=34,6, 5,8 Гц, 4H), 3,86 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,74 (к, *J*=7,2 Гц, 1H), 3,65 (дт, *J*=18,3, 7,6 Гц, 2H), 2,97 (п, *J*=7,9 Гц, 1H), 1,99 (к, *J*=7,1 Гц, 2H).
196	**2.6**	(R)-тетрагидрофуран-3-карбоновая кислота	 **Соединение 196. N-(4-{[((3R)оксолан-3-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 372,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 1H), 8,36 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 7,35 (д, *J*=7,9 Гц, 4H), 7,16 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,10 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,59 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,19 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,86 (т, *J*=8,1 Гц, 1H), 3,80-3,57 (м, 3H), 2,97 (п, *J*=7,9 Гц, 1H), 2,00 (т, *J*=7,3 Гц, 2H).
152	**2.6**	6-метилникотиновая кислота	 **Соединение 152. {[(4-фторфенил)метил]амино}-N-(4-{[(6-метил(3-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 393,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,15-9,01 (м, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,12 (дд, *J*=8,3, 2,5 Гц, 1H), 7,35 (т, *J*=6,3 Гц, 5H), 7,26-7,09 (м, 4H), 6,59 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,41 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,33 (с, 3H).

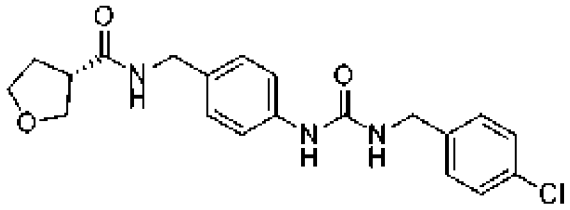
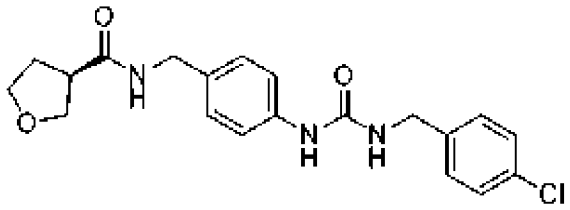
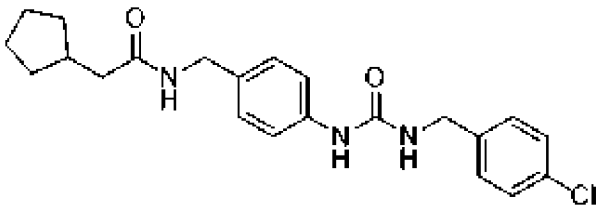
156	**2.6**	бензойная кислота	 **Соединение 156. {[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[(фенилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 378,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,96 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,89 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,58-7,44 (м, 3H), 7,39-7,30 (м, 4H), 7,26-7,06 (м, 4H), 6,59 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,40 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H).
211	**2.4**	изоникотиновая кислота	 **Соединение 211. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(4-пиридилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 391,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,25 (с, 1H), 8,73 (д, *J*=5,0 Гц, 2H), 8,48 (с, 1H), 7,79 (д, *J*=4,9 Гц, 2H), 7,36 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,30-7,10 (м, 4H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,48 (с, 1H), 4,41 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,21 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H).
26	**2.5**	изоникотиновая кислота	 **Соединение 26. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(4-пиридилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 395,00 (M+H)+.

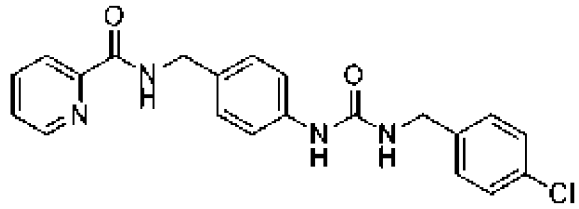
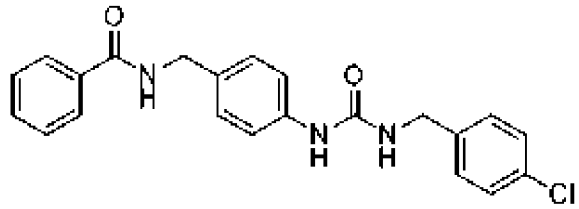
			^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,27 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,75 (дд, *J*=4,5, 2,1 Гц, 2H), 8,57 (с, 1H), 7,87-7,72 (м, 2H), 7,52-7,27 (м, 6H), 7,20 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,42 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,28 (д, *J*=5,8 Гц, 2H).
115	**2.5**	циклопропанкарбоновая кислота	 **Соединение 115. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(циклопропилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 358,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1H), 8,45 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 7,40 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,37-7,28 (м, 4H), 7,11 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,67-6,57 (м, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,19 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 1,59 (т, *J*=6,4 Гц, 1H), 0,74-0,60 (м, 4H).
41	**2.5**	1-метилциклопропан-1-карбоновая кислота	 **Соединение 41. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{[(метилциклопропил)карбониламино]метил}фенил)карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 372,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1H), 8,00 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,40 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,33 (д, *J*=7,9 Гц, 4H), 7,09 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,73-6,50 (м, 1H), 4,23 (дд, *J*=39,4, 5,9 Гц, 4H), 1,28 (с, 3H), 0,96 (д, *J*=3,0 Гц, 2H), 0,51 (д, *J*=3,0 Гц, 2H).

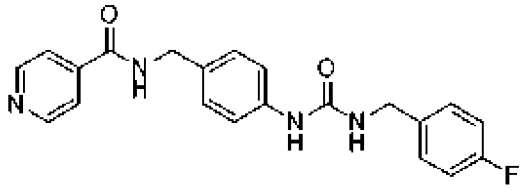
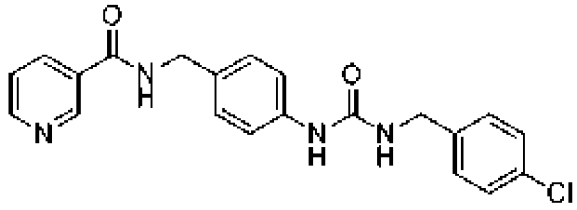
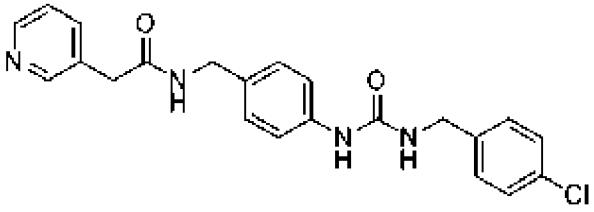
116	**2.5**	3-изопропилциклобутан-1-карбоновая кислота	 **Соединение 116. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-[4-({[3-(метилэтил)циклобутил]карбониламино}метил)фенил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 414,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,08 (д, *J*=6,3 Гц, 1H), 7,40 (дд, *J*=8,4, 1,9 Гц, 2H), 7,36-7,29 (м, 4H), 7,17-6,91 (м, 2H), 6,62 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,16 (дд, *J*=9,9, 6,0 Гц, 2H), 2,80 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 2,14 (д, *J*=12,0 Гц, 1H), 2,08 (с, 1H), 1,96 (к, *J*=7,9 Гц, 1H), 1,79 (дт, *J*=29,8, 9,0 Гц, 2H), 1,56-1,34 (м, 1H), 1,26 (с, 1H), 0,78 (ддд, *J*=11,4, 6,7, 1,7 Гц, 5H).
5	**2.5**	6-метилникотиновая кислота	 **Соединение 5. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{[(6-метил(3-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 409,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,07 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,12 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,36 (дк, *J*=15,0, 8,0 Гц, 7H), 7,19 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,41 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 2,09 (д, *J*=1,6 Гц, 3H).
212	**2.4**	2-метилникотиновая кислота	

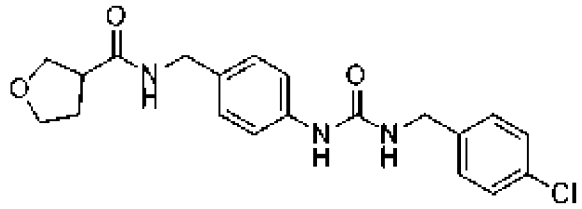
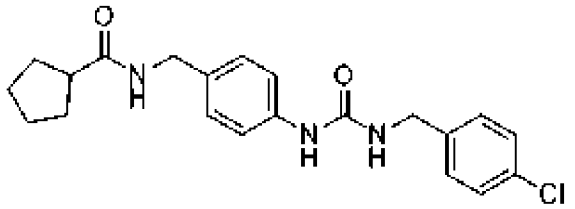
			Соединение 212. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[(2-метил(3-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 405,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,89 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 8,59-8,38 (м, 2H), 7,75 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,37 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,30 (т, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,22 (т, *J*=9,0 Гц, 4H), 6,99-6,83 (м, 2H), 6,49 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 4,37 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,51 (с, 3H).
218	**2.4**	4-метилникотиновая кислота	 **Соединение 218. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[(4-метил(3-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 405,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,94 (с, 1H), 8,60-8,37 (м, 3H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,30 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 4H), 6,97-6,81 (м, 2H), 6,50 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,38 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).
125	**2.5**	пропионовая кислота	 **Соединение 125. N-{[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}пропанамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 346,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,40 (д, *J*=8,0 Гц, 2H),

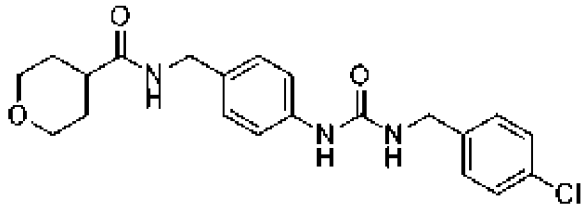
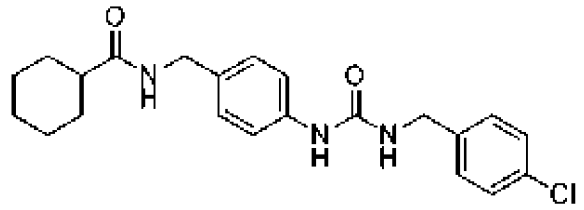
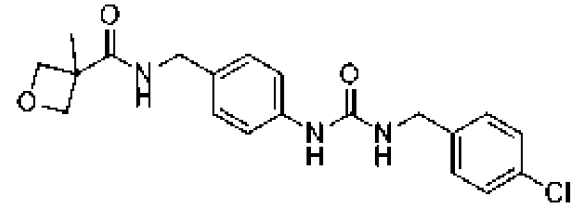
			7,36-7,30 (м, 4H), 7,10 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,17 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 2,12 (к, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,13-0,91 (м, 3H).
74	**2.5**	циклобутанкарбоновая кислота	 **Соединение 74. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(циклобутилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 372,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,07 (д, *J*=6,6 Гц, 1H), 7,40 (дд, *J*=8,4, 1,9 Гц, 2H), 7,33 (дт, *J*=7,4, 3,1 Гц, 4H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,67-6,54 (м, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,16 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,04 (п, *J*=8,6 Гц, 1H), 2,14 (п, *J*=9,5 Гц, 2H), 2,07-1,96 (м, 2H), 1,89 (дт, *J*=18,1, 8,9 Гц, 1H), 1,77 (т, *J*=10,1 Гц, 1H).
120	**2.5**	оксетан-3-карбоновая кислота	 **Соединение 120. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(оксетан-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 374,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (д, *J*=10,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,40 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=7,7 Гц, 4H), 7,11 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,62 (с, 1H), 4,63 (д, *J*=7,6 Гц, 3H), 4,24 (дд, *J*=28,6, 5,8 Гц, 5H), 3,78 (т, *J*=7,5 Гц, 1H).

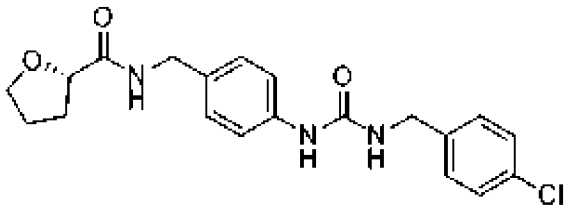
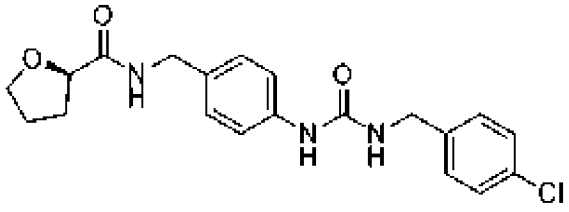
85	**2.5**	(S)-тетрагидрофуран-3-карбоновая кислота	 **Соединение 85. N-(4-{[((3S)оксолан-3-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 388,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1H), 8,37 (д, *J*=6,2 Гц, 1H), 7,40 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,37-7,30 (м, 4H), 7,10 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,19 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,86 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,78-3,59 (м, 3H), 2,96 (п, *J*=7,7 Гц, 1H), 1,99 (к, *J*=7,2 Гц, 2H).
96	**2.5**	(R)-тетрагидрофуран-3-карбоновая кислота	 **Соединение 96. N-(4-{[((3R)оксолан-3-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 388,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,40 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,37-7,30 (м, 4H), 7,10 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,19 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,86 (т, *J*=8,1 Гц, 1H), 3,78-3,58 (м, 4H), 1,99 (к, *J*=7,4 Гц, 2H).
110	**2.5**	2-циклопентилуксусная кислота	 **Соединение 110. N-{[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}-2-циклопентилацетамид**. ЖХ-МС-

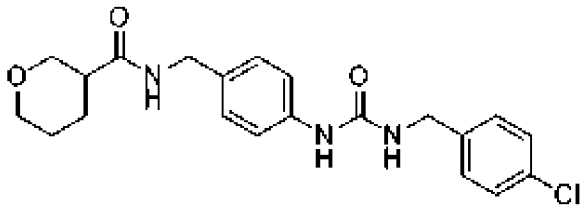
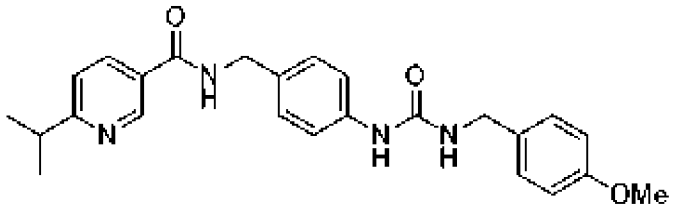
			ИЭР (POS.) m/z: 400,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,20 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 3H), 7,10 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,72-6,54 (м, 1H), 4,22 (дд, *J*=45,4, 5,9 Гц, 5H), 2,22-2,07 (м, 3H), 1,76-1,63 (м, 2H), 1,62-1,43 (м, 4H), 1,19-1,05 (м, 2H).
62	**2.5**	пиколиновая кислота	 **Соединение 62. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(2-пиридилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 395,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,21 (т, *J*=6,6 Гц, 1H), 8,65 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,03 (дт, *J*=15,4, 7,8 Гц, 2H), 7,61 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=8,6, 1,9 Гц, 2H), 7,36-7,29 (м, 4H), 7,20 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,61 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,35 (дд, *J*=55,9, 6,1 Гц, 4H).
44	**2.5**	бензойная кислота	 **Соединение 44. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(фенилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 394,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,05-8,87 (м, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,89 (д, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,58-7,44 (м, 3H), 7,42-7,30 (м, 6H), 7,19 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=5,6 Гц, 1H), 4,34 (дд, *J*=48,6, 5,9 Гц, 4H).

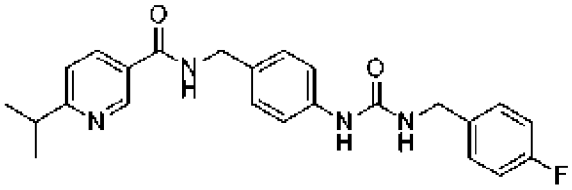
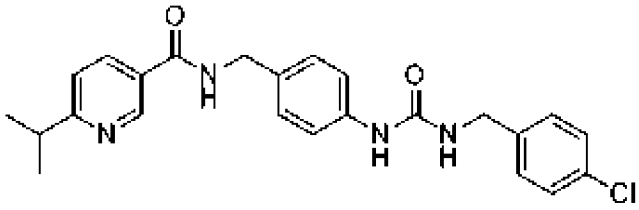
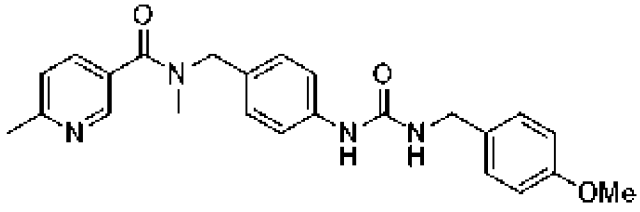
155	**2.6**	изоникотиновая кислота	 **Соединение 155. {[(4-фторфенил)метил]амино}-N-{4-[(4-пиридилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 379,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,26 (д, *J*=6,2 Гц, 1H), 8,75 (к, *J*=2,1 Гц, 2H), 8,54 (с, 1H), 7,81 (дд, *J*=4,6, 2,2 Гц, 2H), 7,43-7,27 (м, 4H), 7,27-7,02 (м, 4H), 6,68-6,50 (м, 1H), 4,42 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,27 (д, *J*=5,8 Гц, 2H).
145	**2.5**	никотиновая кислота	 **Соединение 145. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(3-пиридилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 395,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,24-9,11 (м, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,72 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,28-8,18 (м, 1H), 7,52 (т, *J*=6,5 Гц, 1H), 7,44-7,28 (м, 6H), 7,20 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,42 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,28 (д, *J*=5,8 Гц, 2H).
134	**2.5**	2-(пиридин-3-ил)уксусная кислота	 **Соединение 134. N-{[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]метил}-2-(3-пиридил)ацетамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 409,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

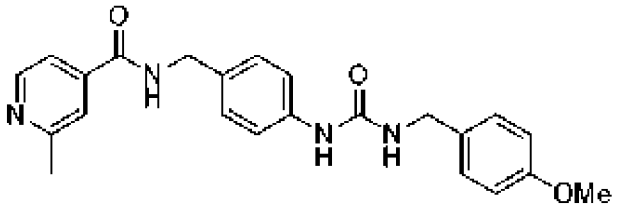
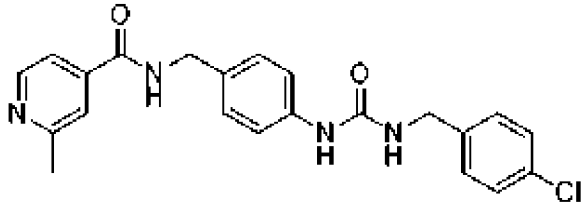
			ДМСО-d_6) δ 8,73 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 8,63 (т, *J*=6,3 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,26 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,84 (дд, *J*=10,3, 4,2 Гц, 1H), 7,40 (д, *J*=8,1 Гц, 3H), 7,37-7,30 (м, 4H), 7,12 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,63 (д, *J*=6,7 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H).
103	**2.5**	тетрагидрофуран-3-карбоновая кислота	 **Соединение 103. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(оксолан-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 388,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1H), 8,45-8,27 (м, 1H), 7,40 (дд, *J*=8,5, 1,9 Гц, 2H), 7,37-7,30 (м, 4H), 7,10 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,19 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,86 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,69 (дп, *J*=32,6, 7,7 Гц, 3H), 2,97 (п, *J*=7,5 Гц, 1H), 1,99 (к, *J*=7,3 Гц, 2H).
84	**2.5**	циклопентанкарбоновая кислота	 **Соединение 84. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(циклопентилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 386,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,18 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 7,40 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,33 (тд, *J*=6,0, 2,7 Гц, 4H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,70-6,54 (м, 1H), 4,23 (дд, *J*=44,8, 5,9 Гц, 4H), 2,59 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,63 (с, 4H), 1,50 (с, 2H).

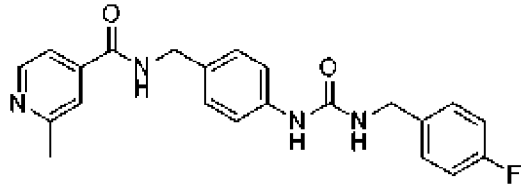
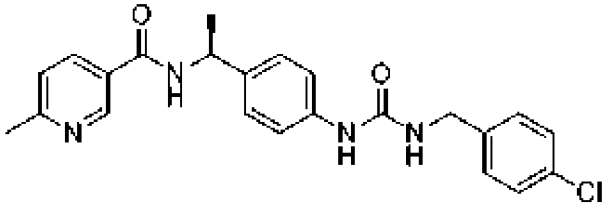
82	**2.5**	тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновая кислота	 **Соединение 82. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(2H-3,4,5,6-тетрагидропиран-4-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 402,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 8,22 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 7,40 (дд, *J*=8,4, 1,9 Гц, 2H), 7,34 (дт, *J*=8,7, 3,8 Гц, 4H), 7,09 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,18 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,86 (д, *J*=11,0 Гц, 2H), 3,32-3,24 (м, 2H), 2,41 (п, *J*=7,9 Гц, 1H), 1,61 (дк, *J*=6,9, 4,1 Гц, 4H).
76	**2.5**	циклогексанкарбоновая кислота	 **Соединение 76. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(циклогексилкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 400,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,12 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,33 (дд, *J*=8,2, 2,6 Гц, 4H), 7,08 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,73-6,51 (м, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,15 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 2,14 (т, *J*=11,3 Гц, 1H), 1,71 (д, *J*=11,1 Гц, 4H), 1,62 (д, *J*=10,5 Гц, 1H), 1,36 (к, *J*=12,2, 11,7 Гц, 2H), 1,28-1,09 (м, 3H).
67	**2.5**	3-метилоксетан-3-карбоновая кислота	 **Соединение 67. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-**

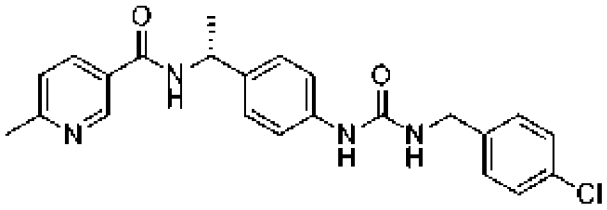
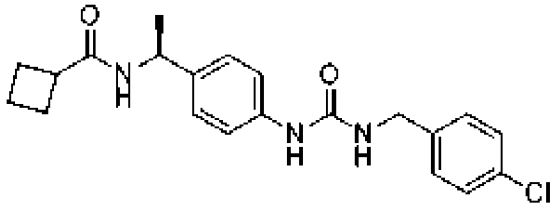
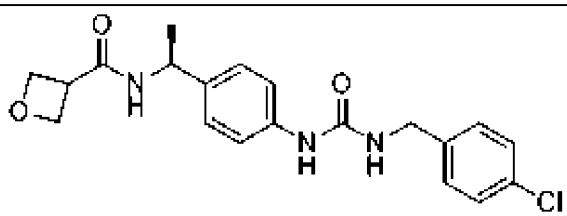
			N-(4-{[(3-метилоксетан-3-ил)карбониламино]метил}фенил)карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 388,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,43-7,29 (м, 6H), 7,11 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,63 (с, 1H), 4,81-4,67 (м, 2H), 4,34-4,17 (м, 6H), 1,51 (с, 3H).
97	**2.5**	(S)-тетрагидрофуран-2-карбоновая кислота	 **Соединение 97. N-(4-{[(2S)оксолан-2-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 388,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,23 (т, *J*=6,5 Гц, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 4H), 7,10 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,26-4,22 (м, 1H), 4,18 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 3,90 (к, *J*=7,1 Гц, 1H), 3,76 (к, *J*=7,1 Гц, 1H), 2,20-2,04 (м, 1H), 1,93-1,71 (м, 3H).
112	**2.5**	(R)-тетрагидрофуран-2-карбоновая кислота	 **Соединение 112. N-(4-{[(2R)оксолан-2-ил)карбониламино]метил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 388,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 8,35-8,18 (м, 1H), 7,40 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,37-7,30 (м, 4H), 7,08 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,16 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,93-3,67 (м, 2H), 3,31 (дт, *J*=25,8, 11,0 Гц, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H),

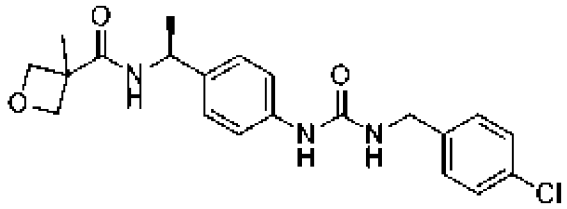
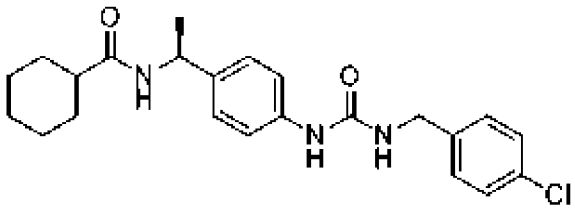
			1,84 (д, *J*=12,7 Гц, 1H), 1,59 (ддт, *J*=37,8, 24,7, 12,7 Гц, 2H).
87	**2.5**	тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновая кислота	 **Соединение 87. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(2H-3,4,5,6-тетрагидропиран-3-илкарбониламино)метил]фенил}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 402,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,23 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, *J*=8,5, 1,8 Гц, 2H), 7,35-7,30 (м, 4H), 7,10 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,23 (д, *J*=7,0 Гц, 2H), 4,18 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 3,90 (к, *J*=7,0 Гц, 1H), 3,76 (к, *J*=7,0 Гц, 1H), 2,13 (дк, *J*=15,1, 7,7 Гц, 1H), 1,91-1,75 (м, 4H).
219	**2.4**	6-изопропилникотиновая кислота	 **Соединение 219. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-[4-({[6-(метилэтил)(3-пиридил)]карбониламино}метил)фенил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 433,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,06 (д, *J*=6,3 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,15 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J*=16,5, 8,2 Гц, 3H), 7,21 (дд, *J*=16,3, 8,0 Гц, 4H), 6,90 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,47 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 4,41 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,21 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,74 (д, *J*=1,8 Гц, 3H), 3,08 (п, *J*=6,8 Гц, 1H), 1,25 (дд, *J*=7,0, 1,8 Гц, 6H).

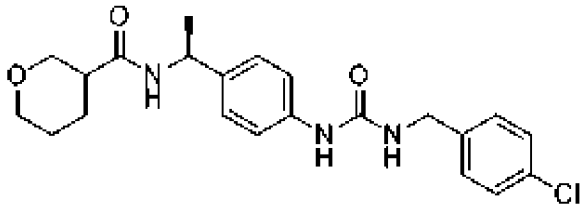
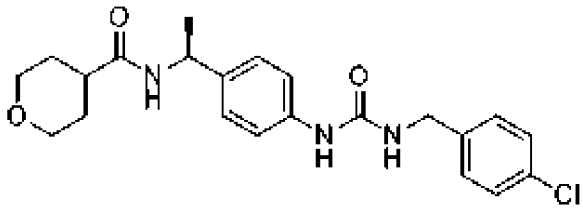
160	**2.6**	6-изопропилникотиновая кислота	 **Соединение 160. {[(4-фторфенил)метил]амино}-N-[4-({[6-(метилэтил)(3-пиридил)]карбониламино}метил)фенил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 421,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,08 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,16 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,37 (дт, *J*=18,1, 8,8 Гц, 5H), 7,22-7,09 (м, 4H), 6,59 (д, *J*=6,3 Гц, 1H), 4,41 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,27 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,09 (п, *J*=7,1 Гц, 1H), 1,25 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).
47	**2.5**	6-изопропилникотиновая кислота	 **Соединение 47. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-[4-({[6-(метилэтил)(3-пиридил)]карбониламино}метил)фенил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 437,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,12-9,04 (м, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,18 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,47-7,28 (м, 7H), 7,19 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,66-6,57 (м, 1H), 4,42 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,28 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,09 (п, *J*=7,0 Гц, 1H), 1,26 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).
204	**2.7**	6-метилникотиновая кислота	 **Соединение 204. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[N-метил(6-**

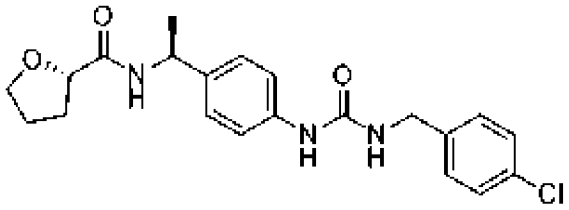
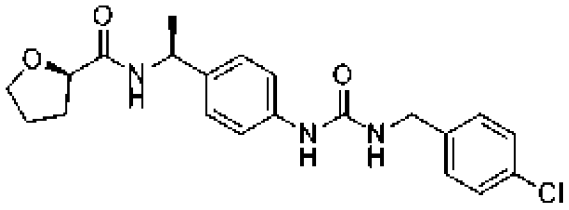
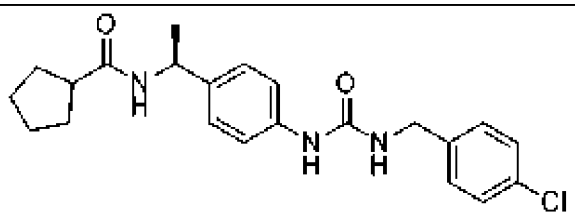
			метил(3-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 419,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,51 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,1 Гц, 4H), 7,26 (дд, *J*=16,6, 8,2 Гц, 4H), 7,07 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,95-6,78 (м, 2H), 4,69 (с, 1H), 4,50 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,03 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 2,57 (с, 3H).
217	**2.4**	2-метилизоникотиновая кислота	 **Соединение 217. {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[(2-метил(4-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 405,15 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,23 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 8,62 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,64 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,36 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,21 (дд, *J*=15,5, 8,1 Гц, 4H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,49 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,41 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,21 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,74 (д, *J*=1,6 Гц, 3H), 2,56 (с, 3H).
31	**2.5**	2-метилизоникотиновая кислота	 **Соединение 31. {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{[(2-метил(4-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 409,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,23 (д, *J*=6,4 Гц,

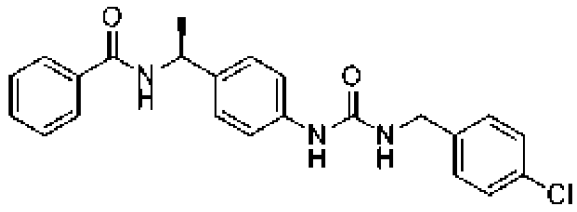
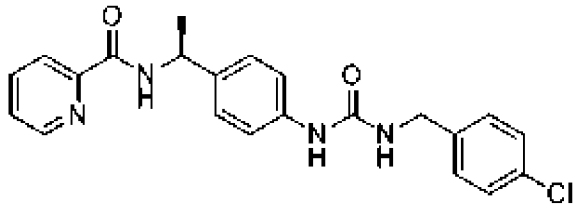
			1H), 8,64-8,55 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,63 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,36 (дт, *J*=24,3, 8,0 Гц, 6H), 7,19 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,41 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,28 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 2,56 (с, 3H).
154	**2.6**	2-метилизоникотиновая кислота	 **Соединение 154. {[(4-фторфенил)метил]амино}-N-(4-{[(2-метил(4-пиридил))карбониламино]метил}фенил)карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 393,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,26 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 8,65 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,69 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,36 (т, *J*=7,2 Гц, 4H), 7,25-7,10 (м, 4H), 6,59 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,41 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,27 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H).
1	**2.2**	6-метилникотиновая кислота	 **Соединение 1. [(4-{(1S)-1-[(6-метил(3-пиридил))карбониламино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 424,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,93 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,86 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,17 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,43-7,37 (м, 3H), 7,37-7,30 (м, 4H), 7,25 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 5,12 (к, *J*=7,4 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,46 (д, *J*=7,0 Гц, 3H).

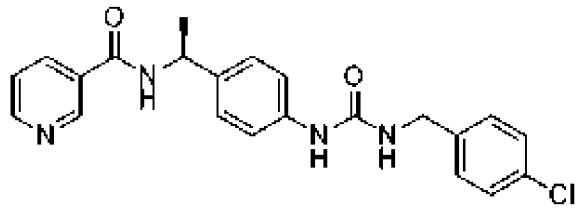
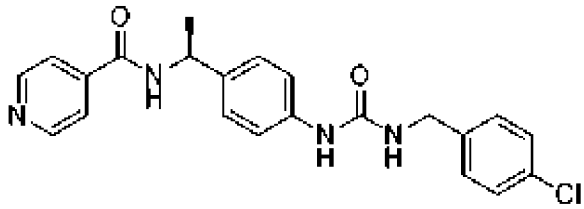
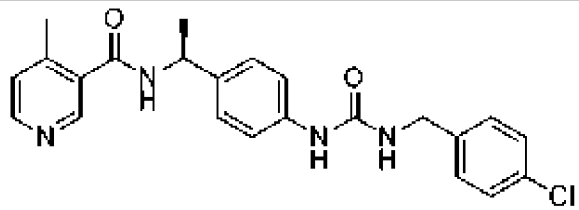
95	**2.3**	6-метилникотиновая кислота	 **Соединение 95. [(4-{(1R)-1-[(6-метил(3-пиридил))карбониламино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 424,15 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,93 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,86 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,16 (дд, *J*=9,4, 7,3 Гц, 1H), 7,44-7,29 (м, 7H), 7,25 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 5,11 (п, *J*=7,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,46 (д, *J*=7,0 Гц, 3H).
2	**2.2**	циклобутанкарбоновая кислота	 **Соединение 2. ({4-[(1S)-1-(циклобутилкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 386,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1H), 7,96 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, *J*=8,4, 1,6 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,0 Гц, 4H), 7,13 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,84 (п, *J*=7,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,03 (п, *J*=8,4 Гц, 1H), 2,21-1,94 (м, 4H), 1,88 (п, *J*=8,9 Гц, 1H), 1,79-1,69 (м, 1H), 1,29 (д, *J*=7,0 Гц, 3H).
46	**2.2**	оксетан-3-карбоновая кислота	 **Соединение 46. ({4-[(1S)-1-(оксетан-3-илкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР

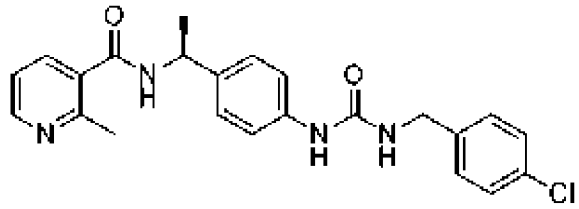
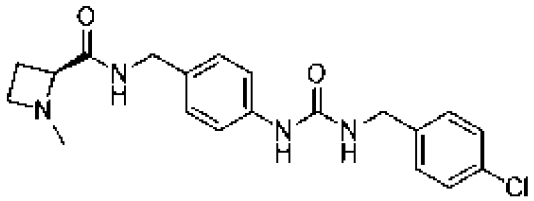
			(POS.) m/z: 386,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,21 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,36-7,29 (м, 4H), 7,15 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,88 (т, *J*=7,3 Гц, 1H), 4,68-4,49 (м, 4H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,76 (т, *J*=7,4 Гц, 1H), 1,31 (д, *J*=7,0 Гц, 3H).
37	**2.2**	3-метилоксетан-3-карбоновая кислота	 **Соединение 37. [(4-{(1S)-1-[(3-метилоксетан-3-ил)карбониламино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 403,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,11 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,36-7,29 (м, 4H), 7,16 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,87 (к, *J*=7,3 Гц, 1H), 4,70 (дд, *J*=6,0, 1,8 Гц, 2H), 4,34-4,19 (м, 4H), 1,49 (с, 3H), 1,33 (д, *J*=7,0 Гц, 3H).
60	**2.2**	циклогексанкарбоновая кислота	 **Соединение 60. ({4-[(1S)-1-(циклогексилкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 415,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 1H), 8,01 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,5 Гц, 4H), 7,13 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,61 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,92-4,65 (м, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,14 (с, 1H), 1,77-1,57 (м, 5H), 1,40-1,12 (м, 8H).

54	**2.2**	тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновая кислота	 **Соединение 54. ({4-[(1S)-1-(2H-3,4,5,6-тетрагидропиран-3-илкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 417,15 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1H), 8,18 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=7,9 Гц, 4H), 7,16-7,10 (м, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,81 (п, *J*=7,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,90-3,72 (м, 2H), 3,25 (ддд, *J*=13,9, 7,7, 3,1 Гц, 2H), 2,46-2,38 (м, 1H), 1,80 (д, *J*=12,1 Гц, 1H), 1,65-1,46 (м, 3H), 1,29 (д, *J*=6,9 Гц, 3H).
19	**2.2**	тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновая кислота	 **Соединение 19. ({4-[(1S)-1-(2H-3,4,5,6-тетрагидропиран-4-илкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид** . ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 417,15 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 1H), 8,11 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,0 Гц, 4H), 7,14 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,61 (д, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,87-4,79 (м, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,85 (т, *J*=7,9 Гц, 4H), 1,56 (т, *J*=8,0 Гц, 5H), 1,30 (д, *J*=7,0 Гц, 3H).

14	**2.2**	(S)-тетрагидрофуран-2-карбоновая кислота	 **Соединение 14. [(4-{(1S)-1-[((2S)оксолан-2-ил)карбониламино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 403,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 7,94 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,36-7,30 (м, 5H), 7,18 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,88 (п, *J*=7,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,19 (дд, *J*=8,2, 4,8 Гц, 1H), 3,91 (к, *J*=6,8 Гц, 1H), 3,76 (к, *J*=6,9 Гц, 1H), 2,16-2,02 (м, 1H), 1,88-1,73 (м, 3H), 1,35 (д, *J*=7,0 Гц, 3H).
88	**2.2**	(R)-тетрагидрофуран-2-карбоновая кислота	 **Соединение 88. [(4-{1-[((2R)оксолан-2-ил)карбониламино](1S)этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 403,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1H), 7,98 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,0 Гц, 4H), 7,16 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,93-4,82 (м, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,22 (дд, *J*=8,0, 4,4 Гц, 1H), 3,91 (т, *J*=7,4 Гц, 1H), 3,76 (к, *J*=6,7 Гц, 1H), 2,07 (дд, *J*=7,9, 4,5 Гц, 1H), 1,85-1,71 (м, 3H), 1,36 (д, *J*=7,0 Гц, 3H).
35	**2.2**	циклопентанкарбоновая кислота	

			Соединение 35. ({4-[(1S)-1-(циклопентилкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 401,15 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 1H), 8,07 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=7,9 Гц, 4H), 7,14 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,84 (т, *J*=7,3 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 2,59 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 1,79-1,43 (м, 8H), 1,30 (д, *J*=7,0 Гц, 3H).
108	**2.2**	бензойная кислота	 **Соединение 108. ({4-[(1S)-1-(фенилкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 409,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,71 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,04-7,92 (м, 3H), 7,54 (дт, *J*=19,1, 7,5 Гц, 4H), 7,47-7,29 (м, 6H), 6,60 (д, *J*=6,3 Гц, 1H), 5,17-5,07 (м, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 1,45 (д, *J*=7,1 Гц, 3H).
45	**2.2**	пиколиновая кислота	 **Соединение 45. ({4-[(1S)-1-(2-пиридилкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 409,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,87 (с, 1H), 8,66 (д, *J*=4,4 Гц, 2H), 8,56 (с, 2H), 8,01 (д, *J*=6,9 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,4 Гц, 3H), 7,36-7,26 (м, 4H), 6,61

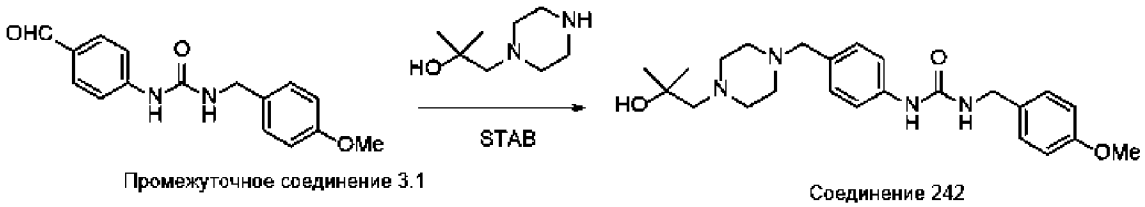
			(с, 1H), 4,28 (д, *J*=6,2 Гц, 2H), 1,50 (д, *J*=6,9 Гц, 3H).
10	**2.2**	никотиновая кислота	 **Соединение 10. ({4-[(1S)-1-(3-пиридилкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 409,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,03 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,93 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,71 (дд, *J*=4,9, 1,6 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,22 (дт, *J*=8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J*=7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,38 (дд, *J*=9,1, 6,9 Гц, 3H), 7,35-7,30 (м, 3H), 7,26 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 5,11 (к, *J*=7,2 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 1,47 (д, *J*=7,0 Гц, 3H).
9	**2.2**	изоникотиновая кислота	 **Соединение 9. ({4-[(1S)-1-(4-пиридилкарбониламино)этил]фенил}амино)-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 409,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,05 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,79-8,71 (м, 2H), 8,56 (с, 1H), 7,87-7,80 (м, 2H), 7,38 (т, *J*=8,8, 6,7 Гц, 3H), 7,35-7,30 (м, 3H), 7,25 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 5,11 (п, *J*=7,2 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 1,47 (д, *J*=7,0 Гц, 3H).
7	**2.2**	4-метилникотиновая кислота	

			Соединение 7. [(4-{(1S)-1-[(4-метил(3-пиридил))карбониламино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 424,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,86 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,48 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 7,44-7,28 (м, 7H), 7,26 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,62 (д, *J*=6,1 Гц, 1H), 5,07 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 4,29 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,42 (д, *J*=7,0 Гц, 3H).
39	**2.2**	2-метилникотиновая кислота	 **Соединение 39. [(4-{(1S)-1-[(2-метил(3-пиридил))карбониламино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 424,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,80 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,49 (дд, *J*=4,9, 1,7 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J*=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,44-7,20 (м, 9H), 6,63 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 5,13-4,98 (м, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,41 (д, *J*=7,0 Гц, 3H).
473	**2.5**	(S)-1-метилазетидин-2-карбоновая кислота	 **(S)-N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)-1-метилазетидин-2-карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 387,1 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,36-7,27 (м, 4H), 7,11 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,66 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,20 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,37 (т, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,29-3,22 (м, 1H), 2,89-2,80 (м, 1H), 2,25 (с,

			3H), 2,18 (тд, *J*=9,3, 8,2, 2,3 Гц, 1H), 1,94 (дт, *J*=18,4, 8,7 Гц, 1H).

Пример 4

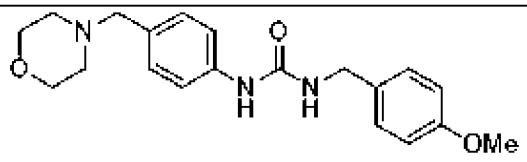
Синтез 1-(4-((4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевины (Соединение 242)

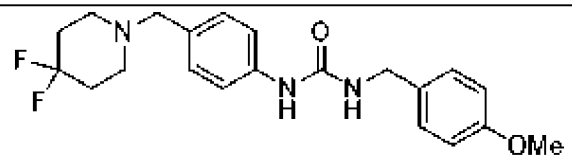
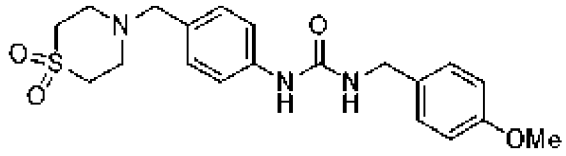


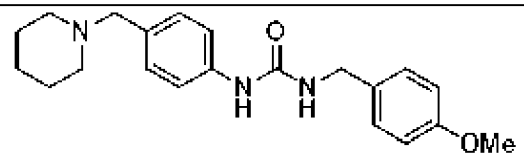
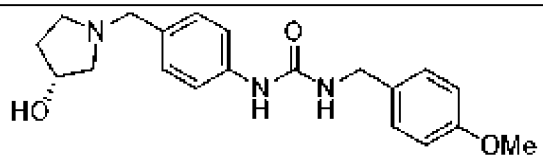
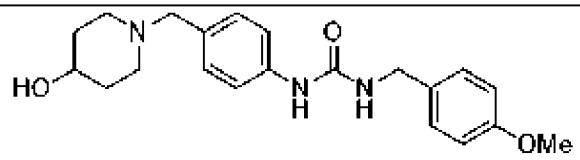
Промежуточное соединение 3.1 Соединение 242

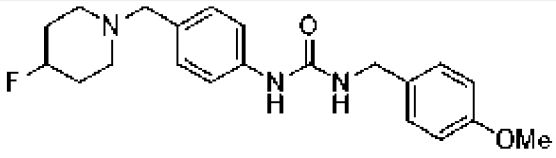
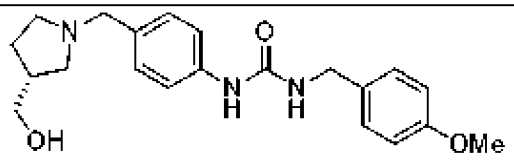
[335] К раствору амина и промежуточного соединения 3.1 (100 мг, 0,35 ммоль) и 2-метил-1-(пиперазин-1-ил)пропан-2-ола (82 мг, 0,52 ммоль) в DCE (2 мл) и пиридине (0,2 мл), предварительно нагревали до 70°C в течение 15 минут, а затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (112 мг, 0,52 ммоль), и раствор перемешивали при 50 C в течение 12 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия (3,0 мл), и раствор энергично перемешивали в течение 10 минут. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали 5 мл ДХМ. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ 10%-100% раствором ацетонитрила в воде, который пропускали в течение 30 минут в колонке Phenomenex Gemini 5u C18, получая 1-(4-((4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевину (82 мг, 0,19 ммоль) в виде вязкого масла бледно-желтого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 427,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (с, 1H), 7,33 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,12 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,50 (т, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,30 (с, 5H), 2,34 (с, 4H), 2,18 (с, 2H), 1,07 (с, 6H).

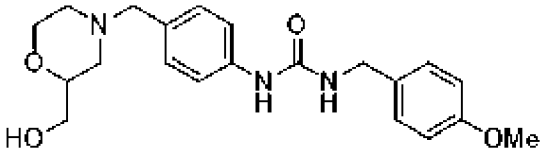
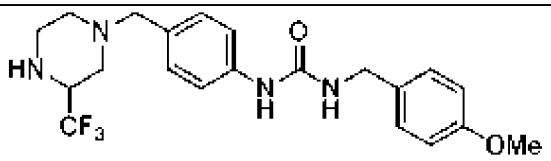
[336] Соединения в следующей таблице получали аналогично соединению 242 с использованием перечисленных промежуточных соединений и реагентов.

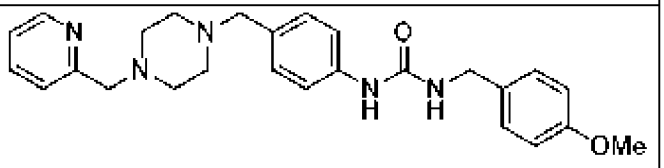
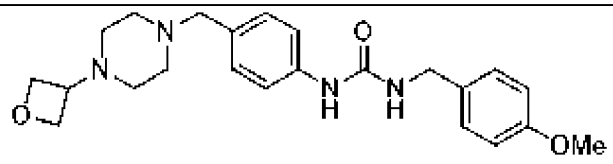
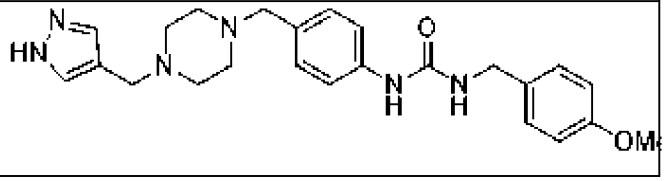
Пример №	**Промежуточное соединение**	**Реагент**	**Структура, Наименование и Данные**
318	**3.1**	морфолин	 **Соединение 318: N-[(4-метоксифенил)метил]{[4-(морфолин-4-илметил)фенил]амино}карбоксамид.** ЖХ-

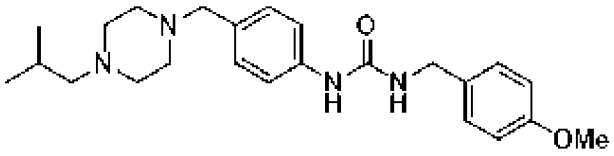
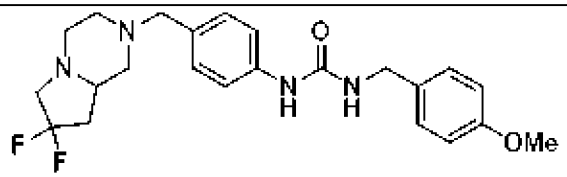
			МС-ИЭР (POS.) m/z: 356,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1H), 7,34 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,3 Гц, 3H), 7,14 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,56 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,56 (т, *J*=4,6 Гц, 5H), 2,32 (т, *J*=4,4 Гц, 4H).
232	**3.1**	4,4-дифторпиперидин	 **Соединение 232: ({4-[(4,4-дифторпиперидил)метил] фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 390,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,36 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,15 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 1,94 (тт, *J*=12,1, 5,5 Гц, 4H).
257	**3.1**	тиоморфолин-1,1-диоксид	 **Соединение 257: ({4-[(1,1-диоксо(1,4-тиазапергидроин-4-ил))метил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 404,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,37 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,20 (дд, *J*=21,9, 8,1 Гц, 4H), 6,90 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,54 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,57 (с, 2H), 3,09 (т, *J*=5,0 Гц, 4H), 2,84 (дд, *J*=6,8, 3,5 Гц, 4H).

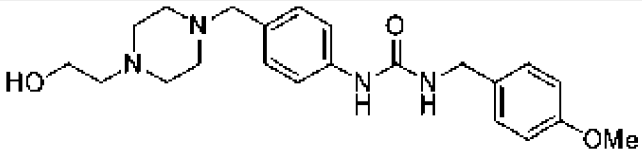
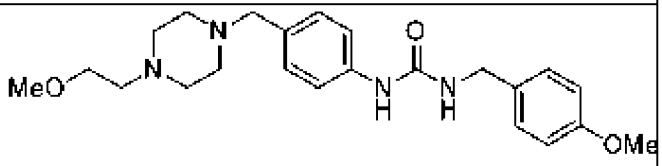
264	**3.1**	пиперидин	 **Соединение 264: N-[(4-метоксифенил)метил]{[4-(пиперидилметил)фенил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 353,21 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1H), 7,36 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,17 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,3 Гц, 3H), 6,52 (д, *J*=6,9 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,74 (с, 4H), 3,54 (д, *J*=16,1 Гц, 2H), 2,34 (с, 2H), 1,71-1,51 (м, 4H), 1,45-1,41 (м, 2H).
354	**3.1**	(R)-пирролидин-3-ол	 **Соединение 354: ({4-[((3R)-3-гидроксипирролидинил)метил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 356,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (с, 1H), 7,33 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,0 Гц, 3H), 7,15 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 3H), 6,49 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,70 (д, *J*=4,3 Гц, 1H), 4,21 (т, *J*=8,1 Гц, 4H), 3,74 (с, 3H), 3,55-3,43 (м, 2H), 2,67 (дд, *J*=10,0, 6,1 Гц, 1H), 2,57 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 2,42 (д, *J*=6,9 Гц, 1H), 2,30 (дд, *J*=9,5, 3,4 Гц, 1H), 1,99 (дк, *J*=14,3, 7,4 Гц, 1H), 1,67-1,37 (м, 1H).
322	**3.1**	пиперидин-4-ол	 **Соединение 322: N-{4-[(4-гидроксипиперидил)метил]фенил}{[(4-**

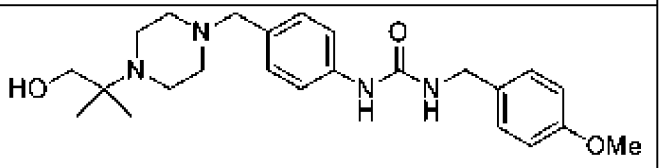
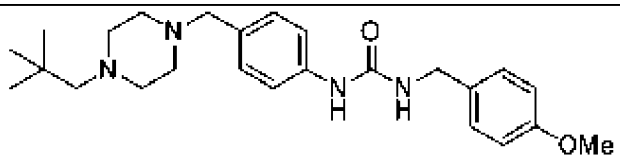
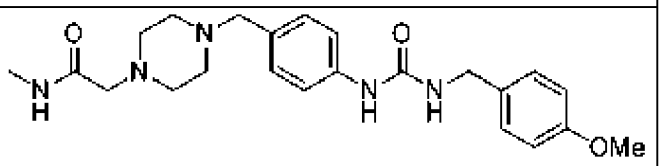
			метоксифенил)метил]амино}карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 370,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (с, 1H), 7,33 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,12 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,50 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,53 (д, *J*=4,1 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,52-3,38 (м, 2H), 2,74-2,58 (м, 3H), 1,98 (т, *J*=10,7 Гц, 2H), 1,73-1,60 (м, 3H), 1,48-1,28 (м, 2H).
288	**3.1**	4-фторпиперидин	 **Соединение 288: N-{4-[(4-фторпиперидил)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 372,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1H), 7,36 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,17 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,3 Гц, 3H), 6,52 (д, *J*=6,9 Гц, 1H), 6,90 (дк, *J*=25,2, 5,6 Гц, 3H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,74 (с, 4H), 3,54 (д, *J*=16,1 Гц, 2H), 2,34 (с, 2H), 1,71-1,51 (м, 4H), 1,45-1,41 (м, 2H).
351	**3.1**	(R)-пирролидин-3-илметанол	 **Соединение 351: N-(4-{[(3R)-3-(гидроксиметил)пирролидинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 372,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 7,35 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,20 (дд, *J*=12,4, 8,1 Гц, 5H), 6,89 (д, *J*=7,9 Гц, 3H), 6,60 (т, *J*=6,1 Гц, 1H),

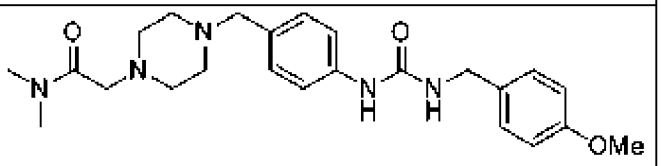
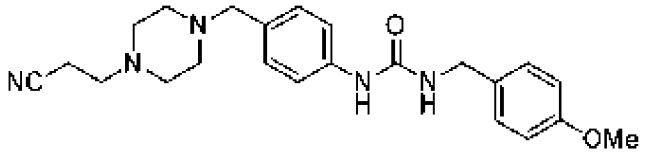
			4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 3H), 3,72 (с, 4H), 3,30 (п, *J*=10,2 Гц, 2H), 2,69 (т, *J*=8,8 Гц, 1H), 2,60 (с, 0H), 2,38 (дд, *J*=9,8, 6,4 Гц, 1H), 2,25 (п, *J*=7,2 Гц, 1H), 1,84 (дк, *J*=15,4, 7,4 Гц, 1H), 1,43 (дк, *J*=13,4, 6,9 Гц, 1H).
276	**3.1**	морфолин-2-илметанол	 **Соединение 276: N-(4-{[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 386,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (с, 1H), 7,34 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,14 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,50 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,61 (т, *J*=5,5 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,74 (с, 4H), 3,26 (к, *J*=6,7, 5,7 Гц, 1H), 2,73 (д, *J*=11,2 Гц, 1H), 3,25-3,17 (м, 5H), 2,60 (д, *J*=11,4 Гц, 1H), 2,01 (тд, *J*=11,4, 3,3 Гц, 1H), 1,73 (д, *J*=10,2 Гц, 1H).
201	**3.1**	2-(трифторметил)пиперазин	 **Соединение 201: {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[3-(трифторметил)пиперазинил]метил}фенил)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 423,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,35 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,14 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,97-6,78 (м, 2H), 6,54 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,8-3,3 (шир. с, 4H), 3,74 (с, 2H), 3,31 (т, *J*=8,3 Гц, 1H), 2,86 (д, *J*=11,9 Гц, 1H), 2,76 (д,

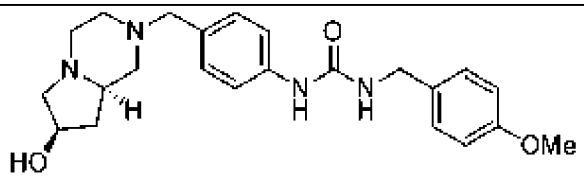
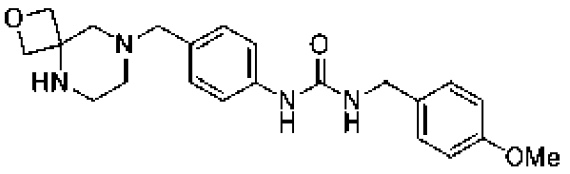
			J=10,7 Гц, 1H), 2,67 (т, *J*=11,3 Гц, 1H), 2,60 (д, *J*=11,2 Гц, 1H), 1,98 (дт, *J*=19,7, 10,4 Гц, 2H).
259	**3.1**	1-(пиридин-2-илметил)пиперазин	 **Соединение 259: {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[4-(2-пиридилметил)пиперазинил]метил}фенил)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 446,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,48 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,75 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,42 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,35 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,14 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,89 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,57 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,8-4,2 (шир. с, 4H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,59 (с, 2H), 2,43 (с, 6H).
251	**3.1**	1-(оксетан-3-ил)пиперазин	 **Соединение 251: {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(4-оксетан-3-илпиперазинил)метил]фенил}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 411,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,34 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,13 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,96-6,86 (м, 2H), 6,54 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,51 (т, *J*=6,5 Гц, 2H), 4,3-3,5 (шир. с, 4H), 4,40 (т, *J*=6,1 Гц, 2H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,38 (с, 4H), 2,25 (с, 3H).
307	**3.1**	1-((1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин	

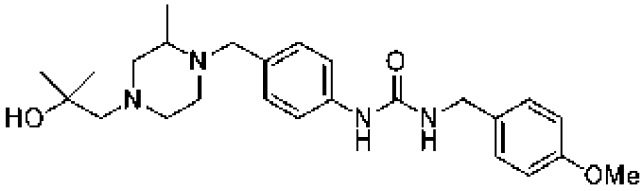
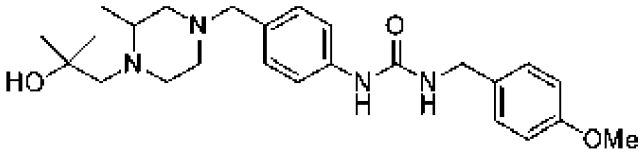
			Соединение 307: {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[4-(пиразол-4-илметил)пиперазинил]метил}фенил)карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 435,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,46 (с, 2H), 7,33 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,11 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,58 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,91 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,23 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 3,18 (с, 1H), 3,02 (д, *J*=7,4 Гц, 1H), 2,34 (с, 8H).
267	**3.1**	1-изобутилпиперазин	 **Соединение 267: {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[4-(2-метилпропил)пиперазинил]метил}фенил)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 411,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 1H), 7,34 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,13 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,95-6,83 (м, 2H), 6,55 (с, 1H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 4,15-3,65 (шир. с, 2H), 3,74 (д, *J*=1,7 Гц, 3H), 2,36 (с, 8H), 2,03 (д, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,74 (дт, *J*=13,6, 6,8 Гц, 1H), 0,84 (дд, *J*=6,4, 1,7 Гц, 6H).
226	**3.1**	7,7-дифтороктагидропирроло[1,2-a]пиразин	 **Соединение 226: ({4-[2-(3,3-дифторпирролидинил)-2-оксоэтил]фенил}амино)-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 411,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР

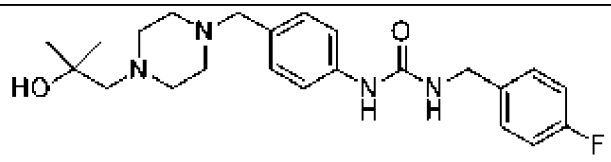
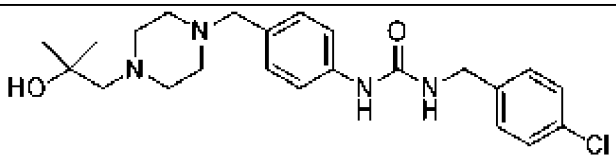
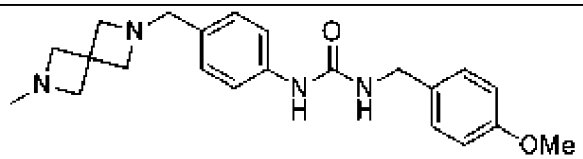
			(400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,13 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,94-6,83 (м, 2H), 6,54 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,74 (д, *J*=1,7 Гц, 3H), 4,15-3,65 (шир. с, 2H), 3,60-3,15 (м, 3H), 2,72 (д, *J*=10,9 Гц, 1H), 2,51 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 2,39 (т, *J*=8,7 Гц, 1H), 2,23 (дд, *J*=15,8, 7,4 Гц, 2H), 2,13 (дд, *J*=12,3, 9,7 Гц, 1H), 1,83 (г, *J*=13,5 Гц, 2H).
339	**3.1**	2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ол	 **Соединение 339: 1-(4-((4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 399,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,36 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,24 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,14 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,74 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 3,52 (д, *J*=6,2 Гц, 2H), 3,30 (с, 5H), 2,54 (м, 4H), 2,45 (м, 4H).
297	**3.1**	1-(2-метоксиэтил)пиперазин	 **Соединение 297: N-(4-{[4-(2-метоксиэтил)пиперазинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 413,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,17-7,09 (м, 2H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,58 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,46-3,35 (м,

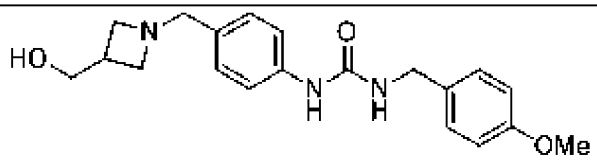
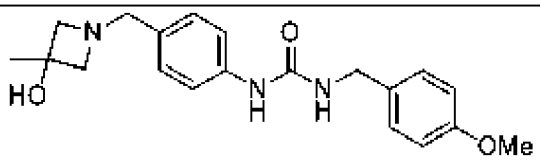
			4H), 3,23 (д, *J*=1,7 Гц, 3H), 2,48 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 2,44 (с, 4H), 2,37 (с, 4H).
306	**3.1**	2-метил-2-(пиперазин-1-ил)пропан-1-ол	 **Соединение 306: N-(4-{[4-(2-гидрокси-трет-бутил)пиперазинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 427,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (с, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,17-7,09 (м, 2H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,65 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,55-4,10 (шир. с, 4H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,74 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 2,67 (с, 4H), 2,51 (д, *J*=2,0 Гц, 2H), 2,41 (с, 2H), 0,99 (д, *J*=1,8 Гц, 6H).
263	**3.1**	1-неопентилпиперазин	 **Соединение 263: N-(4-{[4-(2,2-диметилпропил)пиперазинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 425,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,18-7,11 (м, 2H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,57 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,74 (д, *J*=1,6 Гц, 3H), 3,44 (с, 2H), 2,49 (т, *J*=4,4 Гц, 4H), 2,41 (с, 4H), 2,04 (с, 2H), 0,83 (д, *J*=1,7 Гц, 9H).
317	**3.1**	N-метил-2-(пиперазин-1-ил)ацетамид	 **Соединение 317: 2-(4-{[4-({[(4-**

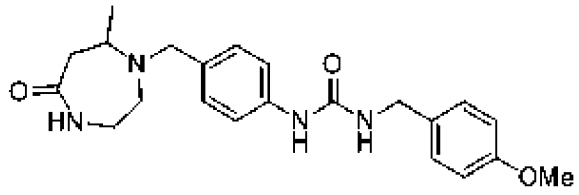
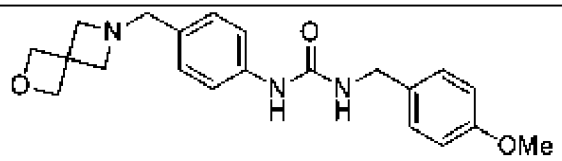
			метоксифенил)метил]амино}карбониламин о)фенил]метил}пиперазинил)-N-метилацетамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 426,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,61 (к, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,35 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,14 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,54 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,42 (с, 2H), 2,88 (с, 2H), 2,61 (д, *J*=4,6 Гц, 3H), 2,42 (с, 8H).
243	**3.1**	N,N-диметил-2-(пиперазин-1-ил)ацетамид	 **Соединение 243: 2-(4-{[4-({[(4-метоксифенил)метил]амино}карбониламин о)фенил]метил}пиперазинил)-N,N-диметилацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 440,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,13 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,94-6,86 (м, 2H), 6,55 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,74 (д, *J*=1,7 Гц, 3H), 3,13 (с, 3H), 3,00 (д, *J*=1,7 Гц, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,45 (с, 4H), 2,38 (с, 5H).
304	**3.1**	3-(пиперазин-1-ил)пропаннитрил	 **Соединение 304: N-(4-{[4-(2-цианоэтил)пиперазинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 408,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 1H), 7,35 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,14 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,54 (т, *J*=6,0

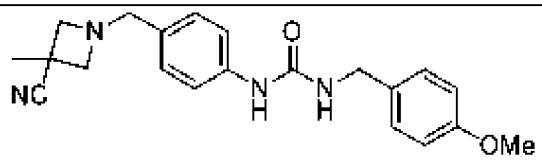
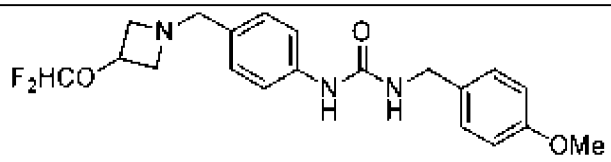
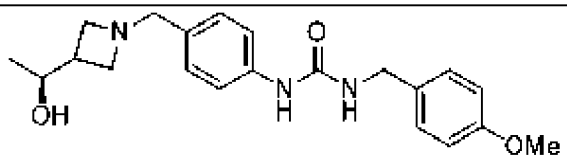
			Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (д, *J*=1,6 Гц, 3H), 3,41 (с, 2H), 2,65 (т, *J*=6,7 Гц, 2H), 2,53 (д, *J*=13,4 Гц, 2H), 2,46-2,37 (м, 8H).
295	**3.1**	(7R,8aR)-октагидропирроло[1,2-a]пиразин-7-ол	 **Соединение 295: N-{4-[((1R,8R)-8-гидрокси-3,6-диазабицикло[4.3.0]нон-3-ил)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 411,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (с, 1H), 7,34 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,14 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,55-6,39 (м, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,21 (т, *J*=9,4 Гц, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,52-3,12 (м, 3H), 2,82 (т, *J*=8,3 Гц, 2H), 2,70 (д, *J*=10,8 Гц, 1H), 2,31 (к, *J*=8,9, 8,2 Гц, 1H), 2,21 (т, *J*=10,9 Гц, 1H), 2,08 (т, *J*=11,1 Гц, 1H), 1,96 (т, *J*=7,2 Гц, 1H), 1,71 (т, *J*=10,2 Гц, 1H), 1,52 (т, *J*=9,4 Гц, 2H).
290	**3.1**	2-окса-5,8-диазаспиро[3.5]нонан	 **Соединение 290: {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(2-окса-6,9-диазаспиро[3.5]нон-6-ил)метил]фенил}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 397,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,69 (д, *J*=6,2 Гц, 1H), 7,43 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,14 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,88 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 4,88 (д, *J*=13,1 Гц, 1H), 4,52 (д, *J*=13,1 Гц, 1H), 4,20 (д, *J*=5,4 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,35-3,20 (м, 3H),

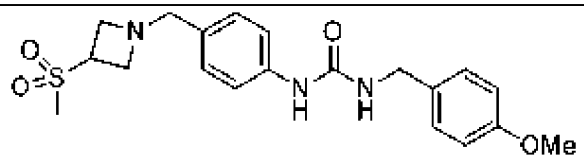
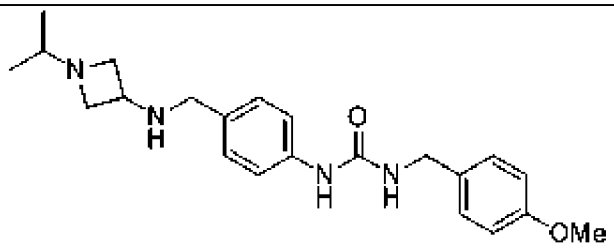
			3,26 (д, *J*=13,0 Гц, 1H), 3,15 (д, *J*=11,1 Гц, 1H), 3,02 (т, *J*=10,7 Гц, 1H), 2,93 (д, *J*=11,1 Гц, 1H), 2,80 (д, *J*=13,0 Гц, 1H), 2,46 (с, 1H), 2,35 (д, *J*=11,2 Гц, 1H), 2,18-1,89 (м, 2H).
281	**3.1**	2-метил-1-(3-метилпиперазин-1-ил)пропан-2-ол	 **Соединение 281: N-(4-{[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-метилпиперазинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 441,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (с, 1H), 7,33 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,22 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,12 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,89 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,51 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,59 (с, 2H), 3,33 (с, 2H), 3,01 (дт, *J*=12,2, 3,4 Гц, 1H), 2,48 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 2,44 (с, 2H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,05 (д, *J*=13,7 Гц, 1H), 1,93 (д, *J*=9,8 Гц, 1H), 1,06 (д, *J*=4,7 Гц, 6H), 0,93 (д, *J*=6,1 Гц, 3H).
340	**3.1**	2-метил-1-(2-метилпиперазин-1-ил)пропан-2-ол	 **Соединение 340: N-(4-{[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метилпиперазинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 441,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (с, 1H), 7,33 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,13 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,51 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,85 (д, *J*=13,2 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,35-3,30 (м, 1H), 3,09 (д,

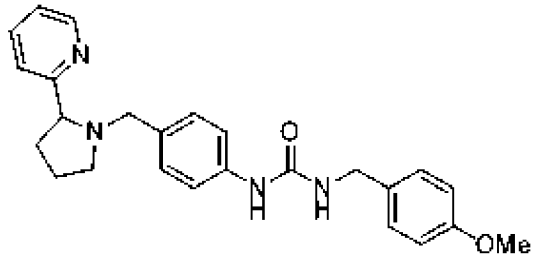
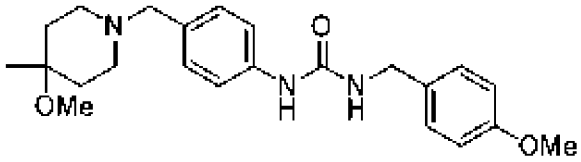
			J=13,2 Гц, 1H), 2,74 (д, *J*=11,3 Гц, 1H), 2,65 (с, 1H), 2,42 (с, 1H), 2,28-2,15 (м, 1H), 2,17-2,04 (м, 4H), 1,10-1,03 (м, 9H).
167	**3.3**	2-метил-1-(пиперазин-1-ил)пропан-2-ол	 **Соединение 167: {[(4-фторфенил)метил]амино}-N-(4-{[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазинил]метил}фенил)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 415,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1H), 7,38-7,29 (м, 4H), 7,21-7,09 (м, 4H), 6,66 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 2,50-2,45 (м, 4H), 2,35 (с, 4H), 2,18 (с, 2H), 1,07 (с, 6H).
36	**3.2**	2-метил-1-(пиперазин-1-ил)пропан-2-ол	 **Соединение 67: {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-(4-{[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазинил]метил}фенил)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 431,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (с, 1H), 7,37-7,22 (м, 6H), 7,05 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,58 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,96 (с, 1H), 2,50-2,45 (м, 6H), 2,36 (с, 1H), 2,27 (д, *J*=9,9 Гц, 2H), 2,10 (с, 2H), 0,99 (с, 6H).
333	**3.1**	2-метил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан	 **Соединение 333: {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(6-**

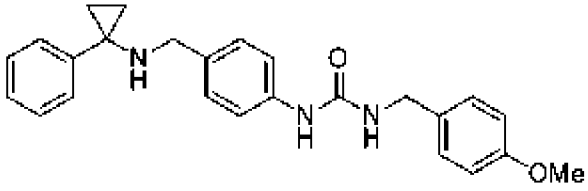
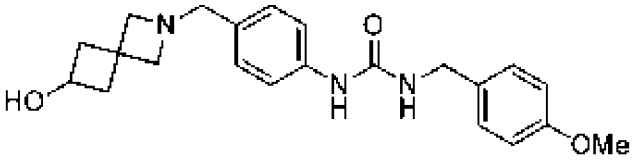
			метил-2,6-диазаспиро[3.3]гепт-2-ил)метил]фенил}карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 381,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,69 (с, 1H), 7,37-7,30 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,93-6,85 (м, 2H), 6,73 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,35 (д, *J*=28,7 Гц, 2H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,57 (с, 4H), 3,27 (с, 4H), 2,39 (с, 3H).
324	**3.1**	азетидин-3-илметанол	 **Соединение 324: N-(4-{[3-(гидроксиметил)азетидинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 356,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 7,29 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,16 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,08 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,86-6,79 (м, 2H), 6,64 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,14 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,30 (т, *J*=7,8 Гц, 2H), 3,02 (т, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,46 (дд, *J*=16,0, 6,9 Гц, 2H).
348	**3.1**	3-метилазетидин-3-ол	 **Соединение 348: N-{4-[(3-гидрокси-3-метилазетидинил)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 356,20 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,51 (с, 1H), 7,33 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,55 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,21 (д, J=5,7 Гц, 2H),

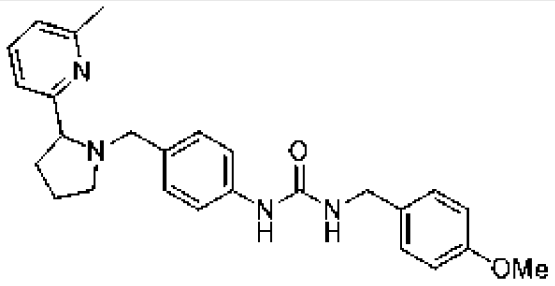
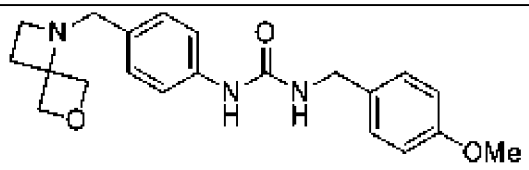
			3,73 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 3,19 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,94 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,34 (с, 3H).
282	**3.1**	7-метил-1,4-диазепан-5-он	 **Соединение 282: {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(7-метил-5-оксо(1,4-диазапергидроэпинил))метил]фенил}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 383,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,33 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,20 (дд, *J*=23,0, 8,3 Гц, 4H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,48 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,60 (д, *J*=13,4 Гц, 1H), 3,52 (д, *J*=13,7 Гц, 1H), 3,31 (с, 1H), 3,00 (с, 1H), 2,86 (д, *J*=13,9 Гц, 2H), 2,67-2,56 (м, 2H), 2,20-2,12 (м, 1H), 0,99 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).
334	**3.1**	2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан	 **Соединение 334: {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(6-окса-2-азаспиро[3.3]гепт-2-ил)метил]фенил}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 368,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,12 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,57 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 3,47 (с, 4H), 3,00 (с, 4H).

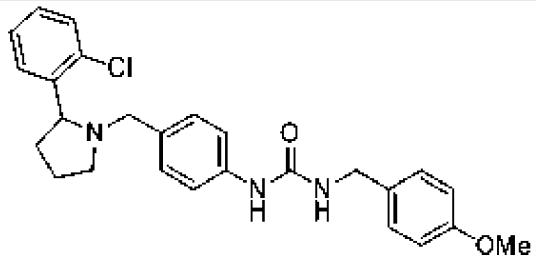
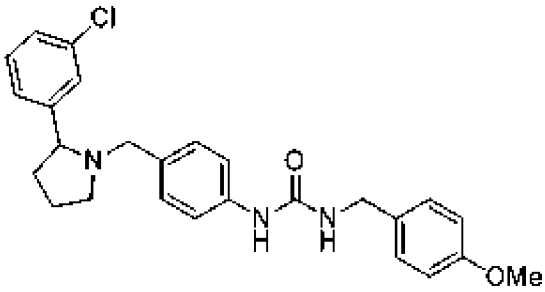
260	**3.1**	3-метилазетидин-3-карбонитрил	 **Соединение 260: N-{4-[(3-циано-3-метилазетидинил)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 365,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (с, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,26-7,19 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 2H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,50 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,48 (с, 2H), 3,42 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,09 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,52 (с, 3H).
265	**3.1**	3-(дифторметокси)азетидин	 **Соединение 265: N-(4-{[3-(дифторметокси)азетидинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 392,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (с, 1H), 7,33 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,11 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,89 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 6,66 (с, 1H), 6,51 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,69 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,56-3,42 (м, 3H), 3,29 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 2,98 (тд, *J*=5,9, 2,0 Гц, 2H).
315	**3.1**	(S)-1-(азетидин-3-ил)этан-1-ол	 **Соединение 265: N-(4-{[3-((1S)-1-гидроксиэтил)азетидинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.**

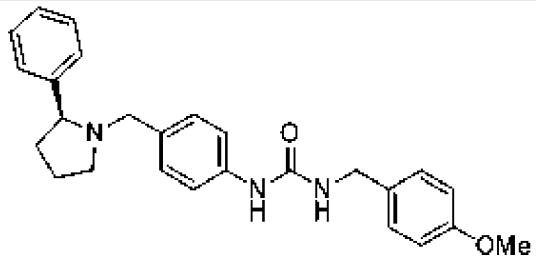
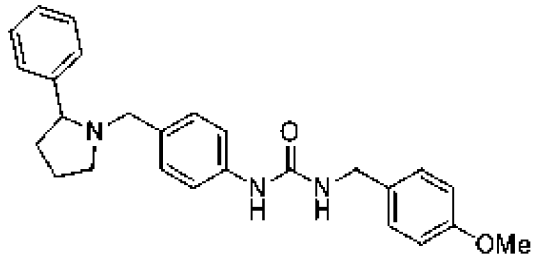
			ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 370,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1H), 7,33 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,26-7,19 (м, 2H), 7,12 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,60 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,73 (с, 5H), 3,51 (с, 2H), 3,26 (дт, *J*=11,3, 7,5 Гц, 2H), 3,05 (т, *J*=7,0 Гц, 1H), 2,90 (т, *J*=7,1 Гц, 1H), 2,28 (п, *J*=7,2 Гц, 1H), 0,95 (д, *J*=6,2 Гц, 3H).
246	**3.1**	3-(метилсульфонил)азетидин	 **Соединение 246: {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[3-(метилсульфонил)азетидинил]метил}фенил)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 404,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (с, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 2H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,50 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,18-4,09 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,52-3,41 (м, 5H), 3,33 (д, *J*=15,0 Гц, 1H), 2,95 (с, 3H).
327	**3.1**	1-изопропилазетидин-3-амин	 **Соединение 327: {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-[4-({[1-(метилэтил)азетидин-3-ил]амино}метил)фенил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 383,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,26-7,19 (м, 2H), 7,15 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,66 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,73 (с,

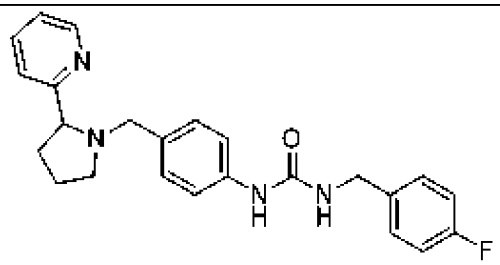
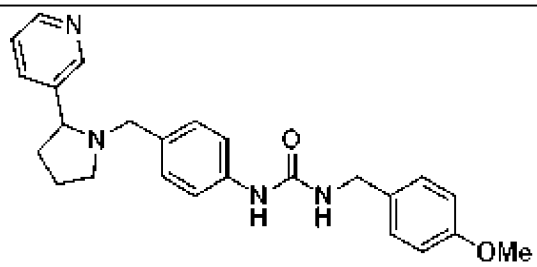
			3H), 3,57 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 3,28 (п, *J*=6,7 Гц, 1H), 3,20-3,15 (м, 4H), 2,90 (дд, *J*=8,5, 6,6 Гц, 2H), 0,90 (д, *J*=6,2 Гц, 6H).
200	**3.1**	2-(пирролидин-2-ил)пиридин	 **Соединение 200: {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(2-(2-пиридил)пирролидинил)метил]фенил}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 417,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (дд, *J*=7,4, 2,1 Гц, 2H), 7,80 (тд, *J*=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,62 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,35-7,18 (м, 5H), 7,11 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,50 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,67-3,49 (м, 2H), 3,10 (д, *J*=13,0 Гц, 1H), 2,96 (ддд, *J*=9,7, 6,8, 3,5 Гц, 1H), 2,30-2,14 (м, 2H), 1,84-1,60 (м, 3H).
300	**3.1**	4-метокси-4-метилпиперидин	 **Соединение 300: N-{4-[(4-метокси-4-метилпиперидил)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 398,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,18-7,11 (м, 2H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,54 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,45-3,32 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,29 (д, *J*=14,2 Гц, 3H), 2,12 (д, *J*=11,3 Гц, 1H), 1,64 (тт, *J*=9,6, 6,6, 5,0 Гц, 1H), 1,42 (дк, *J*=10,3, 6,2, 4,9 Гц, 3H), 1,08 (с,

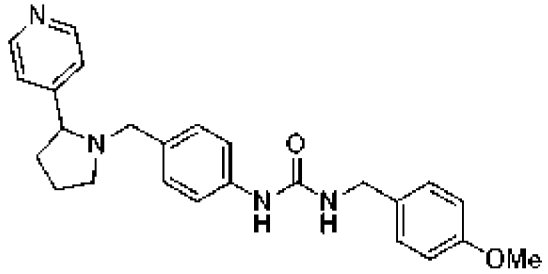
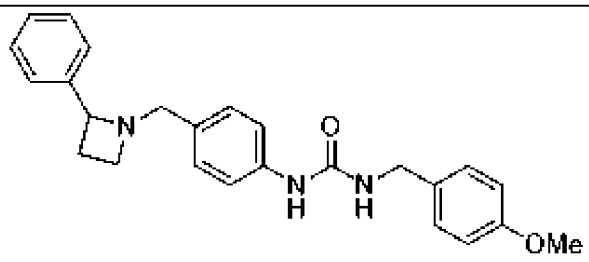
			3H).
273	**3.1**	1-фенилциклопропан-1-амин	 **Соединение 273: {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[(фенилциклопропил)амино]метил}фенил) карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 402,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,43-7,27 (м, 6H), 7,27-7,10 (м, 5H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,50 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 1,00 (к, *J*=4,2 Гц, 2H), 0,89 (к, *J*=4,3 Гц, 2H).
332	**3.1**	2-азаспиро[3.3]гептан-6-ол	 **Соединение 332: N-{4-[(6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гепт-2-ил)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 382,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,72 (с, 1H), 7,36 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,14 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,73 (к, *J*=13,6, 9,7 Гц, 1H), 4,35-4,10 (шир. с, 5H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,93 (п, *J*=7,3 Гц, 1H), 3,72 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,31 (д, *J*=19,2 Гц, 2H), 2,35 (ддд, *J*=9,7, 6,9, 3,1 Гц, 2H), 1,94-1,84 (м, 2H).

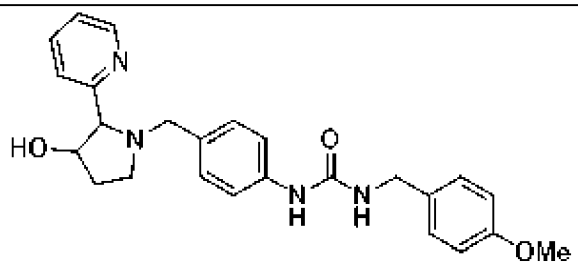
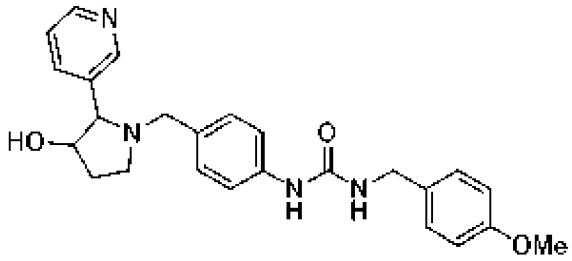
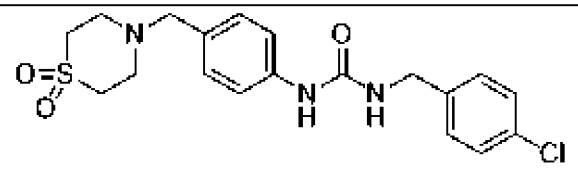
238	**3.1**	2-метил-6-(пирролидин-2-ил)пиридин	 **Соединение 238: {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-(4-{[2-(6-метил(2-пиридил))пирролидинил]метил}фенил)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 431,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 7,36 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,27-7,13 (м, 4H), 6,90 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 6,64 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,95 (д, *J*=12,9 Гц, 1H), 3,21 (д, *J*=12,9 Гц, 1H), 2,83 (дт, *J*=9,8, 5,6 Гц, 1H), 2,21 (к, *J*=8,9 Гц, 1H), 1,95 (дк, *J*=12,8, 7,3 Гц, 1H), 1,69-1,57 (м, 2H), 1,38 (дк, *J*=12,3, 8,4 Гц, 1H), 1,12 (д, *J*=6,1 Гц, 3H).
337	**3.1**	6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан	 **Соединение 337: {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(6-окса-1-азаспиро[3.3]гептил)метил]фенил}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 368,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (с, 1H), 7,28-7,15 (м, 6H), 6,85 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,61 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,86 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 4,32 (с, 2H), 4,30-4,07 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,01 (т, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,29 (т, *J*=7,2 Гц, 2H).

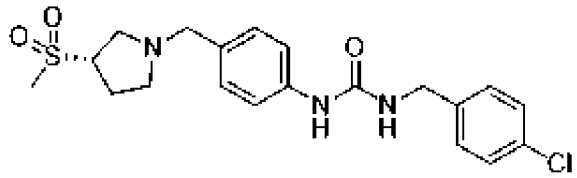
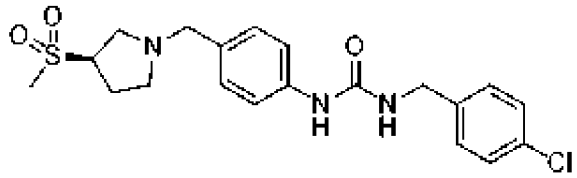
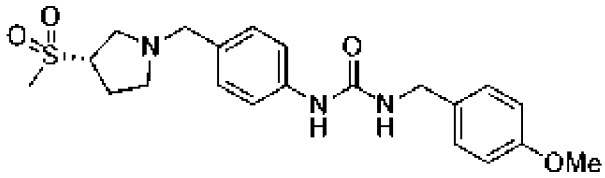
207	**3.1**	2-(2-хлорфенил)пирролидин	 **Соединение 207: N-(4-{[2-(3-хлорфенил)пирролидинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 450,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (с, 1H), 7,81 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,46-7,19 (м, 7H), 7,13 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,52 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,81 (т, *J*=8,1 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,64 (д, *J*=12,9 Гц, 1H), 3,09-2,93 (м, 2H), 2,27 (дк, *J*=35,1, 8,9, 8,3 Гц, 2H), 1,75 (п, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,44 (дк, *J*=15,6, 8,2 Гц, 1H).
291	**3.1**	2-(3-хлорфенил)пирролидин	 **Соединение 291: N-(4-{[2-(3-хлорфенил)пирролидинил]метил}фенил){[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 450,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,45-7,28 (м, 5H), 7,22 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,48 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,73 (д, *J*=1,6 Гц, 3H), 3,60 (д, *J*=13,0 Гц, 1H), 3,40 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,05-2,90 (м, 2H), 2,18 (к, *J*=8,9, 8,2 Гц, 2H), 1,74 (дд, *J*=16,7, 9,0 Гц, 2H), 1,56 (к, *J*=9,7, 8,6 Гц, 1H).

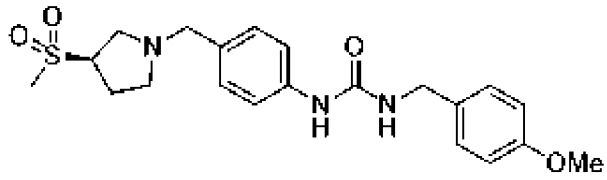
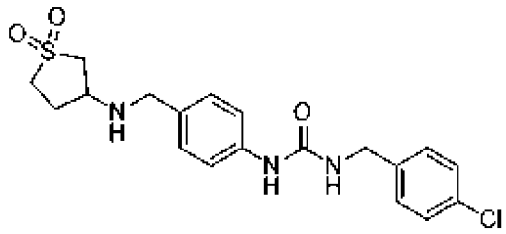
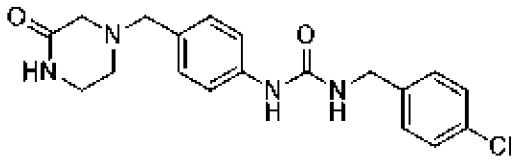
203	**3.1**	(S)-2-фенилпирролидин	 **Соединение 203: N-{4-[((2S)-2-фенилпирролидинил)метил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 416,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 7,40 (дд, *J*=13,2, 7,2 Гц, 4H), 7,39-7,21 (м, 3H), 7,19 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,86 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 6,60 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,38 (ддд, *J*=32,8, 16,6, 10,1 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,04-3,89 (м, 1H), 3,83 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 3,81-3,64 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,46 (д, *J*=12,9 Гц, 1H), 3,19-3,04 (м, 1H), 2,24 (дт, *J*=12,9, 6,3 Гц, 1H), 1,86 (тт, *J*=18,6, 8,6 Гц, 3H).
208	**3.1**	2-фенилпирролидин	 **Соединение 208: {[(4-метоксифенил)метил]амино}-N-{4-[(2-фенилпирролидинил)метил]фенил}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 416,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 7,40 (дд, *J*=13,2, 7,2 Гц, 4H), 7,39-7,21 (м, 3H), 7,19 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,86 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 6,60 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,38 (ддд, *J*=32,8, 16,6, 10,1 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,04-3,89 (м, 1H), 3,83 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 3,81-3,64 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,46 (д,

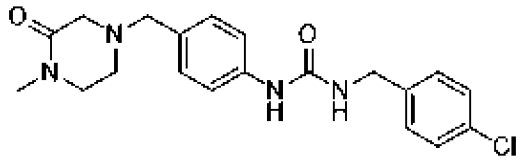
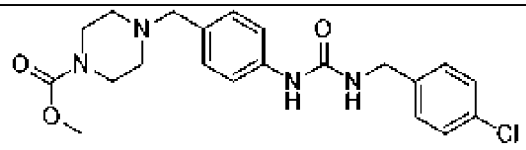
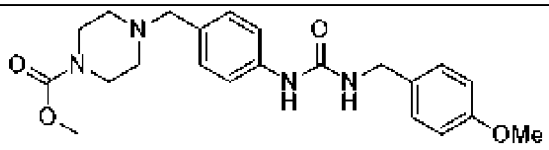
			J=12,9 Гц, 1H), 3,19-3,04 (м, 1H), 2,24 (дт, *J*=12,9, 6,3 Гц, 1H), 1,86 (тт, *J*=18,6, 8,6 Гц, 3H).
151	**3.3**	2-(пирролидин-2-ил)пиридин	 **Соединение 151: N-[(4-фторфенил)метил]({4-[(2-(2-пиридил)пирролидинил)метил]фенил}амино)карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 405,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 8,49 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,81 (тд, *J*=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,63 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 4H), 7,26 (дд, *J*=7,4, 4,9 Гц, 1H), 7,21-7,08 (м, 4H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,67-3,53 (м, 2H), 3,10 (д, *J*=13,0 Гц, 1H), 2,96 (ддд, *J*=9,7, 6,8, 3,5 Гц, 1H), 2,30-2,14 (м, 2H), 1,84-1,71 (м, 2H), 1,66 (дтд, *J*=17,8, 9,7, 5,3 Гц, 1H).
355	**3.1**	3-(пирролидин-2-ил)пиридин	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 417,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,52-8,35 (м, 2H), 7,85 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,43-7,24 (м, 3H), 7,23 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,09 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,48 (т, *J*=5,9 Гц,

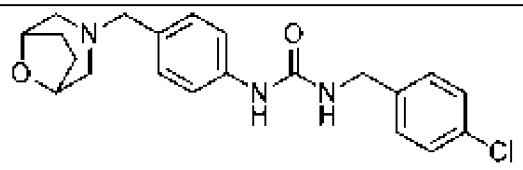
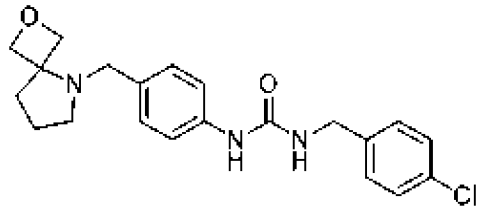
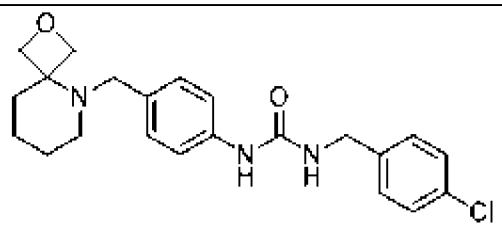
			1H), 4,22 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,58 (д, *J*=13,0 Гц, 1H), 3,48-3,41 (м, 1H), 3,12-2,86 (м, 2H), 2,21 (пд, *J*=8,8, 4,7 Гц, 2H), 1,92-1,70 (м, 2H), 1,61 (дтд, *J*=18,7, 10,4, 9,7, 6,2 Гц, 1H).
356	**3.1**	4-(пирролидин-2-ил)пиридин	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 417,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 8,47 (с, 1H), 7,45 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 7,33 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,23 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,12 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 6,49 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,60 (д, *J*=12,9 Гц, 1H), 3,43 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,05 (д, *J*=12,9 Гц, 1H), 2,96 (ддд, *J*=9,8, 7,1, 3,4 Гц, 1H), 2,21 (дк, *J*=12,9, 8,6 Гц, 2H), 1,76 (тдд, *J*=9,2, 6,2, 3,0 Гц, 2H), 1,54 (дтд, *J*=12,4, 9,5, 6,5 Гц, 1H).
357	**3.1**	2-фенилазетидин	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-фенилазетидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 402,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (с, 1H), 7,43 (д, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,37-7,27 (м, 4H), 7,24 (т, *J*=7,5 Гц, 3H), 7,13 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,51 (т,

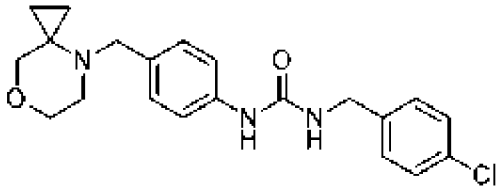
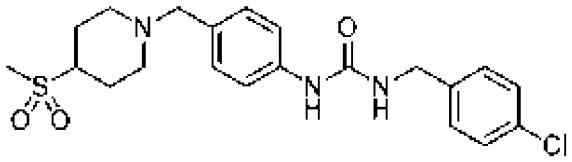
			J=5,8 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,12 (т, *J*=8,1 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,65 (д, *J*=12,8 Гц, 1H), 3,33 (д, *J*=12,9 Гц, 1H), 3,17 (т, *J*=6,6 Гц, 1H), 2,84 (дт, *J*=9,6, 7,1 Гц, 1H), 2,29 (дтд, *J*=9,6, 7,5, 1,9 Гц, 1H), 1,94 (п, *J*=9,2 Гц, 1H).
358	**3.1**	2-(пиридин-2-ил)пирролидин-3-ол	 **1-(4-((3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 433,2 (M+H)+.
359	**3.1**	2-(пиридин-3-ил)пирролидин-3-ол	 **1-(4-((3-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 433,2 (M+H)+.
434	**3.2**	тиоморфолин-1,1-диоксид	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((1,1-диоксидотиоморфолино)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 816,1 (2M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,34 (д, *J*=7,0 Гц, 6H), 7,26 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,11 (т, *J*=5,1 Гц, 4H), 2,97 (дд, *J*=7,1, 3,6 Гц, 4H).

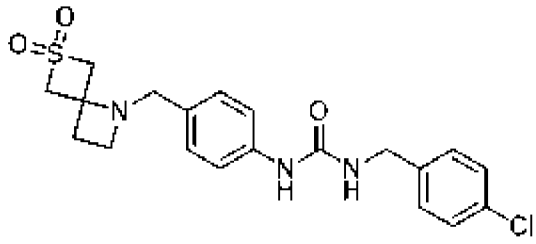
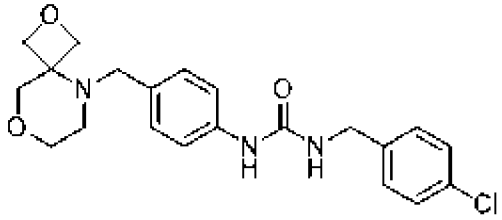
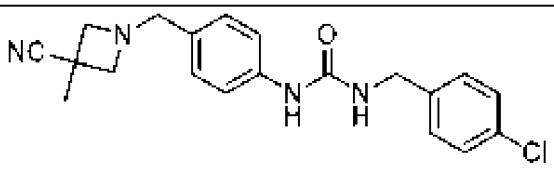
436	**3.2**	(S)-3-(метилсульфонил)пирролидин	 **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-(метилсульфонил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 422,1 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,40-7,17 (м, 8H), 4,38 (с, 2H), 3,73 (к, *J*=7,6 Гц, 1H), 3,67-3,52 (м, 2H), 2,94-2,87 (м, 5H), 2,76-2,60 (м, 2H), 2,28-2,17 (м, 2H).
437	**3.2**	(R)-3-(метилсульфонил)пирролидин	 **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-(метилсульфонил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 422,1 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,35 (д, *J*=10,9 Гц, 6H), 7,26 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,76 (п, *J*=7,4 Гц, 1H), 3,70-3,54 (м, 2H), 3,10 (дд, *J*=49,9, 7,4 Гц, 1H), 2,92 (д, *J*=8,2 Гц, 4H), 2,78-2,63 (м, 2H), 2,31-2,19 (м, 2H).
439	**3.1**	(S)-3-(метилсульфонил)пирролидин	 **(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-(метилсульфонил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 418,1 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,35 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,26 (т, *J*=6,1 Гц, 4H), 6,90 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,68-

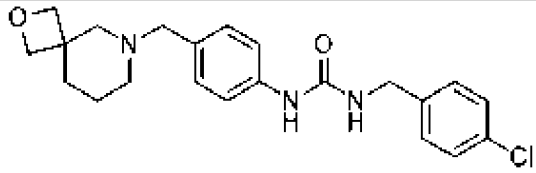
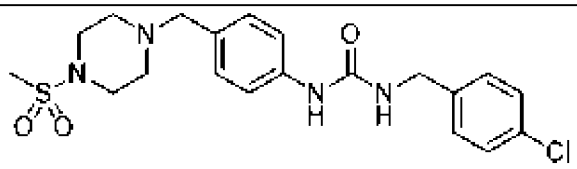
			3,53 (м, 2H), 2,92 (д, *J*=8,4 Гц, 5H), 2,69 (тт, *J*=16,1, 8,5 Гц, 2H), 2,25 (к, *J*=7,1 Гц, 2H).
438	**3.1**	(R)-3-(метилсульфонил)пирролидин	 **(R)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-(метилсульфонил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 418,1 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,35 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,26 (т, *J*=6,1 Гц, 4H), 6,90 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,69-3,52 (м, 2H), 2,92 (д, *J*=8,6 Гц, 5H), 2,80-2,60 (м, 2H), 2,25 (к, *J*=7,1 Гц, 2H).
	3.2	3-аминотетрагидротиофен-1,1-диоксид	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 408 (M+H)+.
	3.2	пиперазин-2-он	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 373 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,45-7,29 (м, 6H), 7,17 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,64 (т, J=6,1 Гц, 1H), 4,29 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,30 (с, 2H), 3,13 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,87 (с, 2H)

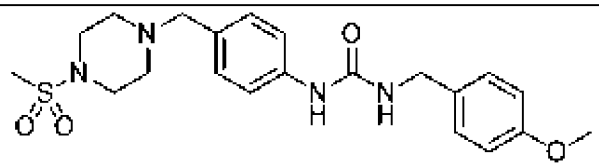
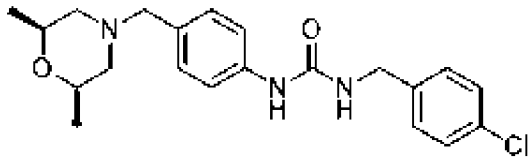
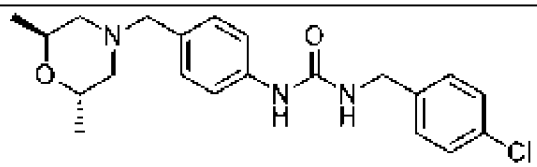
364	**3.2**	1-метилпиперазин-2-он	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 387 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 7,45-7,29 (м, 6H), 7,17 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,64 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,29 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,44 (с, 2H), 3,25 (д, J=11,2 Гц, 2H), 2,92 (с, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,61 (т, J=5,6 Гц, 2H).
386	**3.2**	метилпиперазин-1-карбоксилат	 **Метил-4-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 417 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 7,42-7,26 (м, 6H), 7,13 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,63 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,27 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,35 (с, 2H), 3,30 (с, 4H), 2,28 (т, J=5,2 Гц, 4H).
387	**3.1**	метилпиперазин-1-карбоксилат	 **Метил-4-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 413 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (с, 1 H), 7,34 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H), 7,22 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 7,13 (д, *J*=8,2 Гц, 2 H), 6,89 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 6,49 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2 H), 3,73 (с, 3 H), 3,58 (с, 3 H), 3,38 (с, 2

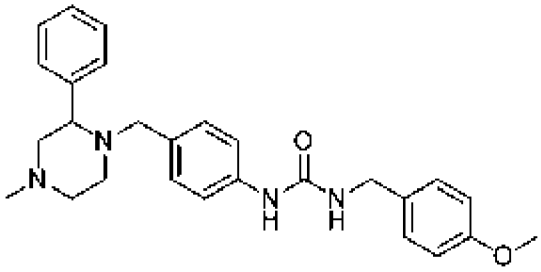
			Н), 3,36-3,30 (м, 4 Н), 2,36-2,22 (м, 4 Н).
547	**Промежуточное соединение 3.2**	8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан	 **1-(4-((8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 386,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,36-7,29 (м, 4 Н), 7,13 (д, *J*=8,2 Гц, 2 Н), 6,63 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2 Н), 4,19 (дт, *J*=4,8, 2,3 Гц, 2 Н), 2,51 (п, *J*=1,8 Гц, 2 Н), 2,47 (д, *J*=10,5 Гц, 2 Н), 2,15 (дд, *J*=11,1, 2,0 Гц, 2 Н), 1,84 (т, *J*=6,0 Гц, 2 Н), 1,70 (дд, *J*=7,8, 4,2 Гц, 2 Н).
454	**Промежуточное соединение 3.2**	2-окса-5-азаспиро[3.4]октан	 **1-(4-((2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 386,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,37-7,30 (м, 4 Н), 7,18 (д, *J*=8,3 Гц, 2 Н), 6,63 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,79 (д, *J*=6,5 Гц, 2 Н), 4,41 (д, *J*=6,5 Гц, 2 Н), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 3,86 (с, 2 Н), 2,47 (т, *J*=7,0 Гц, 2 Н), 2,17-2,06 (м, 2 Н), 1,61 (п, *J*=7,2 Гц, 2 Н).
458	**Промежуточное соединение 3.2**	2-окса-5-азаспиро[3.5]нонан	 **1-(4-((2-окса-5-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 400,1 $(M+H)^+$. ^{1}H

			ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,44 (д, *J*=8,3 Гц, 2 Н), 7,37 (д, *J*=8,2 Гц, 2 Н), 7,35-7,32 (м, 4 Н), 4,86 (д, *J*=7,1 Гц, 2 Н), 4,47 (д, *J*=7,2 Гц, 2 Н), 4,39 (с, 2 Н), 4,10-4,00 (м, 2 Н), 2,80-2,68 (м, 2 Н), 2,19-2,09 (м, 2 Н), 1,74-1,58 (м, 4 Н).
459	**Промежуточное соединение 3.2**	7-окса-4-азаспиро[2.5]октан	 1-(4-((7-окса-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 386,10 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,4 Гц, 2 Н), 7,35-7,28 (м, 4 Н), 7,11 (д, *J*=8,3 Гц, 2 Н), 6,61 (т, *J*=6,1 Гц, 1 Н), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 3,68 (с, 2 Н), 3,61 (т, *J*=4,7 Гц, 2 Н), 3,43 (с, 2 Н), 2,62 (т, *J*=4,7 Гц, 2 Н), 0,69-0,63 (м, 2 Н), 0,49-0,43 (м, 2 Н).
464	**Промежуточное соединение 3.2**	4-(метилсульфонил)пиперидин	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 436,0 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,4 Гц, 2 Н), 7,37-7,29 (м, 4 Н), 7,14 (д, *J*=8,3 Гц, 2 Н), 6,62 (т, *J*=6,1 Гц, 1 Н), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 3,38 (с, 2 Н), 3,02 (т, *J*=12,4 Гц, 1 Н), 2,95-2,86 (м, 2 Н), 2,91 (с, 3 Н), 2,01-1,86 (м, 4 Н), 1,58 (кд, *J*=12,5, 3,7 Гц, 2 Н).

465	**Промежуточное соединение 3.2**	6-тиа-1-азаспиро[3.3]гептан 6,6-диоксид	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((6,6-диоксидо-6-тиа-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 419,80 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,37-7,29 (м, 4 Н), 7,17 (д, *J*=8,3 Гц, 2 Н), 6,63 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,46 (д, *J*=15,0 Гц, 2 Н), 4,33-4,19 (м, 4 Н), 3,57 (с, 2 Н), 2,98 (т, *J*=6,7 Гц, 2 Н), 2,37 (т, *J*=6,7 Гц, 2 Н).
466	**Промежуточное соединение 3.2**	2,8-диокса-5-азаспиро[3.5]нонан	 **1-(4-((2,8-диокса-5-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 401,8 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,35 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,32 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,20 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 6,62 (т, *J*=6,1 Гц, 1 Н), 4,77 (д, *J*=6,9 Гц, 2 Н), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2 Н), 4,24 (д, *J*=6,9 Гц, 2 Н), 3,83 (с, 2 Н), 3,76 (с, 2 Н), 3,55-3,47 (м, 2 Н), 2,33-2,26 (м, 2 Н).
548	**Промежуточное соединение 3.2**	3-метилазетидин-3-карбонитрил	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-циано-3-метилазетидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР

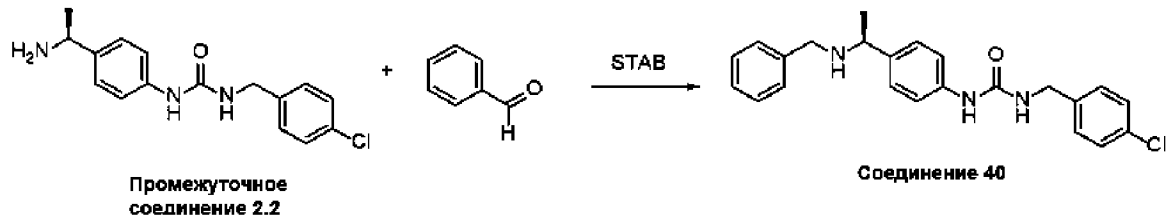
			(POS.) m/z: 369,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,4 Гц, 2 Н), 7,37-7,29 (м, 4 Н), 7,11 (д, *J*=8,2 Гц, 2 Н), 6,63 (т, *J*=6,1 Гц, 1Н), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 3,49 (с, 2 Н), 3,43 (д, *J*=6,5 Гц, 2 Н), 3,10 (д, *J*=7,0 Гц, 2 Н), 1,52 (с, 3 Н).
471	**Промежуточное соединение 3.2**	2-окса-6-азаспиро[3.5]нонан	 **1-(4-((2-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)метил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 400,15 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (с, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,4 Гц, 2 Н), 7,36 (д, *J*=8,2 Гц, 2 Н), 7,32 (д, *J*=8,4 Гц, 2 Н), 7,14 (д, *J*=8,2 Гц, 2 Н), 6,63 (т, *J*=6,1 Гц, 1 Н), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2 Н), 4,22 (д, *J*=5,7 Гц, 2 Н), 4,15 (д, *J*=5,7 Гц, 2 Н), 3,39 (с, 2 Н), 2,42 (с, 2 Н), 2,31-2,16 (м, 2 Н), 1,67-1,55 (м, 2 Н), 1,48-1,37 (м, 2 Н).
479	**Промежуточное соединение 3.2**	1-(метилсульфонил)пиперазин	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 437,0 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,35 (д, *J*=8,2 Гц, 2 Н), 7,32 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,15 (д, *J*=8,2 Гц, 2 Н), 6,63 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2 Н), 3,42 (с, 2 Н), 3,09 (т, *J*=4,9 Гц, 4 Н), 2,86 (с, 3 Н), 2,42 (т, *J*=4,9 Гц, 4 Н).

536	**Промежуточное соединение 3.1**	1-(метилсульфонил)пиперазин	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 433,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (с, 1 Н), 7,35 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,22 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 7,14 (д, *J*=8,4 Гц, 2 Н), 6,89 (д, *J*=8,7 Гц, 2 Н), 6,49 (т, *J*=5,9 Гц, 1 Н), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2 Н), 3,73 (с, 3 Н), 3,42 (с, 2 Н), 3,09 (т, *J*=4,9 Гц, 4 Н), 2,86 (с, 3 Н), 2,42 (т, *J*=4,9 Гц, 4 Н).
480	**Промежуточное соединение 3.2**	(2S,6R)-2,6-диметилморфолин	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 388,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 7,37-7,29 (м, 4 Н), 7,13 (д, *J*=8,3 Гц, 2 Н), 6,63 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2 Н), 3,53 (ддт, *J*=12,8, 6,6, 3,2 Гц, 2 Н), 3,34 (с, 2 Н), 2,64 (д, *J*=10,9 Гц, 2 Н), 1,59 (т, *J*=10,6 Гц, 2 Н), 1,01 (д, *J*=6,2 Гц, 6 Н).
481	**Промежуточное соединение 3.2**	(2S,6S)-2,6-диметилморфолин	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((2S,6S)-2,6-диметилморфолино)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 388,15 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1 Н), 7,39 (д, *J*=8,4 Гц, 2 Н), 7,37-7,29 (м, 4 Н), 7,14 (д, *J*=8,5 Гц, 2 Н), 6,63 (т, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 4,28 (д,

			J=5,9 Гц, 2 H), 3,88 (пд, *J*=6,3, 3,1 Гц, 2 H), 3,35 (д, *J*=12,9 Гц, 1 H), 3,27 (д, *J*=13,0 Гц, 1 H), 2,35 (дд, *J*=11,0, 3,2 Гц, 2 H), 2,03 (дд, *J*=11,0, 5,7 Гц, 2 H), 1,11 (д, *J*=6,4 Гц, 6 H).
482	**Промежуточное соединение 3.1**	1-метил-3-фенилпиперазин	 **1-(4-метоксибензил)-3-(4-((4-метил-2-фенилпиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 445,20 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1 H), 7,48 (д, *J*=7,6 Гц, 2 H), 7,37 (т, *J*=7,5 Гц, 2 H), 7,33-7,25 (м, 3 H), 7,22 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 7,07 (д, *J*=8,2 Гц, 2 H), 6,89 (д, *J*=8,7 Гц, 2 H), 6,47 (т, *J*=5,8 Гц, 1 H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2 H), 3,73 (с, 3 H), 3,54 (д, *J*=13,1 Гц, 1 H), 3,33-3,28 (м, 1 H), 2,75 (д, *J*=13,2 Гц, 1 H), 2,72-2,63 (м, 3H), 2,19-2,07 (м, 1 H), 2,14 (с, 3 H), 2,02 (тд, *J*=11,5, 2,9 Гц, 1 H), 1,93 (т, *J*=10,8 Гц, 1 H).

Пример 5

Синтез [(4-{(1S)-1-[бензиламино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамида (Соединение 40)



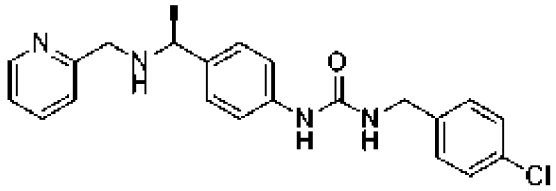
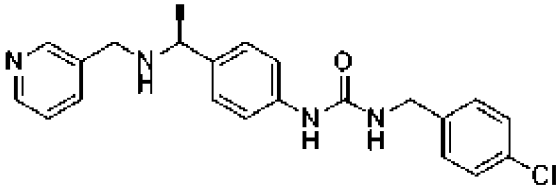
Промежуточное соединение 2.2

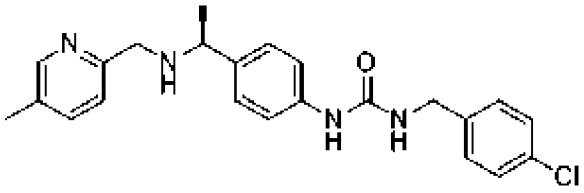
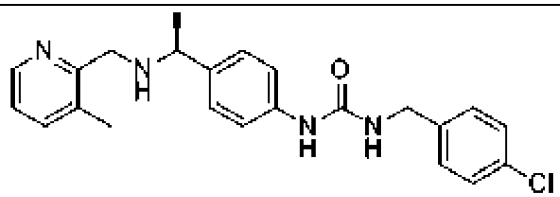
Соединение 40

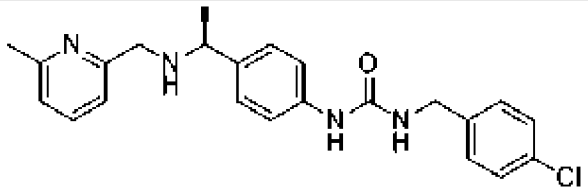
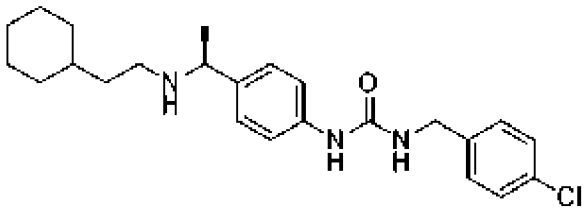
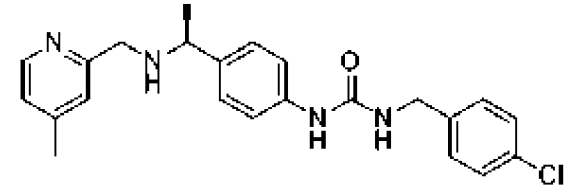
[337] К раствору бензальдегида (58 мг, 0,54 ммоль, 1,1 экв.) и (S)-1-(4-(1-аминоэтил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевины (150 мг, 0,49 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорэтане (2 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (209 мг, 0,99 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Насыщенный водный

раствор карбоната натрия (3,0 мл) добавляли и раствор энергично перемешивали в течение 10 минут. Органический слой удалили и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием 10%-100% ацетонитрила в водном растворе, который пропускали в течение 30 минут в колонке Phenomonex Gemini 5u C18, получая желаемый продукт (17 мг, 0,04 ммоль, выход 9%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС- ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 396,10 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,58 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,42-7,29 (м, 6H), 7,20 (т, J=8,5 Гц, 3H), 7,09 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,71 (к, J=6,6 Гц, 1H), 3,59 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,29 (д, J=6,5 Гц, 3H).

[338] Соединения в следующей таблице получали аналогично соединению 40 с использованием перечисленных промежуточных соединений и реагентов.

Пример №	**Промежуточное соединение**	**Альдегид**	**Структура, Наименование и Данные**
77	**2.2**	2-(пиридин-2-ил)ацетальдегид	 **Соединение 77: [(4-{(1S)-1-[(2-пиридилметил)амино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 396,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,62 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,42-7,29 (м, 6H), 7,20 (т, *J*=8,5 Гц, 3H), 7,09 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,71 (к, *J*=6,6 Гц, 1H), 3,59 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,29 (д, *J*=6,5 Гц, 3H).
70	**2.2**	2-(пиридин-3-ил)ацетальдегид	 **Соединение 70: [(4-{(1S)-1-[(3-пиридилметил)амино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 396,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400

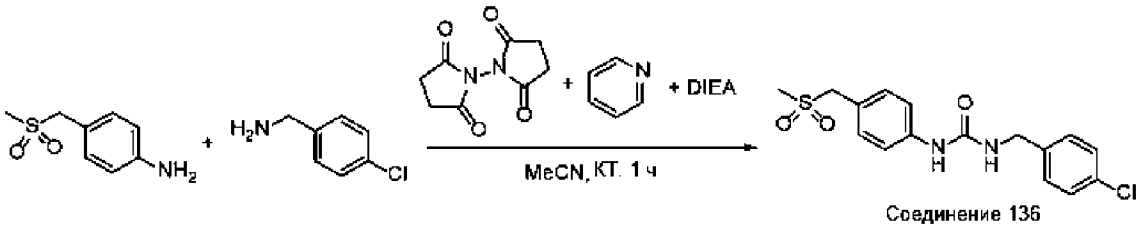
			МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 8,48 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,18 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 7,74 (тд, *J*=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,45-7,29 (м, 7H), 7,23 (дд, *J*=14,9, 7,9 Гц, 3H), 6,67 (с, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,71 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 3,64 (с, 2H), 1,29 (д, *J*=6,5 Гц, 3H).
30	**2.2**	2-(5-метилпиридин-2-ил)ацетальдегид	 **Соединение 30: {[4-((1S)-1-{[(5-метил(2-пиридил))метил]амино}этил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 410,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1H), 8,31 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,55 (дд, *J*=7,8, 2,3 Гц, 1H), 7,42-7,26 (м, 7H), 7,20 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,65 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,67 (к, *J*=6,4 Гц, 1H), 3,58 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,27 (д, *J*=6,5 Гц, 3H).
28	**2.2**	2-(3-метилпиридин-2-ил)ацетальдегид	 **Соединение 28: {[4-((1S)-1-{[(3-метил(2-пиридил))метил]амино}этил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 410,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,36 (дд, *J*=4,9, 1,6 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,54 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,43-7,30 (м, 6H), 7,29-7,12 (м, 3H), 6,70 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,77 (к, *J*=6,6 Гц, 1H), 3,65 (к, *J*=14,3 Гц, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,6 Гц, 3H).

55	**2.2**	2-(6-метилпиридин-2-ил)ацетальдегид	 **Соединение 55: {[4-((1S)-1-{[(6-метил(2-пиридил))метил]амино}этил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 410,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,62 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,46-7,29 (м, 7H), 7,20 (т, *J*=8,5 Гц, 3H), 7,09 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,29 (д, *J*=6,5 Гц, 3H).
56	**2.2**	2-циклогексилацетальдегид	 **Соединение 56: [(4-{(1S)-1-[(циклогексилметил)амино]этил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 401,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,70 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,43-7,27 (м, 5H), 7,24-7,17 (м, 2H), 6,81 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,70 (т, *J*=6,4 Гц, 1H), 2,30 (дд, *J*=11,6, 6,2 Гц, 1H), 2,14 (дд, *J*=11,6, 7,2 Гц, 1H), 1,68 (дд, *J*=41,3, 12,7 Гц, 5H), 1,47-1,31 (м, 1H), 1,27 (д, *J*=6,6 Гц, 3H), 1,23-1,04 (м, 4H), 0,90-0,71 (м, 2H).
58	**2.2**	2-(4-метилпиридин-2-ил)ацетальдегид	 **Соединение 58: {[4-((1S)-1-{[(4-метил(2-пиридил))метил]амино}этил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-

			ИЭР (POS.) m/z: 410,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,42-7,29 (м, 5H), 7,25-7,17 (м, 3H), 7,08 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 6,68 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,73 (к, *J*=6,3 Гц, 1H), 3,60 (д, *J*=3,1 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,30 (д, *J*=6,6 Гц, 3H).

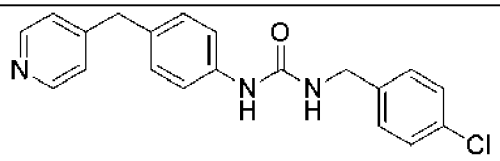
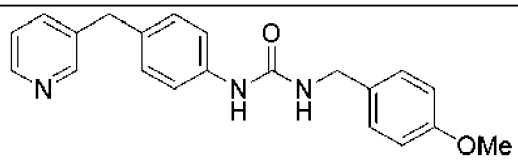
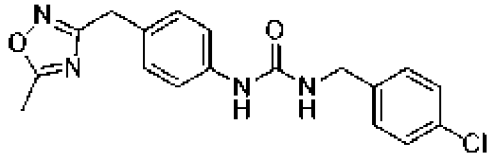
Пример 6

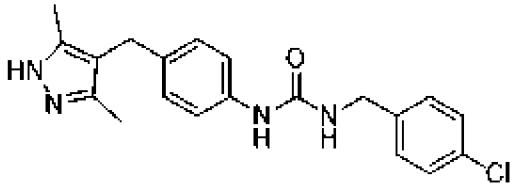
Синтез N-[(4-хлорфенил)метил]({4-[(метилсульфонил)метил]фенил}амино)карбоксамида (Соединение 136)



[339] К раствору N, N'-дисукцинимидилкарбоната при комнатной температуре (553 мг, 2,16 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 4-(метансульфонилметил)анилин (0,40 г, 2,16 ммоль, 1,0 экв.) с последующим добавлением пиридина (0,174 мл, 2,16 ммоль, 1,0 экв.) по каплям. Через 20 минут добавляли раствор 4-хлорбензиламина (290 мг, 2,05 ммоль, 0,95 экв.) в ацетонитриле (2 мл) с последующим добавлением N, N-диизопропилэтиламина (0,752 мл, 4,32 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно одного часа, затем концентрировали досуха. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и экстрагировали водой (2×15 мл) и солевым раствором (1×15 мл). Органическую фазу сушили с образованием вязкого масла, которое кристаллизовали из дихлорметана и диэтилового эфира. Суспензию фильтровали с получением N-[(4-хлорфенил)метил]({4-[(метилсульфонил)метил]фенил}амино)карбоксамида в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком (362 мг, 1,03 ммоль, выход 50%). ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 353,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,72 (с, 1H), 7,47-7,34 (м, 4H), 7,38-7,28 (м, 2H), 7,31-7,21 (м, 2H), 6,70 (т, J=6,1 Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,29 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,85 (с, 3H).

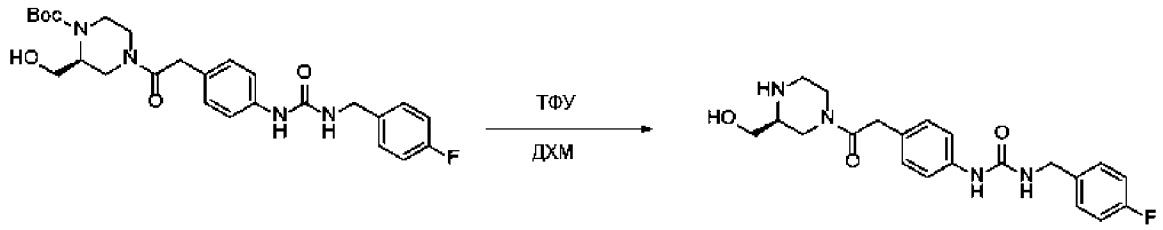
[340] Соединения в следующей таблице получали аналогично соединению 136 с использованием перечисленных промежуточных соединений и реагентов.

Пример №	Реагент I	Реагент II	Структура, Наименование и Данные
66	4-(пиридин-4-илметил)анилин	4-хлорбензиламин	 **Соединение 66: N-[(4-хлорфенил)метил]{[4-(4-пиридилметил)фенил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 352,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,56 (с, 1H), 8,43 (с, 2H), 7,43-7,25 (м, 6H), 7,25-7,16 (м, 2H), 7,13-7,04 (м, 2H), 6,62 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,87 (с, 2H).
233	4-(пиридин-3-илметил)анилин	4-метоксибензиламин	 **Соединение 233: N-[(4-метоксифенил)метил]{[4-(3-пиридилметил)фенил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 348,1 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,51-8,42 (м, 2H), 8,40 (дд, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,59 (ддд, J=7,8, 2,3, 1,6 Гц, 1H), 7,36-7,25 (м, 3H), 7,25-7,13 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,93-6,83 (м, 2H), 6,47 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,20 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,73 (с, 3H).
122	4-[(4-метилпиразол-1-ил)метил]анилин	4-хлорбензиламин	 **Соединение 122: {[(4-хлорфенил)метил]амино}-N-{4-[(5-**

			метил(1,2,4-оксадиазол-3-ил))метил]фенил}карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 357,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 7,43-7,28 (м, 6H), 7,20-7,08 (м, 2H), 6,64 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 2,53 (с, 3H).
140	4-((3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил)анилин	4-хлорбензиламин	 **Соединение 140: N-{4-[(3,5-диметилпиразол-4-ил)метил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 369,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66 (с, 1H), 7,42-7,35 (м, 4H), 7,33-7,22 (м, 4H), 6,96 (дд, *J*=8,4, 6,4 Гц, 2H), 6,82-6,65 (м, 1H), 4,36 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 4,26 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,06 (с, 3H).

Пример 7

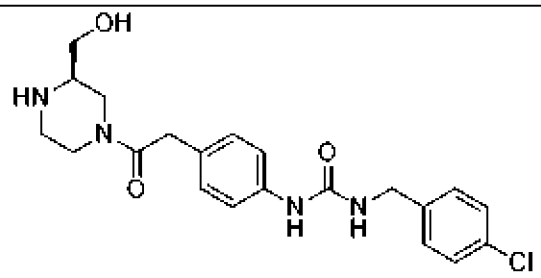
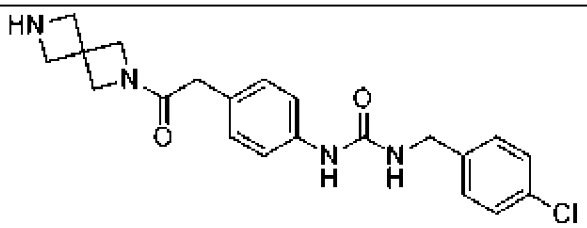
Синтез N-(4-{2-[(3S)-3-(гидроксиметил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамида (Соединение 181)

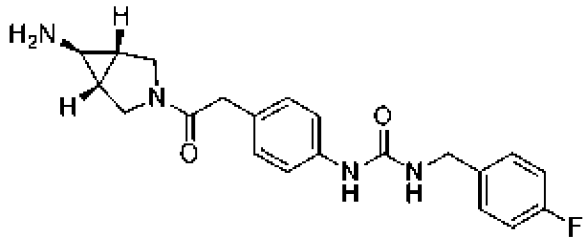
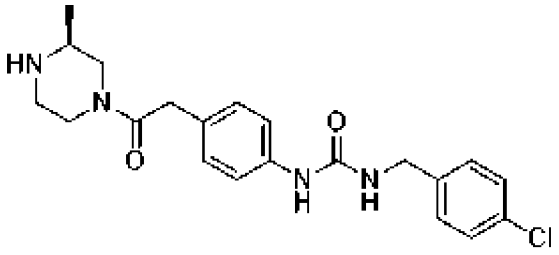


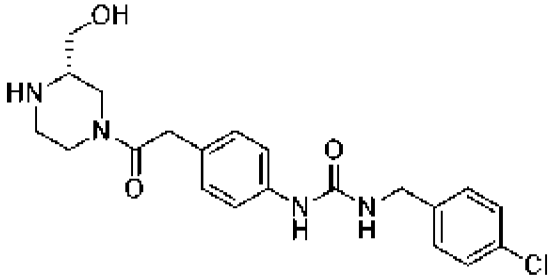
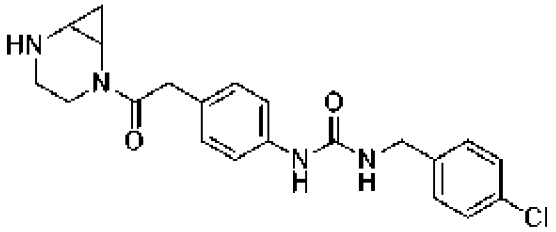
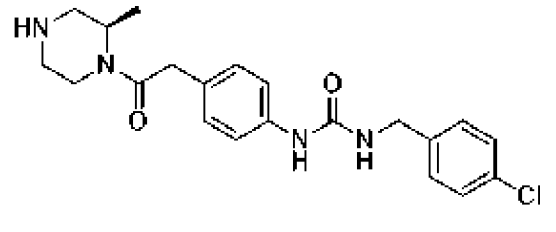
[341] 2,2,2-Трифторуксусную кислоту (1 мл) по каплям добавляли к раствору трет-бутил-(2R)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2-(гидроксиметил)пиперазинкарбоксилата (150 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) в метиленхлорида (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 3 часов. Полученную реакционную смесь сушили и полученный остаток

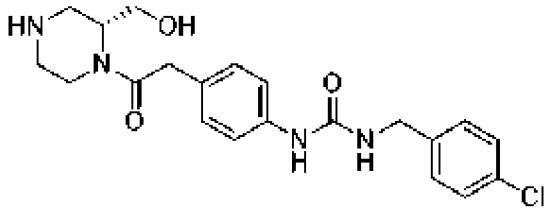
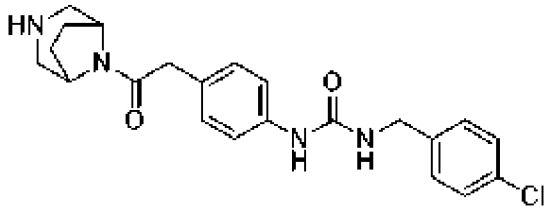
очищали ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием 10%-100% ацетонитрила в водном растворе, который пропускали в течение 30 минут в колонке Phenomonex Gemini 5u C18, получая желаемый продукт (92,0 мг, 0,23 ммоль, выход 77%), в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 401,10 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,87 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,34 (т, J=7,4 Гц, 3H), 7,16 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,68 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,55-5,41 (м, 1H), 4,44-4,32 (м, 1H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,17-3,93 (м, 2H), 3,78-3,57 (м, 3H), 3,53 (дд, J=11,4, 5,6 Гц, 1H), 3,18 (д, J=3,8 Гц, 2H), 3,14 (с, 1H), 2,98-2,68 (м, 2H).

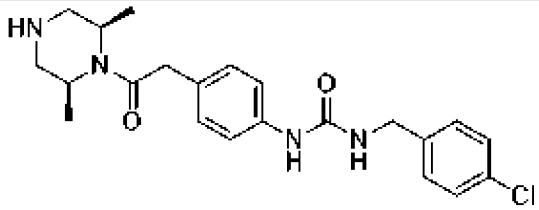
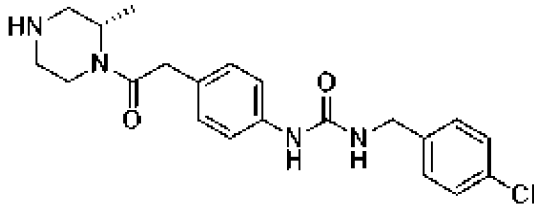
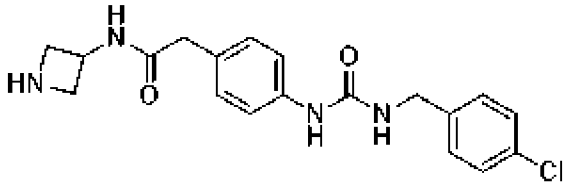
[342] Соединения в следующей таблице получали аналогично соединению 181 с использованием перечисленных промежуточных соединений и реагентов.

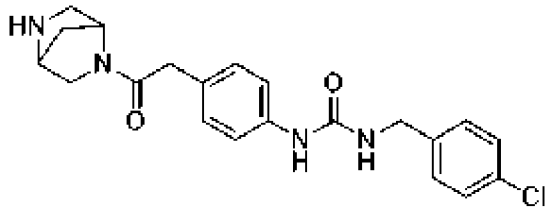
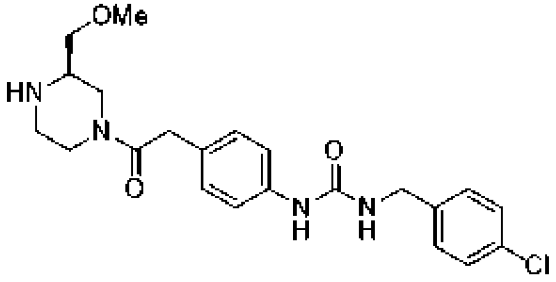
Пример №	**Исходное соединение**	**Структура, Наименование и Данные**
137	трет-бутил-(2R)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2-(гидроксиметил)пиперазинкарбоксилат	 **Соединение 137: N-(4-{2-[(3R)-3-(гидроксиметил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 418,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,03 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,45-7,26 (м, 5H), 7,08 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,69 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,39 (д, *J*=14,3 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,04 (дд, *J*=33,0, 15,9 Гц, 1H), 3,78-3,58 (м, 3H), 3,53 (с, 2H), 3,35-3,09 (м, 2H), 3,00-2,76 (м, 2H).
129	трет-бутил-6-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат	 **Соединение 129: N-{4-[2-(2,6-диазаспиро[3.3]гепт-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР

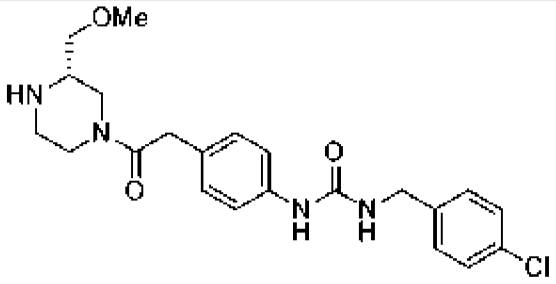
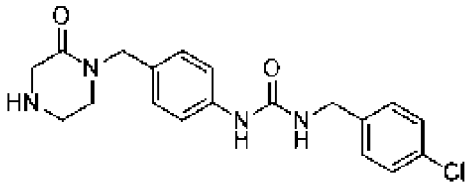
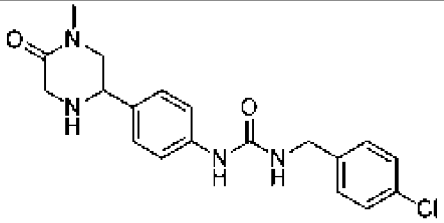
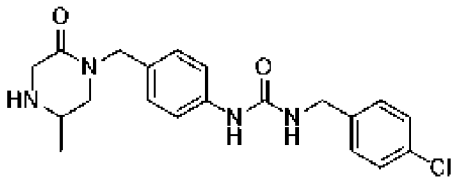
		(POS.) m/z: 400,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 (с, 1H), 7,40 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,36-7,29 (м, 4H), 7,06 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,78 (с, 1H), 4,28 (д, *J*=6,9 Гц, 4H), 3,96 (д, *J*=10,4 Гц, 6H), 3,30 (с, 3H).
190	{[4-(2-{(5S,1R)-6-[(трет-бутокси)карбониламино]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил}-2-оксоэтил)фенил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид	 **Соединение 190: N-{4-[2-((5S,1R)-6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-фторфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 383,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,39-7,31 (м, 4H), 7,14 (дд, *J*=8,6, 2,1 Гц, 2H), 7,06 (тд, *J*=8,8, 2,1 Гц, 2H), 5,50 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,84 (ддд, *J*=13,6, 11,7, 2,2 Гц, 2H), 3,63 (д, *J*=20,1 Гц, 3H), 3,53-3,43 (м, 1H), 3,40-3,28 (м, 2H), 2,27 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 2,12-1,97 (м, 3H).
90	трет-бутил-(2S)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2-метилпиперазинкарбоксилат	 **Соединение 90: N-{4-[2-((3S)-3-метилпиперазинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 401,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 7,36 (дд, *J*=28,2, 8,0 Гц, 5H), 7,08 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,64 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,24 (дд, *J*=32,0, 8,9 Гц, 4H), 3,67 (д, *J*=61,5 Гц, 3H), 3,23-2,64 (м, 3H), 2,47-2,09 (м, 2H), 0,91 (дд, *J*=19,0, 6,2 Гц, 3H).

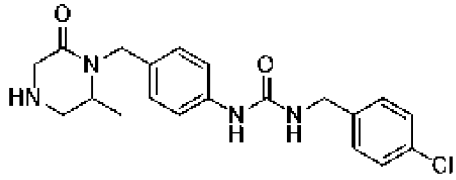
81	трет-бутил-(2S)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2-(гидроксиметил)пиперазинкарбоксилат	 **Соединение 81: N-(4-{2-[(3S)-3-(гидроксиметил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 417,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,71 (с, 2H), 8,59 (с, 1H), 7,40 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,34 (т, *J*=9,2 Гц, 3H), 7,08 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,68 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 5,45 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 4,37 (т, *J*=11,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,14-3,97 (м, 1H), 3,78-3,57 (м, 3H), 3,52 (дд, *J*=11,7, 5,9 Гц, 1H), 3,29-3,04 (м, 3H), 3,01-2,72 (м, 2H).
8	трет-бутил-5-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2,5-диазабицикло[4.1.0]гептан-2-карбоксилат	 **Соединение 8: N-{4-[2-(2,5-диазабицикло[4.1.0]гепт-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 399,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 7,43-7,29 (м, 6H), 7,08 (дд, *J*=15,2, 8,3 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,80 (д, *J*=15,5 Гц, 1H), 3,72-3,59 (м, 1H), 3,40 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,08 (дд, *J*=24,1, 12,6 Гц, 3H), 2,91 (с, 1H), 1,91 (с, 1H), 1,13 (к, *J*=6,5 Гц, 1H), 0,60 (д, *J*=5,8 Гц, 1H).
94	трет-бутил-(3R)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-3-	

	метилпиперазинкарбоксилат	**Соединение 94: N-{4-[2-((2R)-2-метилпиперазинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 401,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66 (с, 1H), 7,43-7,29 (м, 6H), 7,07 (с, 2H), 6,73 (с, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,32 (с, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,63 (с, 2H), 2,22 (с, 2H), 1,24 (с, 1H), 1,10 (с, 3H).
109	трет-бутил-(3R)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-3-(гидроксиметил)пиперазинкарбоксилат	 **Соединение 109: N-(4-{2-[(2R)-2-(гидроксиметил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил){[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 417,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 7,46-7,21 (м, 6H), 7,07 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,59-4,05 (м, 5H), 3,87 (ддд, *J*=46,7, 31,3, 14,5 Гц, 3H), 3,71-3,54 (м, 2H), 3,25-3,12 (м, 1H), 2,98 (д, *J*=12,0 Гц, 1H), 2,87 (с, 1H).
101	трет-бутил-8-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат	 **Соединение 101: N-{4-[2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 413,05 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $_{1,4}$-Диоксан-d_8) δ 9,64 (с, 3H), 8,50-8,33 (м, 5H), 8,15 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,72 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,32 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,74-4,55 (м, 2H), 4,22 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 4,12 (дд, *J*=18,1, 12,5 Гц, 2H), 3,99 (д, *J*=12,3 Гц, 1H), 3,90 (д, *J*=12,5 Гц, 1H), 2,93 (д, *J*=7,7 Гц, 4H).

59	трет-бутил-(3S,5R)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-3,5-диметилпиперазинкарбоксилат	 **Соединение 59: трет-бутил-(3S,5R)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-3,5-диметилпиперазинкарбоксилат**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 415,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,23 (к, *J*=9,2, 8,7 Гц, 6H), 7,07 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,04 (д, *J*=12,1 Гц, 2H), 3,30 (д, *J*=12,1 Гц, 2H), 2,92 (д, *J*=9,3 Гц, 2H), 1,21 (д, *J*=7,3 Гц, 6H).
42	трет-бутил-(3S)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-3-метилпиперазинкарбоксилат	 **Соединение 42: N-{4-[2-((2S)-2-метилпиперазинил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 401,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 7,56-7,21 (м, 6H), 7,12-6,96 (м, 2H), 6,65 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,10 (д, *J*=13,1 Гц, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,58 (д, *J*=15,9 Гц, 2H), 3,05-2,94 (м, 1H), 2,85-2,72 (м, 1H), 2,69-2,53 (м, 2H), 2,32 (к, *J*=12,9 Гц, 1H), 1,09 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).
142	трет-бутил-3-{2-[4-({N-[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)фенил]ацетиламино}азетидинкарбоксилат	 **Соединение 142: N-азетидин-3-ил-2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 373,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,06 (с, 1H), 8,56 (д, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,38 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=7,9 Гц, 3H), 7,09 (д,

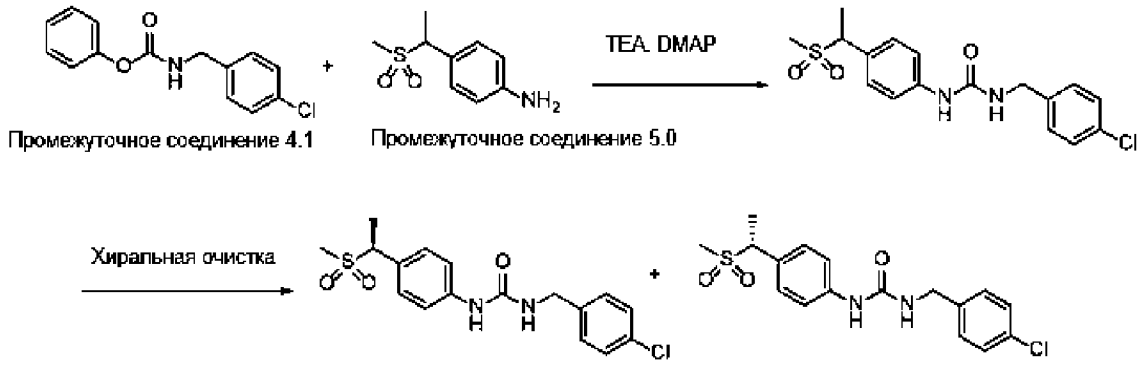
		J=7,8 Гц, 3H), 4,44 (г, *J*=7,4 Гц, 1H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,52 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 1,78 (с, 1H).
146	трет-бутил-5-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат	 **Соединение 146: N-{4-[2-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 399,00 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,33 (с, 2H), 7,31 (с, 2H), 7,08 (дд, *J*=15,8, 8,1 Гц, 2H), 6,71 (к, *J*=5,5 Гц, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,11 (с, 1H), 3,69 (д, *J*=24,3 Гц, 1H), 3,26-3,06 (м, 3H), 2,84 (т, *J*=10,5 Гц, 1H), 1,85 (с, 1H), 1,61 (дк, *J*=21,5, 9,7 Гц, 2H), 1,24 (с, 1H).
29	трет-бутил-(2R)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат	 **Соединение 29: [(4-{2-[(3R)-3-(метоксиметил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 431,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6, соотношение ротамеров 1:1) δ 8,58 (с, 2H), 7,40 (д, *J*=8,0 Гц, 4H), 7,36-7,30 (м, 8H), 7,07 (д, *J*=8,1 Гц, 4H), 6,66 (т, *J*=6,2 Гц, 2H), 4,28 (д, *J*=6,2 Гц, 5H), 4,21 (д, *J*=13,0 Гц, 1H), 3,85 (дд, *J*=18,5, 13,4 Гц, 2H), 3,62 (с, 5H), 3,32-3,28 (м, 5H), 3,27 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,04 (т, *J*=12,1 Гц, 2H), 2,95 (д, *J*=11,9 Гц, 1H), 2,90-2,84 (м, 2H), 2,82-2,72 (м, 1H), 2,68 (д, *J*=12,5 Гц, 1H), 2,59 (д, *J*=11,8 Гц, 1H), 2,47-2,34 (м, 2H).

33	трет-бутил-(2S)-4-{2-[4-({[(4-хлорфенил)метил]амино}карбониламино)фенил]ацетил}-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат	 **Соединение 33: [(4-{2-[(3S)-3-(метоксиметил)пиперазинил]-2-оксоэтил}фенил)амино]-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 431,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6, соотношение ротамеров 1:1) δ 8,58 (с, 2H), 7,40 (д, *J*=8,0 Гц, 4H), 7,36-7,30 (м, 8H), 7,07 (д, *J*=8,1 Гц, 4H), 6,66 (т, *J*=6,2 Гц, 2H), 4,28 (д, *J*=6,2 Гц, 5H), 4,21 (д, *J*=13,0 Гц, 1H), 3,85 (дд, *J*=18,5, 13,4 Гц, 2H), 3,62 (с, 5H), 3,32-3,28 (м, 5H), 3,27 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,04 (т, *J*=12,1 Гц, 2H), 2,95 (д, *J*=11,9 Гц, 1H), 2,90-2,84 (м, 2H), 2,82-2,72 (м, 1H), 2,68 (д, *J*=12,5 Гц, 1H), 2,59 (д, *J*=11,8 Гц, 1H), 2,47-2,34 (м, 2H).
377	трет-бутил-4-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 373 (M+H) $^+$.
396 и 549	трет-бутил-2-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)фенил)-4-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(4-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 373 (M+H) $^+$.
427 и 428	**трет-бутил-4-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)-2-метил-5-оксопиперазин-1-**	

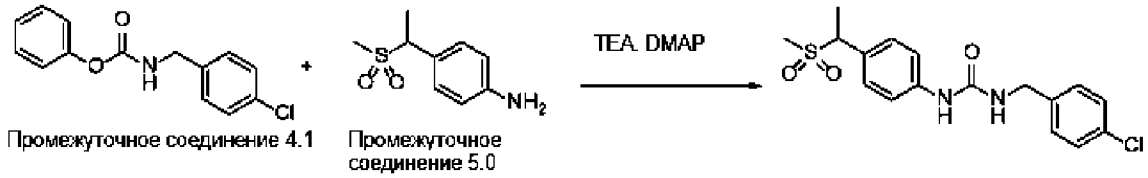
	карбоксилат	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-((5-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 387 $(M+H)^+$.
429 и 430	**трет-бутил-4-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)-3-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат**	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 387 $(M+H)^+$.

Пример 8

Синтез N-{4-[(1S)-1-(метилсульфонил)этил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамида (Соединение 86) и N-{4-[(1R)-1-(метилсульфонил)этил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамида (Соединение 127)



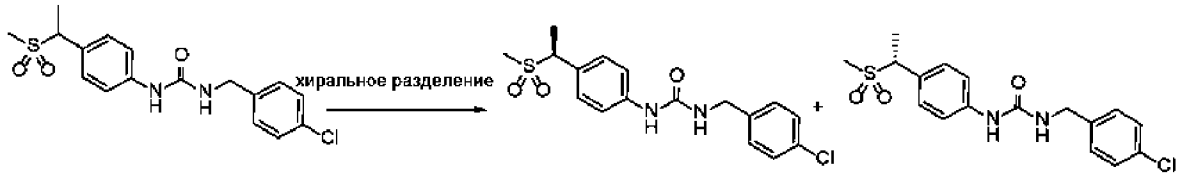
Стадия 1: Получение N-{4-[-1-(метилсульфонил)этил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамида



[343] К перемешиваемому раствору 4-(1-метансульфонилэтил)анилина (300,00 мг, 1,505 ммоль, 1,00 экв.) и фенил-N-[(4-хлорфенил)метил]карбамата (472,80 мг, 1,807 ммоль, 1,20 экв.) в ацетонитриле/ТГФ (4 мл/2мл) добавляли TEA (457,02 мг, 4,516 ммоль, 3,00 экв.) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка 30×150 мм, 5 мкм;

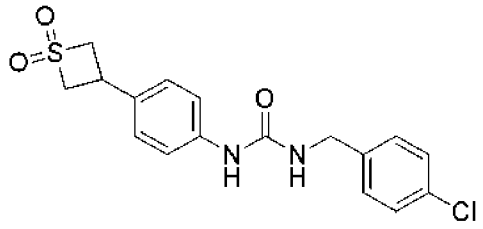
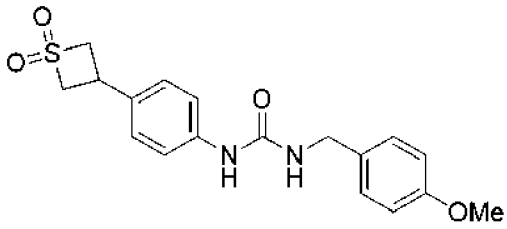
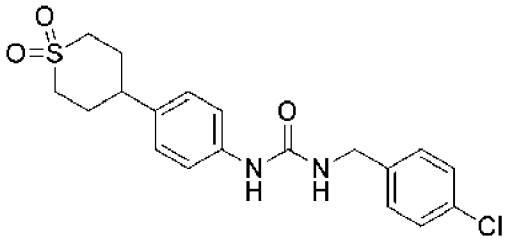
подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH4HCO3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 35% B до 35% B за 10 мин; 254 нм; Rt: 9,68 мин) с получением 3-[(4-хлорфенил)метил]-1-[4-(1-метансульфонилэтил)фенил]мочевины (90 мг, 16,30%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. HPMC (ИЭР) m/z 367 (M+H).

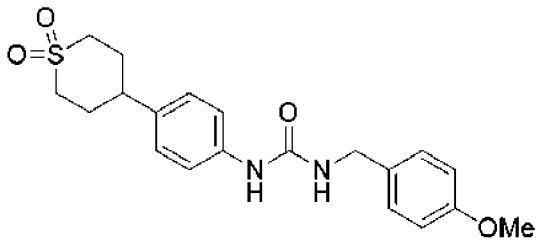
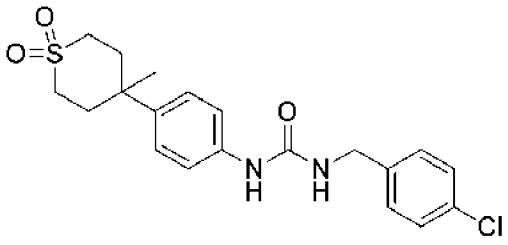
Стадия 2: Получение N-{4-[(1S)-1-(метилсульфонил)этил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамида (Соединение 86) и N-{4-[(1R)-1-(метилсульфонил)этил]фенил}{[(4-хлорфенил)метил]амино}карбоксамида (Соединение 127)

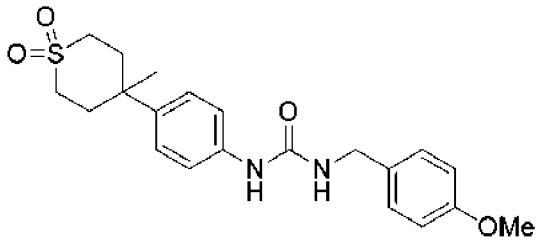
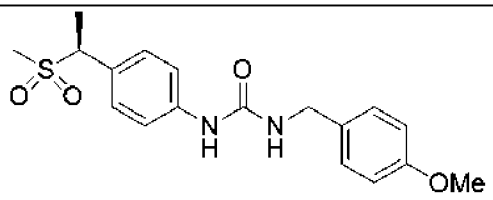


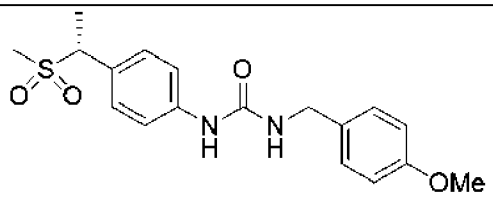
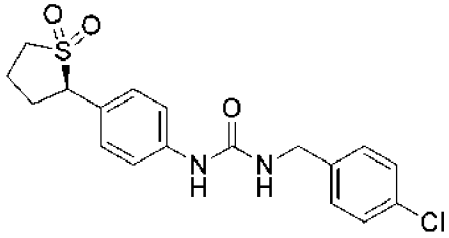
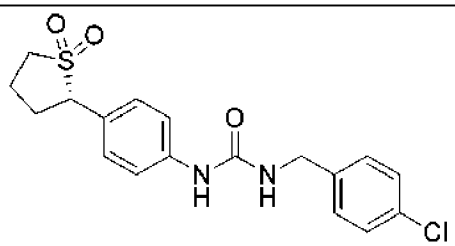
[344] Рацемическое соединение 3-[(4-хлорфенил)метил]-1-[4-(1-метансульфонилэтил)фенил]мочевины (90 мг, 0,257 ммоль, 1,00 экв.) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: Hex (8 ммоль/л NH3.MeOH) - ВЭЖХ, подвижная фаза B: EtOH - ВЭЖХ; скорость потока: 16 мл/мин, градиент: от 50 B до 50 B за 20 мин, 220/254 нм) с получением 33,9 мг 3-[(4-хлорфенил)метил]-1-[4-[(1S)-1-метансульфонилэтил]фенил]мочевины и 39,9 мг 3-[(4-хлорфенил)метил]-1-[4-[(1R)-1-метансульфонилэтил]фенил]мочевины в виде твердых веществ белого цвета. Хиральные аналитические данные показывают время удерживания (RT: 10,53 мин) и (RT: 15,92 мин) для первого и второго пика, соответственно. Первый пик условно присвоили (S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(метилсульфонил)этил)фенил)мочевине, а второй пик присвоили (R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(метилсульфонил)этил)фенил)мочевине. Энантиомер 1: HPMC (ИЭР) m/z 367 [M+H]. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,74 (с, 1H), 7,41 (дд, J=12,3, 8,2 Гц, 4H), 7,31 (т, J=8,1 Гц, 4H), 6,71 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,42 (к, J=7,1 Гц, 1H), 4,29 (д, J=5,9 Гц, 2H), 2,77 (с, 3H), 1,59 (д, J=7,1 Гц, 3H). Энантиомер 2: HPMC (ИЭР) m/z 367 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,74 (с, 1H), 7,46-7,36 (м, 4H), 7,31 (т, J=8,5 Гц, 4H), 6,71 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,42 (к, J=7,1 Гц, 1H), 4,29 (д, J=5,9 Гц, 2H), 2,77 (с, 3H), 1,59 (д, J=7,1 Гц, 3H).

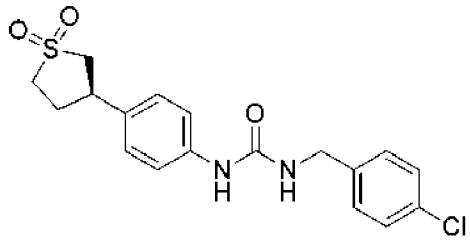
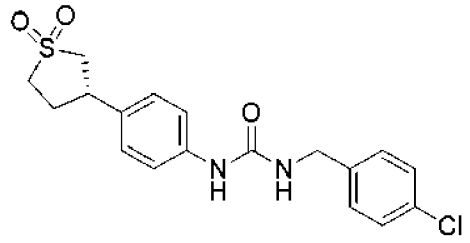
[345] Соединения в следующей таблице получали аналогично соединениям 86 и 127 с использованием перечисленных промежуточных соединений и реагентов.

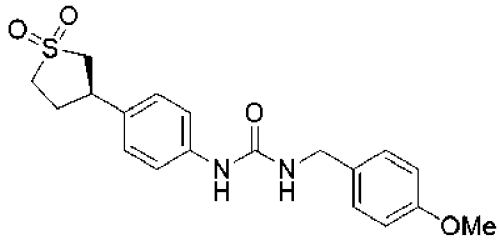
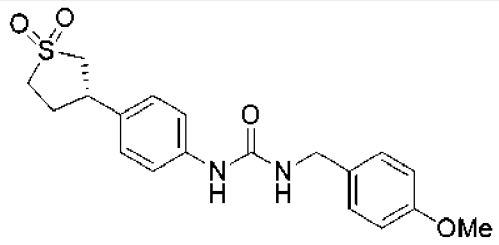
Пример №	Промежуточное соединение I	Промежуточное соединение II	Структура, Наименование и Данные
80	**4.1**	**6.0**	 **Соединение 80: {[4-(1,1-диоксотиетан-3-ил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 365,0 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66 (с, 1H), 7,44-7,36 (м, 4H), 7,40-7,23 (м, 4H), 6,68 (т, J=6,1 Гц, 1H), 4,60-4,49 (м, 2H), 4,31-4,15 (м, 4H), 3,79 (тт, J=9,7, 7,9 Гц, 1H).
313	**4.2**	**6.0**	 **Соединение 313: {[4-(1,1-диоксотиетан-3-ил)фенил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 361,0 (M+H)+. ^{1}НЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 7,48-7,35 (м, 2H), 7,34-7,19 (м, 4H), 6,94-6,84 (м, 2H), 6,52 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,60-4,48 (м, 2H), 4,28-4,17 (м, 4H), 3,85-3,75 (м, 1H), 3,73 (с, 3H).
50	**4.1**	**9.0**	 **Соединение 50: {[4-(1,1-диоксатиан-4-**

			ил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 393,0 (M+H)+. ^{1}НЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,57 (с, 1H), 7,39 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,34 (д, J=9,0 Гц, 4H), 7,11 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,65 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,30 (с, 2H), 3,09 (д, J=13,7 Гц, 2H), 2,88-2,82 (м, 1H), 2,05 (д, J=8,7 Гц, 4H).
270	**4.2**	**9.0**	 **Соединение 270: {[4-(1,1-диоксатиан-4-ил)фенил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 389,0 (M+H)+. ^{1}НЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 7,44-7,30 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,11 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,93-6,85 (м, 2H), 6,49 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,13-3,03 (м, 2H), 2,89-2,78 (м, 1H), 2,04 (дк, *J*=14,6, 7,9 Гц, 4H), 1,25 (с, 2H),
78	**4.1**	**10.0**	 **Соединение 78: N-[(4-хлорфенил)метил]{[4-(4-метил-1,1-диоксатиан-4-ил)фенил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 407,0 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,63 (с, 1H), 7,46-7,37 (м, 4H), 7,32 (т, J=8,4 Гц, 4H), 4,30 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,81 (с, 2H), 2,06 (с, 2H), 1,23 (с, 3H).

296	**4.2**	**10.0**	 **Соединение 296: N-[(4-метоксифенил)метил]{[4-(4-метил-1,1-диоксатиан-4-ил)фенил]амино}карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 403,0 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,53 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,30 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,51 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,23 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,14 (с, 2H), 2,81 (т, J=12,6 Гц, 2H), 2,09 (с, 0H), 2,05 (с, 2H), 1,23 (с, 3H).
302	**4.2**	**5.0**	 **Соединение 302: N-{4-[(1S)-1-(метилсульфонил)этил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 407,0 (M+HCOO)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 7,40 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,29 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,22 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,88 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,55 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,41 (к, *J*=7,4 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 1,58 (д, *J*=7,1 Гц, 3H).

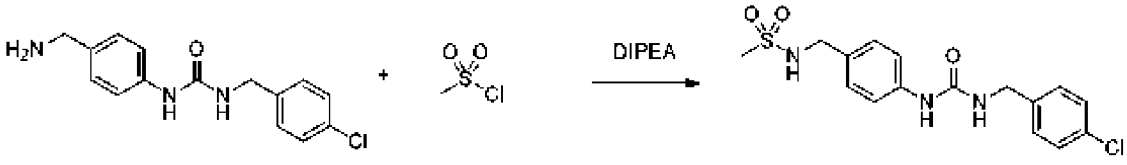
345	**4.2**	**5.0**	 **Соединение 345: N-{4-[(1R)-1-(метилсульфонил)этил]фенил}{[(4-метоксифенил)метил]амино}карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 407,0 (M+HCOO)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (с, 1H), 7,41 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,29 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,22 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,89 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,56 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,41 (к, *J*=7,1 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 1,59 (д, *J*=7,1 Гц, 3H).
141	**4.1**	**7.0**	 **Соединение 141: {[4-((2R)-1,1-диоксотиолан-2-ил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 379,0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 7,48-7,40 (м, 2H), 7,39-7,29 (м, 6H), 4,39 (с, 2H), 4,27 (дд, J=12,0, 7,1 Гц, 1H), 3,29 (дд, J=9,3, 3,5 Гц, 1H), 3,17 (дт, J=13,4, 8,9 Гц, 1H), 2,55-2,39 (м, 2H), 2,39-2,20 (м, 2H).
148	**4.1**	**7.0**	 **Соединение 148: {[4-((2S)-1,1-диоксотиолан-2-ил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР

			(POS.) m/z: 379.0 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 7,48-7,40 (м, 2H), 7,39-7,29 (м, 6H), 4,39 (с, 2H), 4,27 (дд, J=12,1, 7,1 Гц, 1H), 3,29 (дд, J=9,3, 3,6 Гц, 1H), 3,17 (дт, J=13,5, 8,8 Гц, 1H), 2,55-2,43 (м, 2H), 2,46-2,20 (м, 2H).
98	**4.1**	**8.0**	 **Соединение 98: {[4-((3R)-1,1-диоксотиолан-3-ил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 379,0 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (с, 1H), 7,43-7,34 (м, 4H), 7,32 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,26-7,19 (м, 2H), 6,69 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,49 (ддд, *J*=12,8, 6,6, 2,6 Гц, 2H), 3,35-3,31 (м, 1H), 3,23-3,11 (м, 1H), 3,11-3,00 (м, 1H), 2,42 (ддт, *J*=10,4, 8,6, 3,3 Гц, 1H), 2,20-2,06 (м, 1H)
79	**4.1**	**8.0**	 **Соединение 79: {[4-((3S)-1,1-диоксотиолан-3-ил)фенил]амино}-N-[(4-хлорфенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 379,0 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64 (с, 1H), 7,43-7,28 (м, 6H), 7,22 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,68 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,54-3,46 (м, 2H), 3,35-3,31 (м, 1H), 3,23-3,00 (м, 2H), 2,43-2,40 (м, 1H), 2,16-2,07 (м, 1H)

287	**4.2**	**8.0**	 **Соединение 287: {[4-((3R)-1,1-диоксотиолан-3-ил)фенил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 375,0 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,22 (д, *J*=8,1 Гц, 4H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,52 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,56-3,46 (м, 2H), 3,21-3,02 (м, 1H), 3,11-3,00 (м, 1H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,20-2,06 (м, 1H), 1,24 (с, 1H).
294	**4.2**	**8.0**	 **Соединение 294: {[4-((3S)-1,1-диоксотиолан-3-ил)фенил]амино}-N-[(4-метоксифенил)метил]карбоксамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 375,0 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 1H), 7,36 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,22 (д, *J*=8,0 Гц, 4H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,52 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,50 (дд, *J*=8,0, 4,4 Гц, 2H), 3,21-3,00 (м, 2H),2,44-2,40 (м, 1H), 2,18- 1,99 (м, 1H), 1,24 (с, 1H).

Пример 9

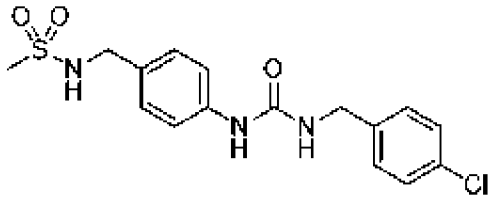
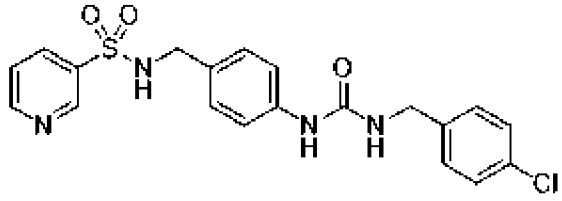
Синтез N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)метансульфонамида (Соединение 475)

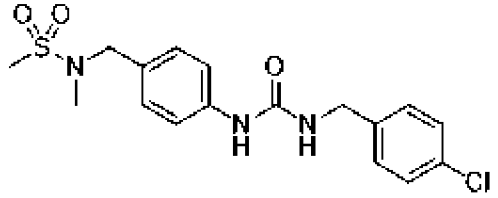
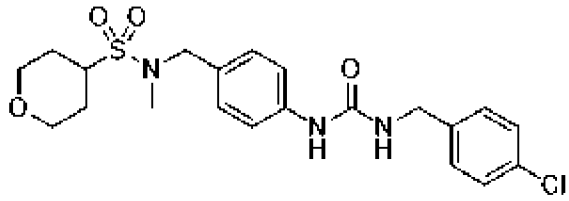
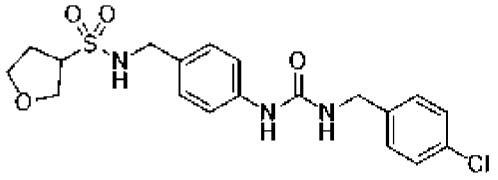


[346] Метансульфонилхлорид (21 мкл, 0,269 ммоль, 1,3 экв.) добавляли к

перемешиваемому раствору 1-(4-(аминометил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевины гидрохлорида (60 мг, 0,21 ммоль, 1 экв.) и диизопропилэтиламин (72 мкл, 0,41 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (2 мл) при комн. темп. Через 1 ч продукт выделяли с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (5->95% MeCN/H_2O с 0,1% муравьиной кислотой) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком (20 мг, 26%). ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 368,0 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 7,44 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 7,38 (т, *J*=8,3 Гц, 4H), 7,32 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,19 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,65 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,05 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 2,81 (с, 3H).

[347] Соединения в следующей таблице получали аналогично соединению 475 с использованием перечисленных промежуточных соединений и реагентов.

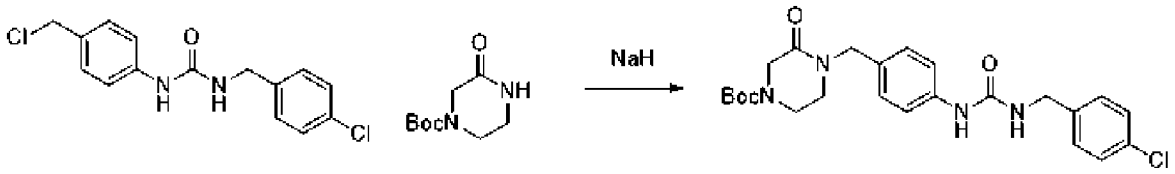
Пример №	**Амин**	**Сульфонилхлорид**	**Структура, Наименование и Данные**
475	**Промежуточное соединение 2.5**	**метансульфонилхлорид**	 **N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)метансульфонамид**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 368,0 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 7,44 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 7,38 (т, *J*=8,3 Гц, 4H), 7,32 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,19 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,65 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 4,05 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 2,81 (с, 3H).
476	**Промежуточное соединение 2.5**	**пиридин-3-сульфонилхлорид**	 **N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)пиридин-3-сульфонамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 431,0 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,90 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,78 (дд, *J*=4,9, 1,6 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,31 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,13 (дт, *J*=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,59 (дд, *J*=8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,30 (дд, *J*=13,8, 8,5 Гц, 4H), 7,06 (д, *J*=8,5 Гц,

			2H), 6,63 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,96 (д, *J*=6,1 Гц, 2H).
477	**Промежуточное соединение 2.8**	**метансульфонилхлорид**	 **N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)-N-метилметансульфонамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 382,1 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (с, 1H), 7,40 (дд, *J*=8,4, 5,2 Гц, 4H), 7,32 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,19 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,66 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,62 (с, 3H).
478	**Промежуточное соединение 2.8**	**тетрагидро-2H-пиран-4-сульфонилхлорид**	 **N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)-N-метилтетрагидро-2H-пиран-4-сульфонамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 452,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (с, 1H), 7,40 (дд, *J*=8,5, 3,3 Гц, 4H), 7,32 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,18 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,66 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,32-4,21 (м, 4H), 3,94 (дд, *J*=11,2, 4,0 Гц, 2H), 3,54 (тт, *J*=11,8, 3,8 Гц, 1H), 3,35 (тд, *J*=11,8, 1,8 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 1,87 (д, *J*=12,2 Гц, 2H), 1,68 (кд, *J*=12,3, 4,7 Гц, 2H).
500	**Промежуточное соединение 2.5**	**тетрагидрофуран-3-сульфонилхлорид**	 **N-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)тетрагидрофуран-3-сульфонамид.** ЖХ-МС (POS.) *m/z*: 424,2 (M+H)+,

			^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,60 (с, 1H), 7,74 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 4H), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,22-7,15 (м, 2H), 6,65 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,09 (дд, J=5,7, 3,9 Гц, 3H), 3,89 (дд, J=9,5, 5,1 Гц, 1H), 3,85-3,69 (м, 3H), 3,65 (дт, J=8,3, 6,8 Гц, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 2H), 2,09 (кд, J=6,7, 2,9 Гц, 2H).

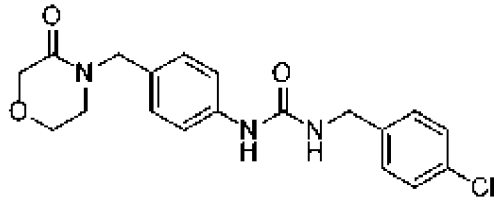
Пример 10

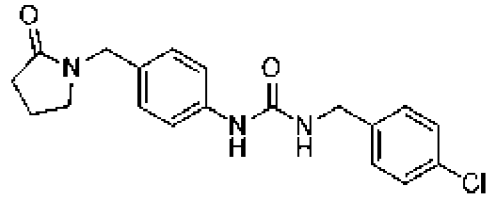
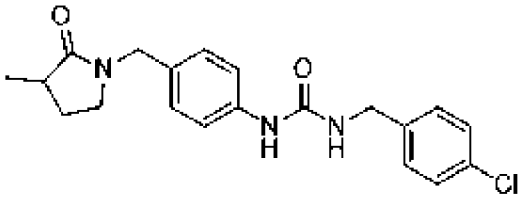
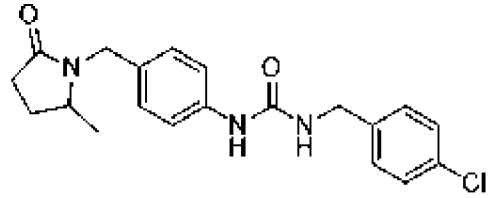
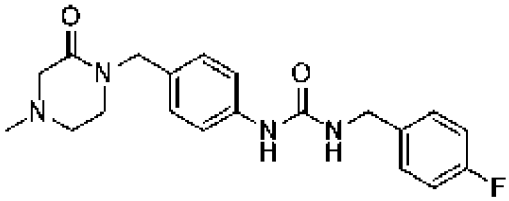
Синтез *трет-бутил*-4-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата.



[348] К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (162,00 мг, 0,809 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (3,00 мл) при 0°C добавляли NaH (38,83 мг, 0,971 ммоль, 1,20 экв., 60%). После перемешивания при 0°C в течение 15 мин, полученную смесь при 0°C добавляли 1-[4-(хлорметил)фенил]-3-[(4-хлорфенил)метил]мочевину (300,18 мг, 0,971 ммоль, 1,20 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, гасили MeOH (2 мл) при 0 °C, концентрировали при пониженном давлении с получением 300 мг трет-бутил-4-[[4-([[(4-хлорфенил)метил]карбамоил]амино)фенил]метил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 473 (M+H)+.

[349] Соединения в следующей таблице получали аналогично *трет-бутил*-4-(4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)бензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилату, используя промежуточные соединения и реагенты, как указано.

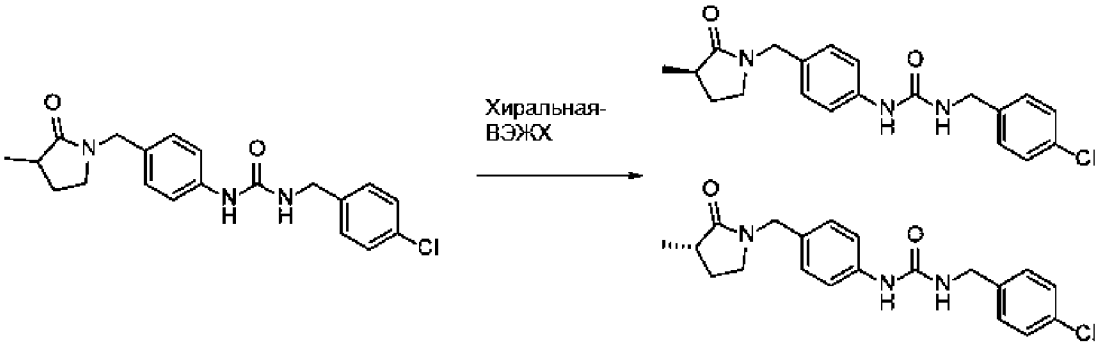
Пример №	**Промежуточное соединение**	**Нуклеофил**	**Структура, Наименование и Данные**
369	**Промежуточное соединение 16**	**морфолин-3-он**	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-оксоморфолино)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 374 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (300 МГц,

			ДМСО-d_6) δ: 8,62 (с, 1H), 7,45-7,35 (м, 4H), 7,33 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,14 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,64 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,30 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,81 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,24 (д, J=5,3 Гц, 2H).
378	**Промежуточное соединение 16**	**пирролидин-2-он**	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 358 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,61 (с, 1H), 7,45-7,29 (м, 6H), 7,09 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,65 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,29 (д, J=6,6 Гц, 4H), 3,20 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,28 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,91 (п, J=7,6 Гц, 2H).
	Промежуточное соединение 16	**3-метилпирролидин-2-он**	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 372 (M+H)+.
	Промежуточное соединение 16	**5-метилпирролидин-2-он**	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 372 (M+H)+.
391	**Промежуточное соединение 16**	**4-метилпиперазин-2-он**	 **1-(4-фторбензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.)

			m/z: 371 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,55 (с, 1H), 7,39-7,27 (м, 4H), 7,21-7,03 (м, 4H), 6,59 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,26 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,14 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,97 (с, 2H), 2,53 (д, J=5,7 Гц, 2H), 2,19 (с, 3H).

Пример 11

Синтез (S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевины (Соединение 379) и (R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевины (Соединение 380)



[350] Рацемическое соединение 1-[(4-хлорфенил)метил]-3-[4-[(3-метил-2-оксопирролидин-1-ил) метил]фенил]мочевины (70 мг, 0,188 ммоль, 1 экв.) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: CHIRALPAK IF-2, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: Hex (8 ммоль/л NH3.MeOH) - ВЭЖХ, подвижная фаза B: EtOH - ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20 B до 20 B за 35 минут; объем инъекции: 0,8 мл; количество прогонов: 6;) с получением 15,6 мг (S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевины и 19,1 мг (R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевины в виде твердых веществ белого цвета.

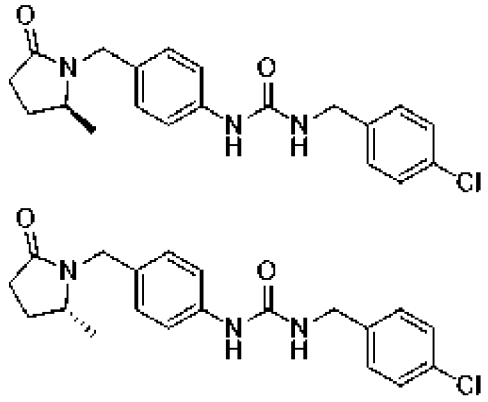
N.B. Абсолютную стереохимию присваивали случайно и не подтверждали.

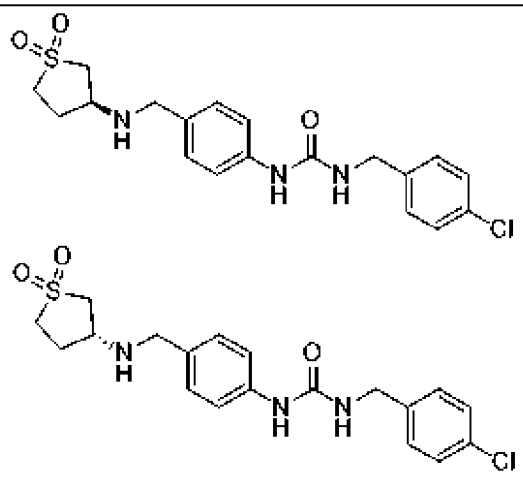
(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 372 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,57 (с, 1H), 7,43-7,26 (м, 5H), 7,05 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,62 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J=5,3 Гц, 4H), 3,11 (тд, J=6,4, 3,0 Гц, 2H), 2,39 (к, J=8,6 Гц, 1H), 1,51 (дт, J=12,5, 8,6 Гц, 1H), 1,23 (с, 2H), 1,07 (д, J=7,1 Гц, 3H).

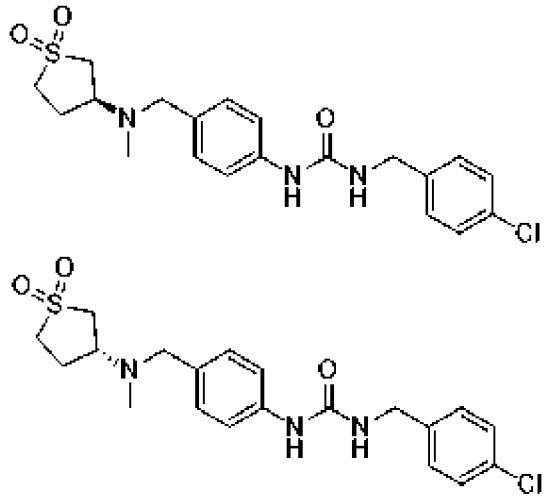
(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 372 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,59 (с, 1H), 7,43-7,26 (м, 5H), 7,05 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,64 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J=5,3 Гц, 4H), 3,38 (с, 1H), 3,16-3,06 (м, 2H), 2,39 (к, J=8,3 Гц, 1H), 1,49 (дд, J=12,4, 8,6

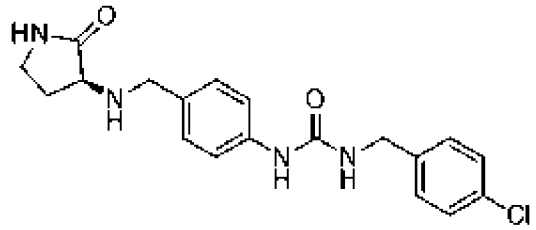
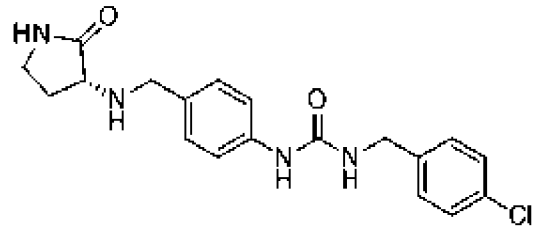
Гц, 1H), 1,23 (с, 1H), 1,07 (д, J=7,2 Гц, 3H).

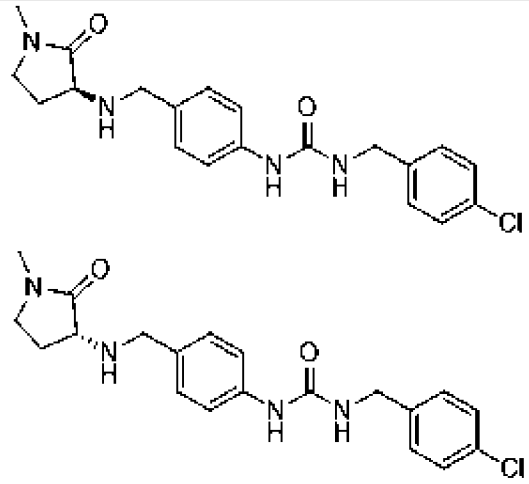
[351] Соединения в следующей таблице получали аналогично соединению 379 и соединению 380 с использованием перечисленных промежуточных соединений и реагентов.

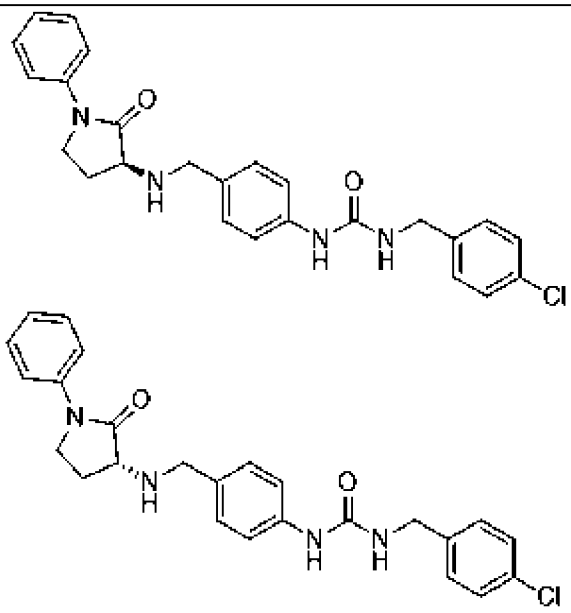
Пример №	**Рацемат**	**Хиральная колонка**	**Структура, Наименование и Данные**
381 и 382	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина**	Chiralpak IA	 **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 372 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,59 (с, 1H), 7,45-7,29 (м, 6H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,63 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,64 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,29 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,97 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,51-3,41 (м, 1H), 3,32 (с, 2H), 2,51 (с, 2H), 2,38-2,19 (м, 1H), 2,10 (с, 1H), 1,51 (с, 1H), 1,10 (д, J=6,3 Гц, 3H). **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 372 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,57 (с, 2H), 7,43-7,23 (м, 12H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 4H), 6,62 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,62 (д, J=15,0 Гц, 2H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 4H), 3,95 (д, J=15,0 Гц, 2H), 3,82 (т, J=7,1 Гц, 1H), 3,38 (с, 1H), 2,36-2,26 (м,

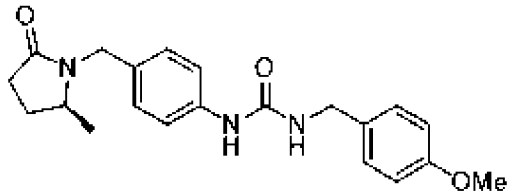
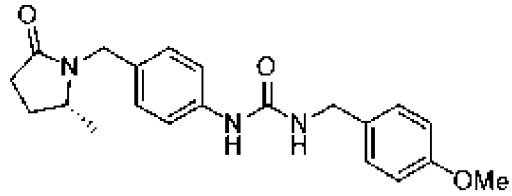
			1H), 2,26-2,16 (м, 1H), 2,09 (дт, J=13,0, 6,4 Гц, 2H), 1,58-1,44 (м, 1H), 1,23 (с, 1H), 1,24-1,12 (м, 2H), 1,08 (д, J=6,3 Гц, 6H).
370 и 371	**Промежуточное соединение 17.1**	Chiralpak ID-2	 **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 408 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,52 (с, 1H), 7,43-7,33 (м, 2H), 7,38-7,27 (м, 4H), 7,18 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,60 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,69-3,53 (м, 2H), 3,39 (к, J=6,5 Гц, 1H), 3,29-3,14 (м, 3H), 3,09-2,93 (м, 1H), 2,87 (дд, J=13,1, 6,5 Гц, 1H), 2,27-2,15 (м, 1H), 2,10-1,91 (м, 1H). **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 408 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,52 (с, 1H), 7,43-7,33 (м, 2H), 7,38-7,27 (м, 4H), 7,18 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,60 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,69-3,53 (м, 2H), 3,39 (к, J=6,5 Гц, 1H), 3,29-3,14 (м, 3H), 3,09-2,93 (м, 1H), 2,87 (дд, J=13,1, 6,5 Гц, 1H), 2,27-2,15 (м, 1H), 2,10-1,91 (м, 1H).

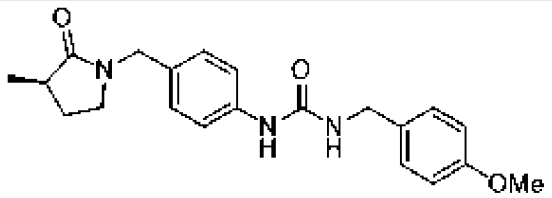
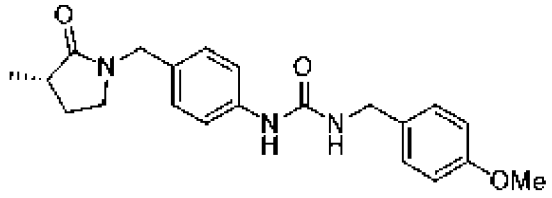
372 и 373	**Промежуточное соединение 18.1**	Chiralpak ID-2	 **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)(метил)амино)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 422 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,55 (с, 1H), 7,43-7,27 (м, 6H), 7,14 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,62 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,44 (к, J=13,3 Гц, 3H), 3,22 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,12-3,00 (м, 2H), 2,98 (дд, J=11,0, 2,8 Гц, 1H), 2,37-2,22 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,07-1,98 (м, 1H). **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)(метил)амино)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 422 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,55 (с, 1H), 7,43-7,27 (м, 6H), 7,14 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,62 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,44 (к, J=13,3 Гц, 3H), 3,22 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,12-3,00 (м, 2H), 2,98 (дд, J=11,0, 2,8 Гц, 1H), 2,37-2,22 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,07-1,98 (м, 1H).

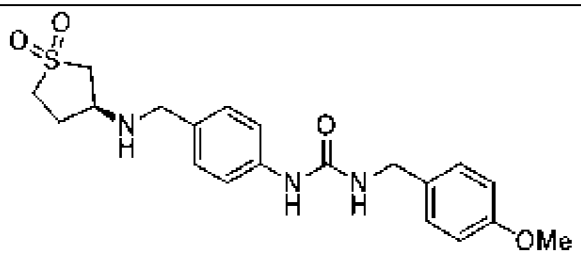
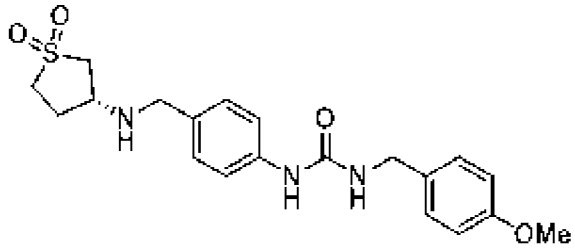
374	**Промежуточное соединение 17.2**	CHIRALPAK IA	  **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 373 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,53 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,45-7,32 (м, 4H), 7,33 (дд, J=4,5, 1,8 Гц, 2H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,62 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,29 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,13 (д, J=9,4 Гц, 4H), 2,23-2,13 (м, 1H), 1,79-1,63 (м, 1H). **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 373 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,53 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,45-7,32 (м, 4H), 7,33 (дд, J=4,5, 1,8 Гц, 2H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,62 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,29 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,13 (д, J=9,4 Гц, 4H), 2,23-2,13 (м, 1H), 1,79-1,63 (м, 1H).

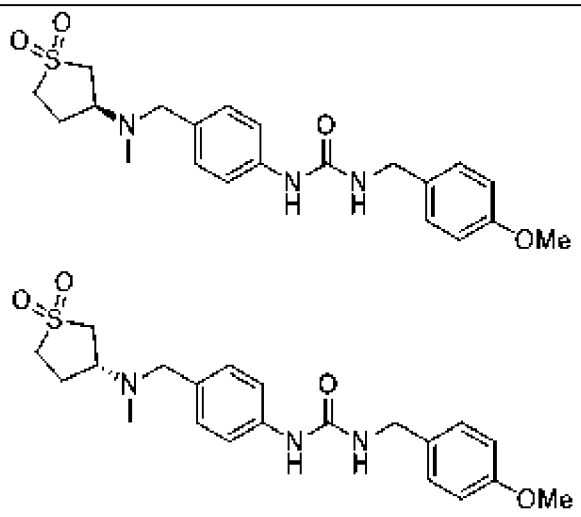
375 и 376	**Промежуточное соединение 17.3**	CHIRALPAK IC-3	 **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 387 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,51 (с, 1H), 7,43-7,33 (м, 2H), 7,38-7,27 (м, 4H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,60 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,29-3,11 (м, 4H), 2,71 (с, 3H), 2,23-2,07 (м, 1H), 1,64 (дк, J=12,4, 8,7 Гц, 1H). **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 387 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,51 (с, 1H), 7,43-7,33 (м, 2H), 7,38-7,27 (м, 4H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,60 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,29-3,11 (м, 4H), 2,71 (с, 3H), 2,23-2,07 (м, 1H), 1,64 (дк, J=12,4, 8,7 Гц, 1H).

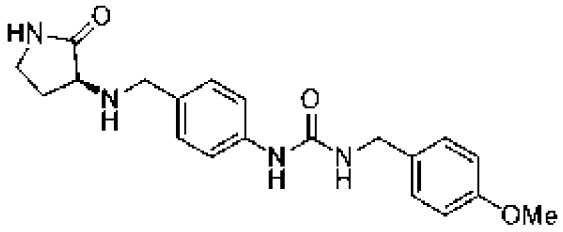
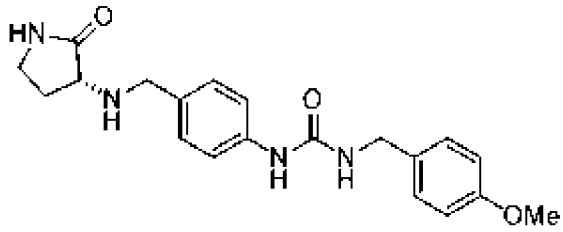
383	**Промежуточное соединение 17.4.**	CHIRALPAK IE	 **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((2-оксо-1-фенилпирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 387 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,53 (с, 1H), 7,71-7,62 (м, 2H), 7,43-7,27 (м, 8H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,13 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,79-3,66 (м, 3H), 3,46 (т, J=8,7 Гц, 1H), 2,72 (с, 2H), 2,27 (с, 1H), 1,86-1,72 (м, 1H). **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(((2-оксо-1-фенилпирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 387 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,53 (с, 1H), 7,71-7,62 (м, 2H), 7,43-7,27 (м, 8H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,13 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,79-3,66 (м, 3H), 3,46 (т, J=8,7 Гц, 1H), 2,72 (с, 2H), 2,27 (с, 1H), 1,86-1,72 (м, 1H).

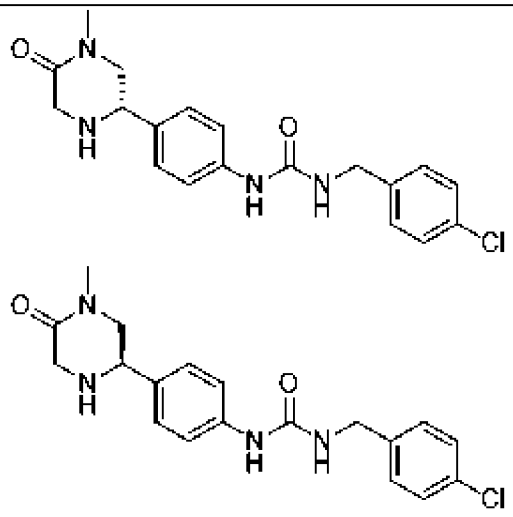
388	**1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина**	CHIRAL ART Целлюлоза-SB	  **(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 368 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,48 (с, 1H), 7,34 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,05 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,88 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,49 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,29-4,16 (м, 4H), 3,72 (с, 3H), 3,11 (дд, J=9,5, 5,1 Гц, 2H), 2,39 (к, J=8,0 Гц, 1H), 2,16 (д, J=13,3 Гц, 1H), 1,59-1,40 (м, 1H), 1,07 (д, J=7,1 Гц, 3H). **(R)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 368 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,48 (с, 1H), 7,34 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,05 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,88 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,49 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,29-4,16 (м, 4H), 3,72 (с, 3H), 3,11 (дд, J=9,4, 5,1 Гц, 2H), 2,39 (к, J=8,0 Гц, 1H), 2,16 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,59-1,40 (м, 1H), 1,07 (д, J=7,1 Гц, 3H).

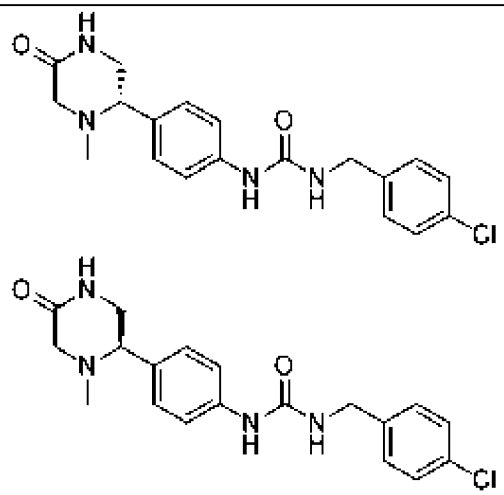
389	**1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина**	CHIRAL ART Целлюлоза-SB	  **(R)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 368 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,48 (с, 1H), 7,34 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,05 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,88 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,49 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,29-4,16 (м, 4H), 3,72 (с, 3H), 3,11 (дд, J=9,5, 5,1 Гц, 2H), 2,39 (к, J=8,0 Гц, 1H), 2,16 (д, J=13,3 Гц, 1H), 1,59-1,40 (м, 1H), 1,07 (д, J=7,1 Гц, 3H). **(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 368 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,48 (с, 1H), 7,34 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,05 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,88 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,49 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,29-4,16 (м, 4H), 3,72 (с, 3H), 3,11 (дд, J=9,4, 5,1 Гц, 2H), 2,39 (к, J=8,0 Гц, 1H), 2,16 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,59-1,40 (м, 1H), 1,07 (д, J=7,1 Гц, 3H).

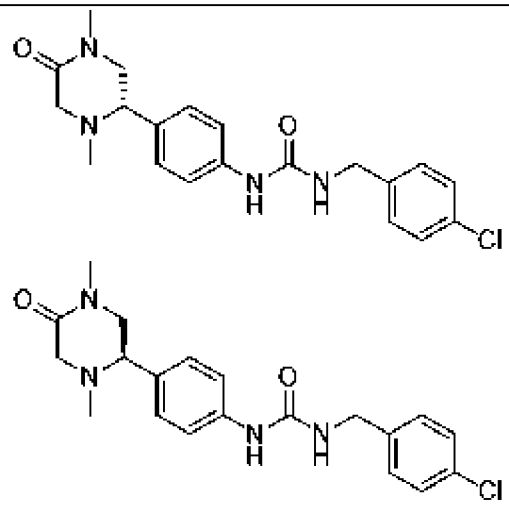
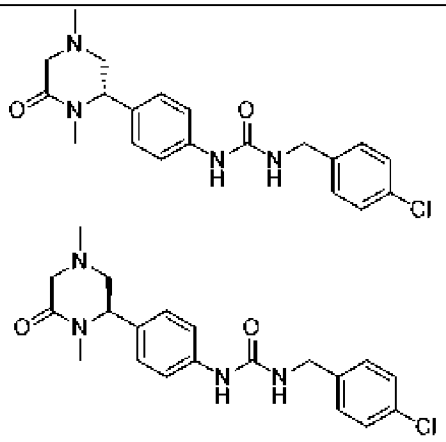
365 и 366	**Промежуточное соединение 17.5.**	Chiralpak ID-2	  **(S)-1-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 368 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,45 (с, 1 H), 7,33 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H), 7,22 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 7,18 (д, *J*=8,3 Гц, 2 H), 6,89 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 6,48 (т, *J*=5,9 Гц, 1 H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2 H), 3,73 (с, 3 H), 3,61 (д, *J*=5,7 Гц, 2 H), 3,40 (т, *J*=6,1 Гц, 1 H), 3,33-3,25 (м, 2 H), 3,21 (дд, *J*=13,3, 6,8 Гц, 1 H), 3,02 (дт, *J*=13,4, 7,6 Гц, 1 H), 2,88 (дд, *J*=13,1, 6,5 Гц, 1 H), 2,23 (дк, *J*=12,9, 6,3 Гц, 1 H), 1,99 (дк, *J*=15,1, 7,7 Гц, 1 H). **(R)-1-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 368 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,47 (с, 1 H), 7,34 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H), 7,22 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 7,14 (д, *J*=8,2 Гц, 2 H), 6,89 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 6,49 (т, *J*=5,9 Гц, 1 H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2 H), 3,73 (с, 3 H), 3,53-3,37 (м, 3 H), 3,30-3,20 (м, 2 H), 3,11-2,97 (м, 2 H), 2,35-2,23 (м, 1 H), 2,09 (с, 3 H), 2,07-1,97 (м, 1 H).

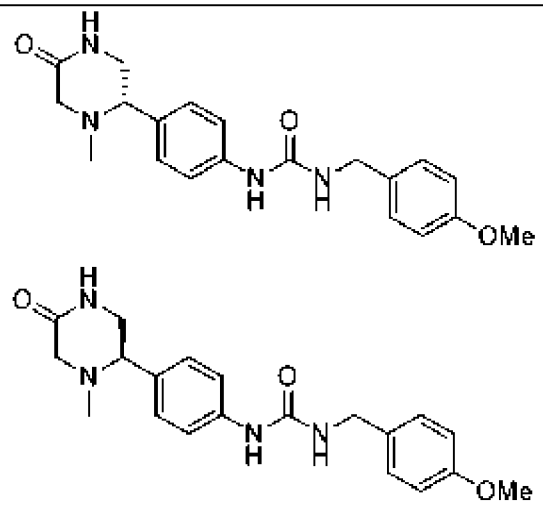
367	**Промежуточное соединение 18.2.**	CHIRALPAK IE	 (S)-1-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)(метил)амино)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 418 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,47 (с, 1 H), 7,34 (д, *J*=8,3 Гц, 2 H), 7,22 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,14 (д, *J*=8,2 Гц, 2 H), 6,89 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 6,49 (т, *J*=6,1 Гц, 1 H), 4,21 (д, *J*=5,7 Гц, 2 H), 3,73 (с, 3 H), 3,53-3,36 (м, 3 H), 3,29-3,19 (м, 2 H), 3,11-2,95 (м, 2 H), 2,36-2,23 (м, 1 H), 2,09 (с, 3 H), 2,08-1,98 (м, 1 H). (R)-1-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)(метил)амино)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 418 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,44 (с, 1 H), 7,33 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H), 7,22 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 7,18 (д, *J*=8,3 Гц, 2 H), 6,89 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 6,48 (т, *J*=5,9 Гц, 1 H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2 H), 3,73 (с, 3 H), 3,70 (с, 2 H), 3,29-3,15 (м, 3 H), 2,72 (с, 3 H), 2,22-2,10 (м, 1 H), 1,71-1,58 (м, 1 H).

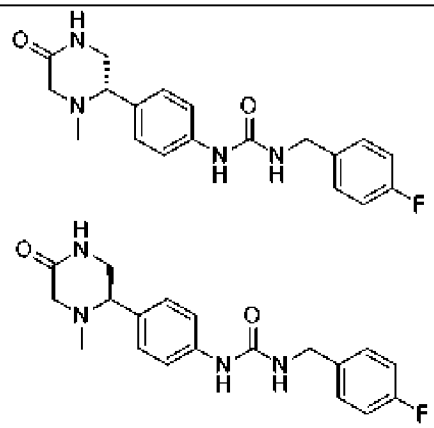
360	**Промежуточное соединение 17.6.**	CHIRALPAK IG	  **(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-(((2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 369 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,44 (с, 1 H), 7,71 (с, 1 H), 7,33 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H), 7,22 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 7,18 (д, *J*=8,3 Гц, 2 H), 6,89 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 6,48 (т, *J*=5,9 Гц, 1 H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2 H), 3,73 (с, 3 H), 3,68 (д, *J*=4,0 Гц, 2 H), 3,32-3,27 (м, 1 H), 3,20-3,03 (м, 3 H), 2,19 (дт, *J*=13,6, 7,4 Гц, 1 H), 1,74-1,61 (м, 1 H). **(R)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-(((2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 369 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,45 (с, 1 H), 7,70 (с, 1 H), 7,33 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,22 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,17 (д, *J*=8,3 Гц, 2 H), 6,89 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H), 6,49 (т, *J*=5,8 Гц, 1 H), 4,21 (д, *J*=5,8 Гц, 2 H), 3,73 (с, 3 H), 3,68 (д, *J*=4,3 Гц, 2 H), 3,32-3,27 (м, 1 H), 3,20-3,04 (м, 3 H), 2,19 (дт, *J*=11,9, 5,8 Гц, 1 H), 1,75-1,59 (м, 1 H).

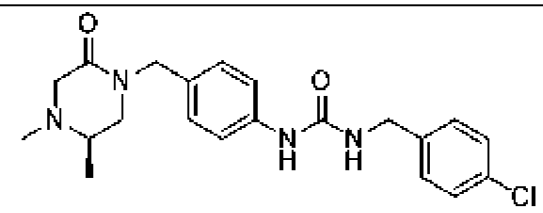
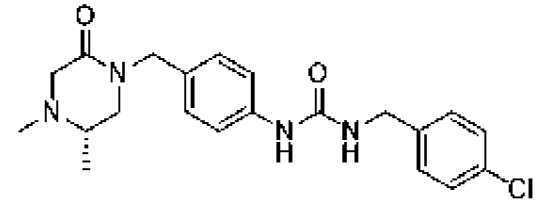
396 и 549	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-(4-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина**	CHIRAL ART Целлюлоза-SB	 **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(4-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 371 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 7,38 (т, *J*=8,7 Гц, 4H), 7,32 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,26 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,66 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,94 (дд, *J*=10,4, 4,1 Гц, 1H), 3,42-3,31 (м, 4H), 3,22 (т, *J*=11,0 Гц, 1H), 2,83 (с, 3H). **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(4-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 371 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 7,38 (т, *J*=8,8 Гц, 4H), 7,32 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,26 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,66 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,94 (дд, *J*=10,4, 4,1 Гц, 1H), 3,43-3,32 (м, 4H), 3,22 (т, *J*=11,0 Гц, 1H), 2,83 (с, 3H).

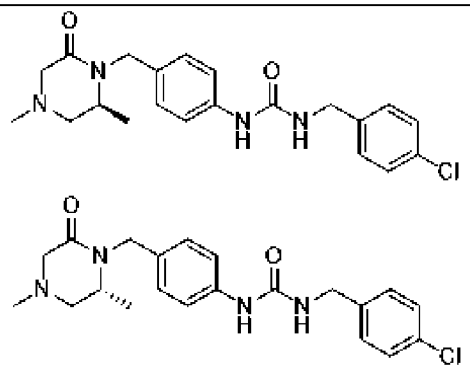
392 и 393	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина**	CHIRALPAK IG	 **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 371 (M+H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (с, 1H), 7,86 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, *J*=8,6, 2,2 Гц, 4H), 7,32 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,20 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 6,66 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,38-3,28 (м, 3H), 3,10 (тд, *J*=8,3, 7,5, 3,4 Гц, 1H), 2,80 (д, *J*=16,6 Гц, 1H), 1,89 (с, 3H). **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 371 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (с, 1H), 7,85 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, *J*=8,5, 2,2 Гц, 4H), 7,32 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,20 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,67 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,40-3,27 (м, 3H), 3,10 (тд, *J*=8,3, 7,5, 3,4 Гц, 1H), 2,80 (д, *J*=16,7 Гц, 1H), 1,89 (с, 3H).

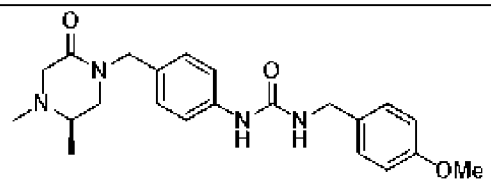
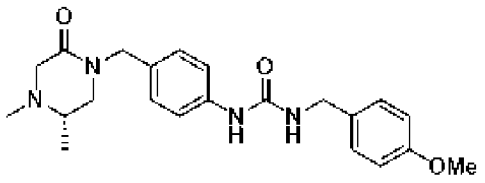
397 и 550	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1,4-диметил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина**	CHIRALPAK IE	 (S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1,4-диметил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 387 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66 (с, 1H), 7,40 (дд, *J*=8,5, 3,8 Гц, 4H), 7,32 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,21 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,68 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,46-3,34 (м, 2H), 3,33-3,13 (м, 2H), 2,82 (с, 4H), 1,89 (с, 3H). (R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1,4-диметил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 387 (M+H)+. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66 (с, 1H), 7,40 (дд, *J*=8,5, 3,8 Гц, 4H), 7,32 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,21 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,68 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,44-3,34 (м, 2H), 3,32-3,11 (м, 2H), 2,84 (д, *J*=17,3 Гц, 4H), 1,89 (с, 3H).
400 и 551	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1,4-диметил-6-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина.**	CHIRALPAK AD-H	 **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1,4-диметил-6-**

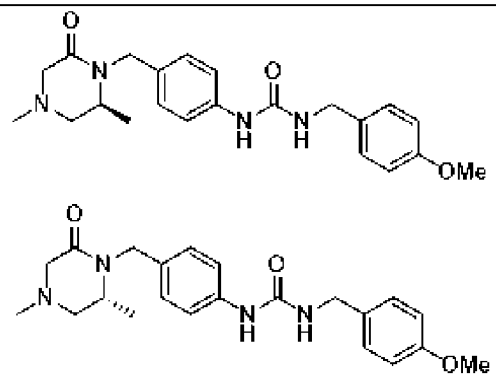
			оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 387 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,62 (с, 1H), 7,43-7,34 (м, 4H), 7,31 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,12 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,64 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,43 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,12 (д, J=16,1 Гц, 1H), 2,94 (д, J=16,0 Гц, 1H), 2,79 (дд, J=12,0, 4,6 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,48 (с, 1H), 2,14 (с, 3H). **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1,4-диметил-6-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 387 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,62 (с, 1H), 7,43-7,33 (м, 4H), 7,36-7,23 (м, 2H), 7,12 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,64 (т, J=6,1 Гц, 1H), 4,43 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,13 (д, J=16,1 Гц, 1H), 2,94 (д, J=16,1 Гц, 1H), 2,80 (дд, J=12,0, 4,5 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,48 (с, 1H), 2,14 (с, 3H).
399 и 552	**1-(4-метоксибензил)-3-(4-(1-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина.**	CHIRAL ART Целлюлоза-SB	 **(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-(1-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 369 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,52 (с, 1H), 7,84 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,27-7,14 (м, 4H), 6,94-6,84 (м, 2H), 6,51 (т, J=5,9 Гц,

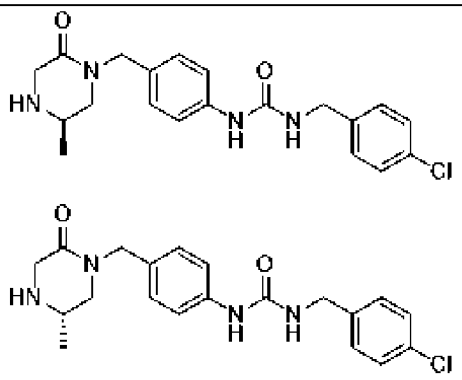
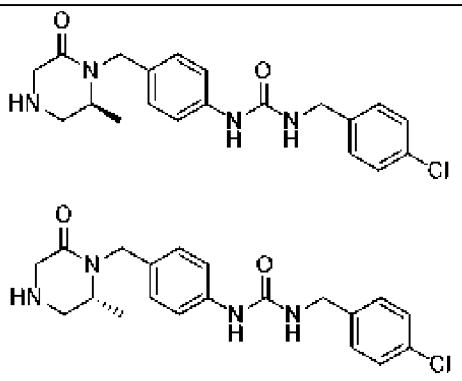
			1H), 4,20 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,33 (д, J=16,7 Гц, 1H), 3,21 (с, 2H), 3,08 (с, 1H), 2,79 (д, J=16,7 Гц, 1H), 1,88 (с, 3H). **(R)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-(1-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 369 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,52 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,21 (дт, J=7,9, 4,0 Гц, 4H), 6,94-6,84 (м, 2H), 6,51 (с, 1H), 4,20 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,21 (с, 2H), 3,08 (с, 1H), 2,79 (д, J=16,7 Гц, 1H), 1,88 (с, 3H).
398	**1-(4-фторбензил)-3-(4-(1-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина.**	CHIRAL ART Целлюлоза-SB	 **(S)-1-(4-фторбензил)-3-(4-(1-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 357 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,63 (с, 1H), 7,84 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,42-7,27 (м, 4H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,20-7,08 (м, 2H), 6,66 (к, *J*=5,1 Гц, 1H), 4,26 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,32 (д, J=16,6 Гц, 1H), 3,20 (д, J=5,1 Гц, 2H), 3,08 (с, 1H), 2,79 (д, J=16,6 Гц, 1H), 1,88 (с, 3H). **(R)-1-(4-фторбензил)-3-(4-(1-метил-5-оксопиперазин-2-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 357 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,60 (с, 1H), 7,84 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,42-7,27 (м, 4H), 7,24-7,15 (м, 2H), 7,20-7,08 (м, 2H), 6,63 (с, 1H), 4,26 (д,

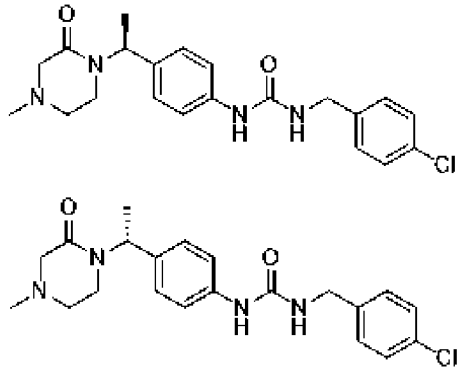
			J=5,9 Гц, 2H), 3,32 (д, J=16,7 Гц, 1H), 3,20 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,08 (с, 1H), 2,79 (д, J=16,6 Гц, 1H), 1,88 (с, 3H).
422 и 423	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4,5-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил) мочевина**	CHIRAL ART Целлюлоза-SB	  **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4,5-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 401 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,60 (с, 1H), 7,43-7,32 (м, 4H), 7,36-7,28 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,64 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,47 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,33 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,28 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,28 (д, J=16,6 Гц, 1H), 3,08 (дд, J=11,7, 4,0 Гц, 1H), 2,91-2,81 (м, 2H), 2,45 (ддд, J=10,0, 6,4, 3,9 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H), 0,97 (д, J=6,3 Гц, 3H). **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4,5-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) *m/z*: 401 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,60 (с, 1H), 7,43-7,28 (м, 6H), 7,13-7,05 (м, 2H), 6,64 (т, J=6,1 Гц, 1H), 4,47 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,33 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,28 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,28 (д, J=16,6 Гц, 1H), 3,08 (дд, J=11,8, 4,0 Гц, 1H), 2,91-2,81 (м, 2H), 2,44 (ддд, J=10,0, 6,4, 3,9 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H), 0,97 (д, J=6,3 Гц, 3H).

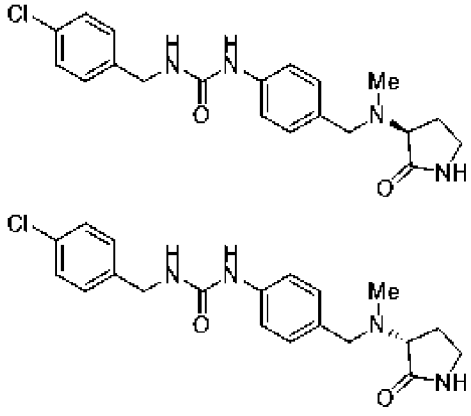
415 и 416	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2,4-диметил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил) мочевина.**	CHIRAL ART Целлюлоза-SB	 **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2,4-диметил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 401 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,58 (с, 1H), 7,52-7,22 (м, 6H), 7,09 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,95 (д, *J*=15,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,99 (д, *J*=15,0 Гц, 1H), 3,30 (д, *J*=0,9 Гц, 1H), 3,13 (д, *J*=16,3 Гц, 1H), 2,85 (д, *J*=16,2 Гц, 1H), 2,46 (т, *J*=4,3 Гц, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,17 (д, *J*=6,3 Гц, 3H) **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2,4-диметил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 401 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,58 (с, 1H), 7,52-7,22 (м, 6H), 7,09 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,95 (д, *J*=15,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,99 (д, *J*=15,0 Гц, 1H), 3,30 (д, *J*=0,9 Гц, 1H), 3,13 (д, *J*=16,3 Гц, 1H), 2,85 (д, *J*=16,2 Гц, 1H), 2,46 (т, *J*=4,3 Гц, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,17 (д, *J*=6,3 Гц, 3H).

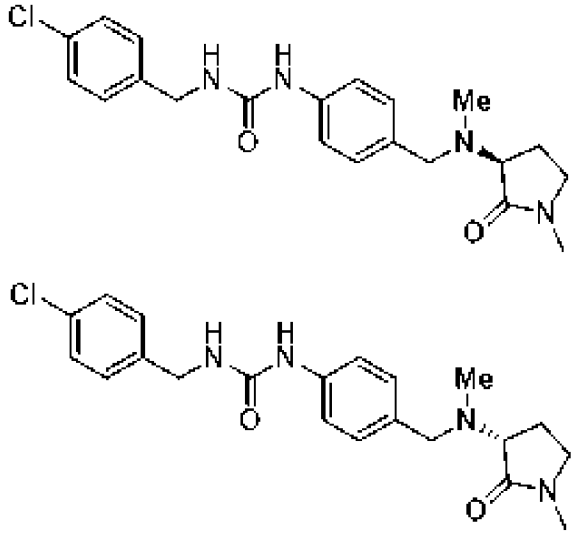
424	**1-(4-((4,5-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина**	CHIRAL ART Целлюлоза-SB	  **(R)-1-(4-((4,5-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 397 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,50 (с, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,12-7,06 (м, 2H), 6,93-6,85 (м, 2H), 6,50 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,46 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,33 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,28 (д, J=16,6 Гц, 1H), 3,08 (дд, J=11,8, 3,9 Гц, 1H), 2,91-2,81 (м, 2H), 2,45 (ддд, J=10,0, 6,5, 4,0 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H), 0,97 (д, J=6,2 Гц, 3H). **(S)-1-(4-((4,5-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 397 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,50 (с, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,13-7,05 (м, 2H), 6,93-6,85 (м, 2H), 6,50 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,46 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,33 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,08 (дд, J=11,7, 4,0 Гц, 1H), 2,91-2,81 (м, 2H), 2,45 (ддд, J=10,0, 6,4, 3,9 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H), 0,97 (д, J=6,2 Гц, 3H).

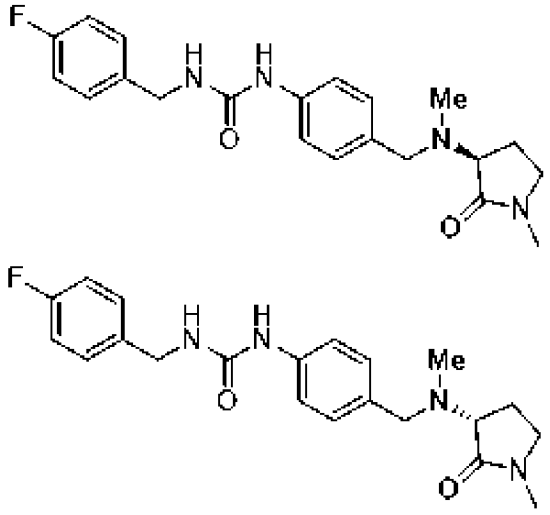
425 и 426	**1-(4-((2,4-диметил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил) мочевина.**	CHIRAL ART Целлюлоза-SB	 **(S)-1-(4-((2,4-диметил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 397 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,47 (с, 1H), 7,32 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,20 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,06 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,96-6,84 (м, 2H), 6,47 (с, 1H), 4,93 (д, *J*=14,9 Гц, 1H), 4,19 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,96 (д, *J*=15,0 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,31 (с, 1H), 3,11 (д, *J*=16,2 Гц, 1H), 2,83 (д, *J*=16,3 Гц, 1H), 2,43 (д, *J*=3,4 Гц, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,15 (д, *J*=6,3 Гц, 3H). **(S)-1-(4-((2,4-диметил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 397 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,47 (с, 1H), 7,32 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,20 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,06 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,96-6,84 (м, 2H), 6,47 (с, 1H), 4,93 (д, *J*=14,9 Гц, 1H), 4,19 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,96 (д, *J*=15,0 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,31 (с, 1H), 3,11 (д, *J*=16,2 Гц, 1H), 2,83 (д, *J*=16,3 Гц, 1H), 2,43 (д, *J*=3,4 Гц, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,15 (д, *J*=6,3 Гц, 3H).

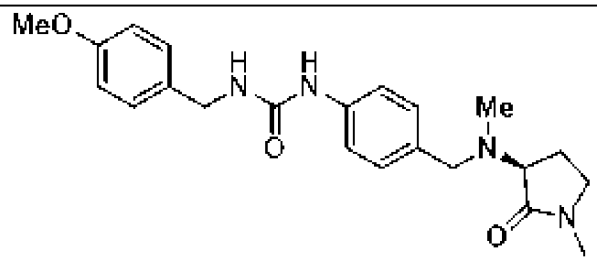
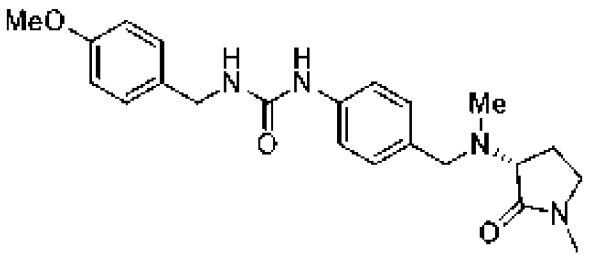
427 и 428	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-((5-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил) мочевина.**	CHIRALPAK IG	 **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((5-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 387 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 7,38 (дд, *J*=8,4, 6,3 Гц, 3H), 7,36-7,27 (м, 3H), 7,10 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,64 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,46-4,32 (м, 2H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 3,05 (дд, *J*=10,8, 3,2 Гц, 1H), 2,95-2,77 (м, 2H), 2,55 (с, 1H), 0,97 (д, *J*=6,0 Гц, 3H). **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((5-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 387 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 7,42-7,35 (м, 3H), 7,35-7,29 (м, 3H), 7,10 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,64 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,46-4,32 (м, 2H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 3,05 (дд, *J*=10,9, 3,2 Гц, 1H), 2,97-2,78 (м, 2H), 2,55 (с, 1H), 0,97 (д, *J*=6,0 Гц, 3H).
429 и 430	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил) мочевина.**		

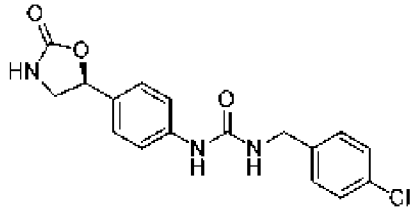
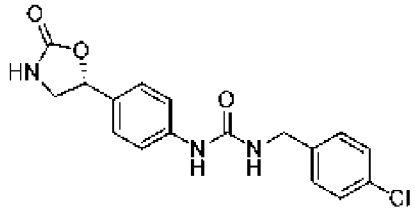
			(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 387 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,32 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,29-7,20 (м, 4H), 7,03 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,56 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,87 (д, *J*=15,0 Гц, 1H), 4,20 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,90 (д, *J*=15,0 Гц, 1H), 3,24-3,10 (м, 3H), 2,79 (дд, *J*=13,0, 4,2 Гц, 2H), 2,57 (дд, *J*=13,0, 4,1 Гц, 1H), 1,07 (д, *J*=6,4 Гц, 3H). **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-6-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 387 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,32 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,29-7,20 (м, 4H), 7,03 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,56 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,87 (д, *J*=15,0 Гц, 1H), 4,20 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,90 (д, *J*=15,0 Гц, 1H), 3,24-3,14 (м, 3H), 2,79 (дд, *J*=13,0, 4,2 Гц, 2H), 2,57 (дд, *J*=13,0, 4,1 Гц, 1H), 1,07 (д, *J*=6,4 Гц, 3H).
404 и 405	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)этил)фенил)мочевина**	CHIRALPAK IG	 **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)этил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 401 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,62 (с, 1H), 7,38 (тт, J=6,3, 2,7 Гц, 4H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,15-7,09 (м, 2H),

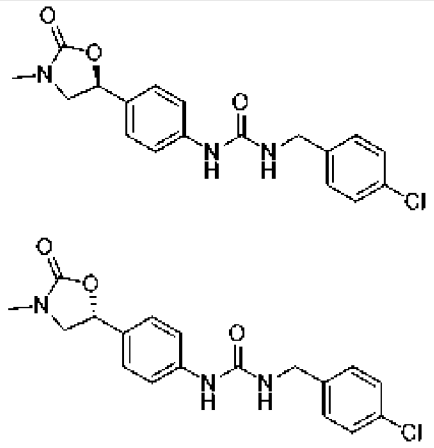
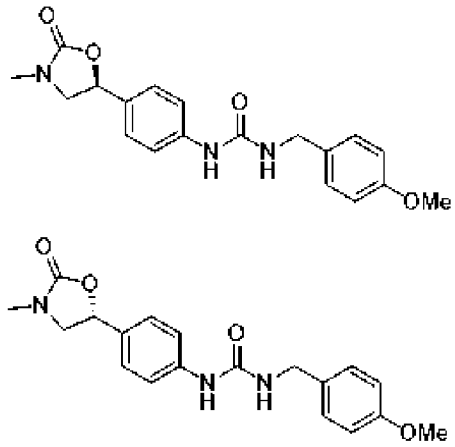
			6,64 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,77 (к, J=7,1 Гц, 1H), 4,28 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,16 (ддд, J=11,5, 7,3, 4,2 Гц, 1H), 3,03 (д, J=16,3 Гц, 1H), 2,95 (д, J=16,3 Гц, 1H), 2,69 (ддд, J=11,6, 6,0, 4,2 Гц, 1H), 2,56 (дд, J=11,6, 5,1 Гц, 1H), 2,39 (ддд, J=11,6, 7,2, 4,2 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,40 (д, J=7,2 Гц, 3H). **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)этил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 401 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,62 (с, 1H), 7,43-7,34 (м, 4H), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,64 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,77 (к, J=7,1 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,16 (ддд, J=11,6, 7,2, 4,2 Гц, 1H), 3,03 (д, J=16,3 Гц, 1H), 2,95 (д, J=16,3 Гц, 1H), 2,69 (ддд, J=11,7, 6,0, 4,2 Гц, 1H), 2,56 (дд, J=11,5, 5,1 Гц, 1H), 2,39 (ддд, J=11,6, 7,3, 4,2 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,40 (д, J=7,2 Гц, 3H).
406	1-(4-хлорбензил)-3-(4-((метил(2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина (Промежуточное соединение 27,1)	CHIRALPAK AD-H	 **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((метил(2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 387 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 4H), 7,17 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28

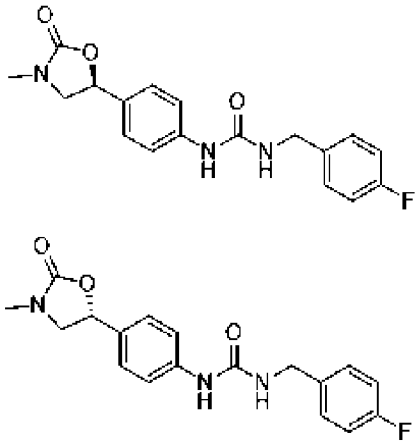
			(д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,37 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 3,21-3,04 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,07-2,02 (м, 1H), 2,02-1,89 (м, 1H). **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((метил(2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 387 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,45-7,25 (м, 6H), 7,17 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,37 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 3,21-3,04 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,04 (тд, *J*=10,4, 9,7, 5,5 Гц, 1H), 2,00-1,91 (м, 1H).
408 и 409	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-((метил(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина (промежуточное соединение 27.2)**	CHIRALPAK AD-H	 **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((метил(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 401 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 4H), 7,16 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,66 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,44 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,30-3,14 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,03 (ддт, J=12,0, 8,8, 4,6 Гц, 1H), 1,90 (дк, J=12,8, 8,5 Гц, 1H). **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((метил(1-метил-**

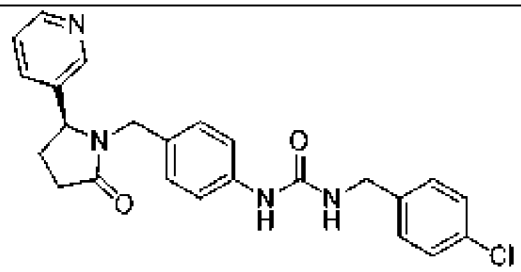
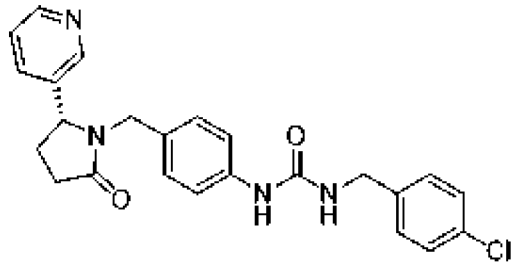
			2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 401 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (с, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 4H), 7,16 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,64 (т, J=6,1 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,44 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,32-3,23 (м, 1H), 3,19 (дт, J=9,6, 7,7 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,03 (дтд, J=11,9, 8,3, 7,1, 3,9 Гц, 1H), 1,90 (дк, J=12,9, 8,6 Гц, 1H).
410	**1-(4-фторбензил)-3-(4-((метил(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина (Промежуточное соединение 27.3**	CHIRALPAK AD-H	 **(S)-1-(4-фторбензил)-3-(4-((метил(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 385 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 7,39-7,30 (м, 4H), 7,21-7,10 (м, 4H), 6,61 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,44 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,32-3,23 (м, 1H), 3,23-3,15 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,90 (дк, J=12,8, 8,5 Гц, 1H). **(R)-1-(4-фторбензил)-3-(4-((метил(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 385 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 7,34 (дт,

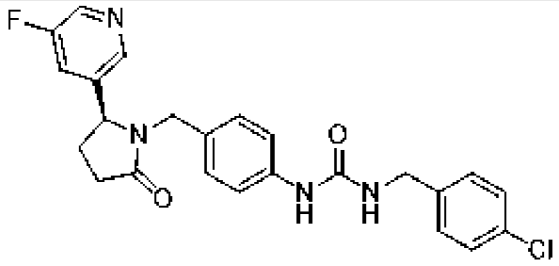
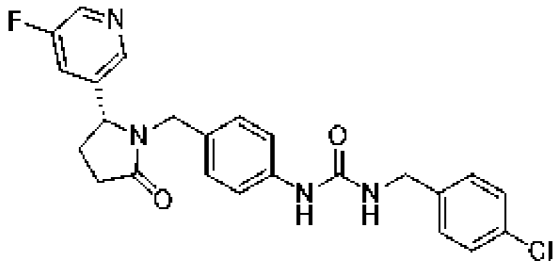
			J=8,8, 2,9 Гц, 4H), 7,21-7,10 (м, 4H), 6,63 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,44 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,27 (тд, J=9,3, 3,1 Гц, 1H), 3,23-3,15 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,90 (дк, J=12,8, 8,3 Гц, 1H).
411	**1-(4-метоксибензил)-3-(4-((метил(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина (Промежуточное соединение 27,4)**	CHIRALPAK AD-H	  **(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((метил(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 397 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (с, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,19-7,13 (м, 2H), 6,94-6,86 (м, 2H), 6,49 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,22 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,57 (с, 2H), 3,44 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,27 (тд, J=9,4, 3,1 Гц, 1H), 3,19 (дт, J=9,5, 7,7 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,90 (дк, J=12,8, 8,6 Гц, 1H). **(R)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((метил(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 397 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (с, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,23-7,13 (м, 2H),

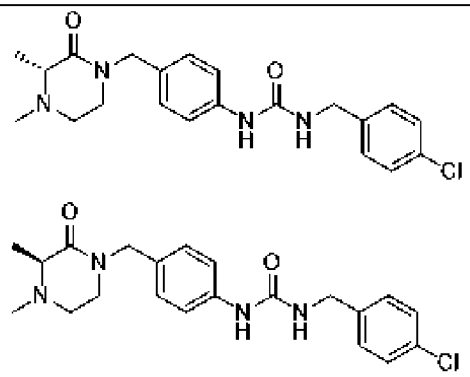
			6,95-6,86 (м, 2H), 6,50 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,22 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,57 (с, 2H), 3,44 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,27 (тд, J=9,3, 3,1 Гц, 1H), 3,19 (дт, J=9,6, 7,8 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,09-1,97 (м, 1H), 1,90 (дк, J=12,8, 8,2 Гц, 1H).
403	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина**	CHIRALPAK IG	  **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 346 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, MeOD-d_4) δ 7,49-7,42 (м, 2H), 7,37-7,30 (м, 6H), 5,62 (т, J=8,1 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,96 (т, J=8,9 Гц, 1H), 3,51 (дд, J=9,1, 7,6 Гц, 1H). **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 346 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, MeOD-d_4) δ 7,46 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,33 (д, J=6,9 Гц, 6H), 5,66-5,57 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,96 (т, J=8,9 Гц, 1H), 3,51 (дд, J=9,0, 7,6 Гц, 1H).

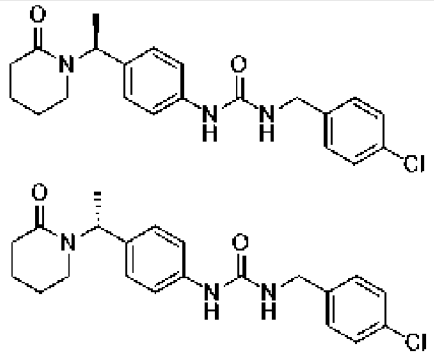
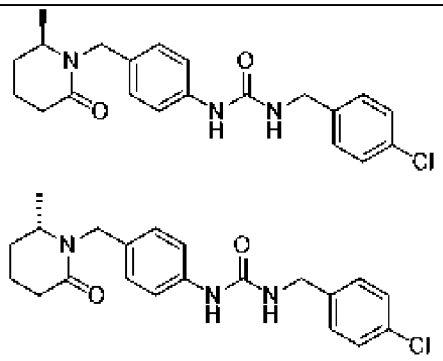
407	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина**	CHIRALPAK IF	 **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 360 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, MeOD-d_4) δ 7,49-7,42 (м, 2H), 7,39-7,29 (м, 6H), 5,55-5,47 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,97 (т, *J*=8,9 Гц, 1H), 3,53 (дд, *J*=9,0, 7,6 Гц, 1H), 2,93 (с, 3H). **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 360 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, MeOD-d_4) δ 7,49-7,42 (м, 2H), 7,39-7,29 (м, 6H), 5,51 (т, *J*=8,2 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,97 (т, *J*=8,9 Гц, 1H), 3,53 (дд, *J*=9,0, 7,6 Гц, 1H), 2,93 (с, 3H).
413	**1-(4-метоксибензил)-3-(4-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина**	CHIRALPAK IG	 **(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 360 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, MeOD-d_4) δ 7,48-7,41 (м, 2H),

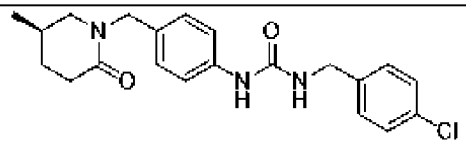
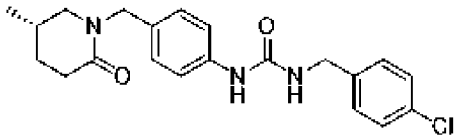
			7,36-7,23 (м, 4H), 6,94-6,86 (м, 2H), 5,51 (дд, J=8,7, 7,7 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,97 (т, J=8,9 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,53 (дд, J=9,0, 7,6 Гц, 1H), 2,93 (с, 3H). **(R)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 360 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, MeOD-d_4) δ 7,49-7,41 (м, 2H), 7,36-7,22 (м, 4H), 6,94-6,86 (м, 2H), 5,55-5,46 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,97 (т, J=8,9 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,53 (дд, J=9,0, 7,6 Гц, 1H), 2,93 (с, 3H).
412	**1-(4-фторбензил)-3-(4-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина**	CHIRALPAK IG	 **(S)-1-(4-фторбензил)-3-(4-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 344 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, MeOD-d_4) δ 7,49-7,42 (м, 2H), 7,40-7,29 (м, 4H), 7,12-7,02 (м, 2H), 5,51 (дд, *J*=8,7, 7,6 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,97 (т, *J*=8,9 Гц, 1H), 3,53 (дд, *J*=9,0, 7,6 Гц, 1H), 2,93 (с, 3H). **(R)-1-(4-фторбензил)-3-(4-(3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 344 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, MeOD-d_4) δ 7,49-7,42 (м, 2H), 7,40-7,29 (м, 4H), 7,12-7,02 (м, 2H), 5,55-5,46 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,97 (т, *J*=8,9 Гц, 1H),

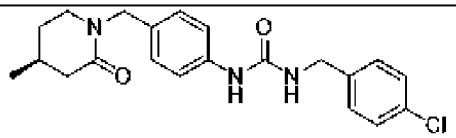
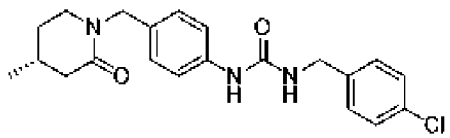
			3,53 (дд, *J*=9,0, 7,6 Гц, 1H), 2,93 (с, 3H).
417 и 418	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксо-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина**	CHIRALPAK IA	  **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксо-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 435 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66-8,48 (м, 2H), 8,38 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,63 (дт, *J*=7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 3H), 7,35-7,25 (м, 4H), 6,93-6,83 (м, 2H), 6,63 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,72 (д, *J*=14,9 Гц, 1H), 4,49 (дд, *J*=8,1, 5,6 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,43 (д, *J*=14,9 Гц, 1H), 2,54 (с, 1H), 2,49-2,31 (м, 2H), 1,83 (тд, *J*=10,7, 5,3 Гц, 1H). **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-оксо-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 435 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,69-8,45 (м, 2H), 8,43-8,34 (м, 1H), 7,63 (дт, *J*=7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,39 (дт, *J*=8,5, 2,3 Гц, 3H), 7,33-7,25 (м, 4H), 6,87 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,72 (д, *J*=14,9 Гц, 1H), 4,49 (т, *J*=6,8 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,43 (д, *J*=14,9 Гц, 1H), 2,54 (с, 1H), 2,49-2,28 (м, 2H), 1,83 (тд, *J*=10,4, 5,2 Гц, 1H).

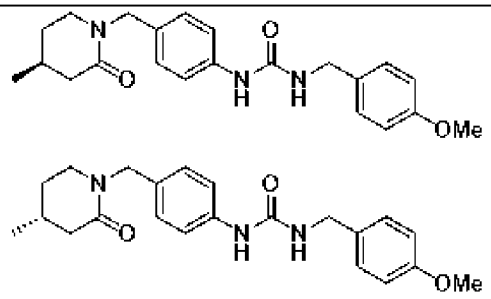
419	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина**	CHIRALPAK IE	  **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 453 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 8,51 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,26 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,60 (ддд, J=9,8, 2,8, 1,7 Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,37-7,26 (м, 4H), 6,92-6,84 (м, 2H), 6,63 (т, J=6,1 Гц, 1H), 4,66 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,56 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,56 (д, J=14,9 Гц, 1H), 2,62-2,51 (м, 1H), 2,48-2,34 (м, 2H), 1,90-1,78 (м, 1H). **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 453 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,51 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,26 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,36-7,27 (м, 4H), 6,92-6,84 (м, 2H), 6,64 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,66 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,56 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,28 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,56 (д, J=14,9 Гц, 1H), 2,62-2,51 (м, 1H), 2,48-2,34 (м, 2H), 1,90-1,78 (м, 1H).

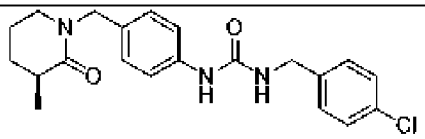
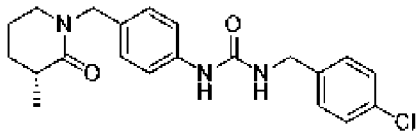
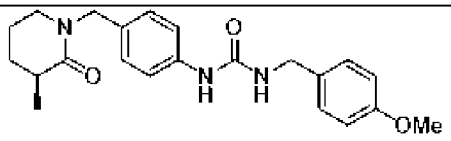
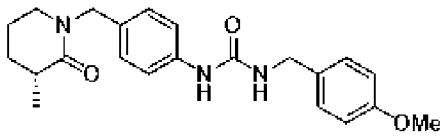
451	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3,4-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил) мочевина.**	CHIRAL ART Целлюлоза-SC	 **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3,4-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 401 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 7,43-7,28 (м, 6H), 7,11-7,05 (м, 2H), 6,64 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,43 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,36 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,28 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,26-3,18 (м, 1H), 3,05 (дт, J=11,7, 3,7 Гц, 1H), 2,84 (дт, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 2,76 (к, J=6,7 Гц, 1H), 2,38 (ддд, J=12,1, 10,1, 4,1 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,27 (д, J=6,7 Гц, 3H). **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3,4-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 401 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 7,43-7,28 (м, 6H), 7,11-7,05 (м, 2H), 6,64 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,43 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,36 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,28 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,22 (дд, J=10,3, 4,1 Гц, 1H), 3,05 (дт, J=11,8, 3,7 Гц, 1H), 2,84 (дт, J=12,1, 3,9 Гц, 1H), 2,76 (к, J=6,7 Гц, 1H), 2,38 (ддд, J=12,0, 10,1, 4,0 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,27 (д, J=6,7 Гц, 3H).

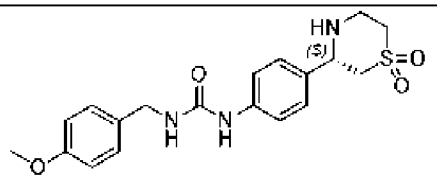
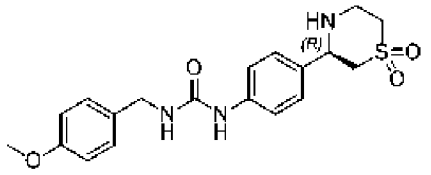
455	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(2-оксопиперидин-1-ил)этил)фенил)мочевина**	CHIRALPAK IA	 **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(2-оксопиперидин-1-ил)этил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 386 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 7,73-7,22 (м, 6H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,63 (т, J=6,1 Гц, 1H), 5,83 (к, J=7,1 Гц, 1H), 4,28 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,13-3,00 (м, 1H), 2,71-2,67 (м, 1H), 2,31 (д, J=6,6 Гц, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,59-1,51 (м, 1H), 1,38 (д, J=7,1 Гц, 3H). **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(2-оксопиперидин-1-ил)этил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 386 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 7,44-7,27 (м, 6H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,63 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,83 (к, J=7,1 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,14-3,02 (м, 1H), 2,69 (дт, J=11,8, 5,0 Гц, 1H), 2,30 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,66 (с, 3H), 1,54 (дд, J=13,3, 7,9 Гц, 1H), 1,38 (д, J=7,1 Гц, 3H).
443	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-6-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.**	CHIRALPAK IC	 **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-6-**

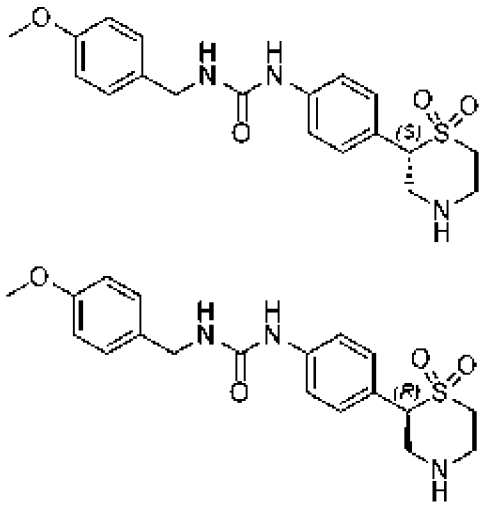
			оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 386 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1H), 7,42-7,31 (м, 6H), 7,08 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,62 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,95 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,99 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,37 (с, 1H), 2,29 (д, J=6,9 Гц, 2H), 1,90-1,69 (м, 2H), 1,60 (ддд, J=16,0, 12,7, 6,8 Гц, 2H), 1,14 (д, J=6,4 Гц, 3H). **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((2-метил-6-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 386 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1H), 7,53-7,22 (м, 6H), 7,08 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,62 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,95 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,99 (д, J=15,0 Гц,1H), 3,38 (с, 1H), 2,29 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,97-1,66 (м,2H), 1,66-1,47 (м, 2H), 1,13 (д, J=6,4 Гц, 3H).
456 и 457	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-((5-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина**	CHIRAL ART Целлюлоза-SB	  **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((5-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 386 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 7,48-7,25 (м, 6H), 7,14-7,04 (м, 2H), 6,63 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,13 (ддд, *J*=11,9, 5,1, 1,8 Гц, 1H), 2,86-2,68 (м, 1H), 2,31 (дд, *J*=8,6, 4,7 Гц, 2H), 1,86 (с, 1H), 1,80-1,69

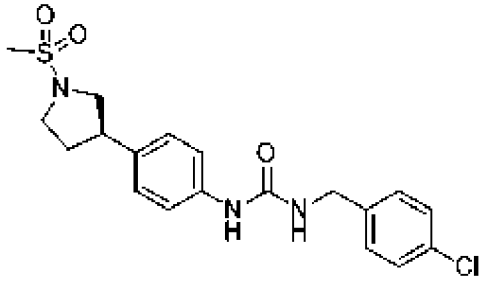
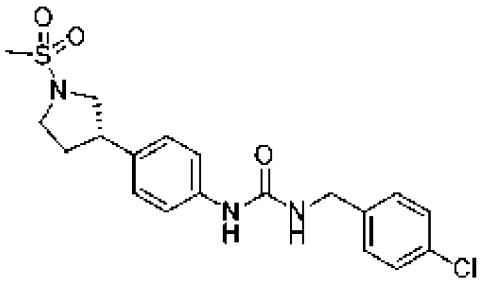
			(м, 1H), 1,46-1,31 (м, 1H), 0,89 (д, *J*=6,6 Гц, 3H). **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((5-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 386 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1H), 7,48-7,25 (м, 6H), 7,14-7,04 (м, 2H), 6,63 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,13 (ддд, *J*=11,9, 5,1, 1,8 Гц, 1H), 2,86-2,68 (м, 1H), 2,31 (дд, *J*=8,6, 4,7 Гц, 2H), 1,86 (с, 1H), 1,80-1,69 (м, 1H), 1,46-1,31 (м, 1H), 0,89 (д, *J*=6,6 Гц, 3H).
461 и 462	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина**	CHIRALPAK IH	  **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 386 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,37-7,27 (м, 4H), 7,08 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,64 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,48 (д, *J*=14,5 Гц, 1H), 4,37-4,23 (м, 3H), 3,33 (с, 2H), 3,14 (дд, *J*=8,2, 4,1 Гц, 2H), 2,41-2,30 (м, 1H), 1,99-1,88 (м, 1H), 1,76 (дт, *J*=13,4, 3,0 Гц, 1H), 0,92 (д, *J*=6,2 Гц, 3H). **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 386 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,4 Гц,

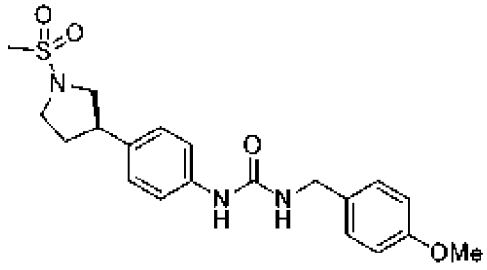
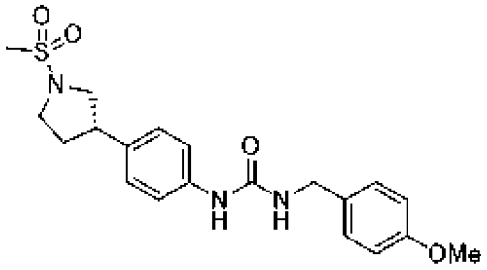
			2H), 7,37-7,28 (м, 4H), 7,08 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,64 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,48 (д, *J*=14,5 Гц, 1H), 4,36-4,22 (м, 3H), 3,33 (с, 2H), 3,14 (дд, *J*=8,1, 4,1 Гц, 2H), 2,36 (дт, *J*=14,3, 2,4 Гц, 1H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,76 (дт, *J*=13,3, 3,0 Гц, 1H), 0,92 (д, *J*=6,1 Гц, 3H).
463	**1-(4-метоксибензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил) мочевина**	CHIRALPAK AD-H	 **(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина. .** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 382 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (с, 1H), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,49 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,49 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,32 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,15 (дд, J=8,1, 4,1 Гц, 2H), 2,36 (д, J=13,6 Гц, 1H), 1,96 (д, J=10,3 Гц, 1H), 1,77 (д, J=13,1 Гц, 2H), 1,35 (с, 1H), 0,93 (д, J=6,0 Гц, 3H). **(R)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина. .** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 382 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (с, 1H), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,27-7,17 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,49 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,49 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,32 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,15 (дд, J=8,1, 4,1 Гц, 2H), 2,34 (с, 1H), 1,96 (д, J=10,3 Гц, 1H), 1,77 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,35 (с,

			1H), 1,24 (с, 1H), 0,93 (д, J=6,0 Гц, 3H).
467 и 468	**1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина**	CHIRAL ART Целлюлоза-SC	  **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 386 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (с, 1H), 7,42-7,21 (м, 6H), 7,08 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,63 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,50-4,32 (м, 2H), 4,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,16 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 2H), 2,34 (к, J=7,2 Гц, 1H), 1,94-1,81 (м, 1H), 1,79-1,61 (м, 2H), 1,51-1,36 (м, 1H), 1,14 (д, J=7,1 Гц, 3H). **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 386 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1H), 7,41-7,17 (м, 6H), 7,08 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,63 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,51-4,36 (м, 2H), 4,32-4,20 (м, 2H), 3,16 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,39-2,29 (м, 1H), 1,89 (ддд, J=12,2, 9,3, 5,6 Гц, 1H), 1,79-1,61 (м, 2H), 1,50-1,36 (м, 1H), 1,14 (д, J=7,1 Гц, 3H).
469 и 470	**1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.**	CHIRAL ART Целлюлоза-SB	  **(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопиперидин-1-**

			ил)метил)фенил)мочевина. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 382 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,94-6,83 (м, 2H), 6,49 (к, J=7,2, 6,4 Гц, 1H), 4,38 (тд, J=14,5, 5,0 Гц, 2H), 4,22 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,74 (д, J=5,2 Гц, 3H), 3,15 (т, J=5,8 Гц, 2H), 1,89-1,65 (м, 3H), 1,50-1,35 (м, 2H), 1,15 (т, J=6,5 Гц, 3H). **(R)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-((3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 382 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (с, 1H), 7,38-7,28 (м, 2H), 7,28-7,17 (м, 2H), 7,11-7,03 (м, 2H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,48 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,37 (т, J=14,6 Гц, 2H), 4,22 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,16 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 2H), 2,36-2,29 (м, 1H), 1,90 (ддд, J=12,8, 6,2, 3,4 Гц, 1H), 1,77-1,64 (м, 2H), 1,48-1,37 (м, 1H), 1,14 (д, J=7,2 Гц, 3H).
542 и 543	1-(4-(1,1-диоксидотиоморфолин-3-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина: (Промежуточное соединение 32)	CHIRALPAK IA	  **(S)-1-(4-(1,1-диоксидотиоморфолин-3-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 390 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,29-7,18 (м, 4H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,52 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8

			Гц, 2H), 3,98-3,89 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,15 (дт, J=13,4, 3,0 Гц, 2H), 3,11-2,98 (м, 4H), 2,73 (с, 1H). **(R)-1-(4-(1,1-диоксидотиоморфолин-3-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 390 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,29-7,18 (м, 4H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,52 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,98-3,89 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,15 (дт, J=13,4, 2,9 Гц, 2H), 3,11-2,98 (м, 4H), 2,73 (с, 1H).
544 и 545	1-(4-(1,1-диоксидотиоморфолин-2-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина (Промежуточное соединение 33):	CHIRAL ART Целлюлоза-SB	 **(S)-1-(4-(1,1-диоксидотиоморфолин-2-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 390 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,23 (дд, J=8,4, 5,5 Гц, 4H), 6,96-6,86 (м, 2H), 6,57 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,23 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,14 (т, J=7,4 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,36 (с, 1H), 3,27-2,96 (м, 4H), 2,65 (с, 2H). **(R)-1-(4-(1,1-диоксидотиоморфолин-2-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина**. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 390 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 (с, 1H), 7,41

			(д, J=8,3 Гц, 2H), 7,28-7,17 (м, 4H), 6,96-6,86 (м, 2H), 6,63 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,23 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,13 (т, J=7,4 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,30-3,19 (м, 3H), 3,18-3,02 (д, J=6,9Гц, 2H), 2,60 (с, 2H).
538 и 539	1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)фенил)мочевина (Промежуточное соединение 35):	CHIRALPAK ID	  **(R)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 408 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1H), 7,43-7,29 (м, 6H), 7,22-7,15 (м, 2H), 6,63 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,69-3,61 (м, 1H), 3,45 (т, *J*=9,4 Гц, 1H), 3,32 (т, *J*=6,1 Гц, 2H), 3,32 (с, 1H), 3,09 (т, *J*=9,6 Гц, 1H), 2,95 (с, 2H), 2,27-2,19 (м, 1H), 1,96 (к, *J*=10,2 Гц, 1H). **(S)-1-(4-хлорбензил)-3-(4-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 408 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (с, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,39-7,29 (м, 4H), 7,18 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,63 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,65 (дд, *J*=9,6, 7,5 Гц, 1H), 3,46 (ддд, *J*=10,6, 8,4, 2,5 Гц, 1H), 3,32 (тд, *J*=9,7, 6,6 Гц, 2H), 3,10 (т, *J*=9,6 Гц,

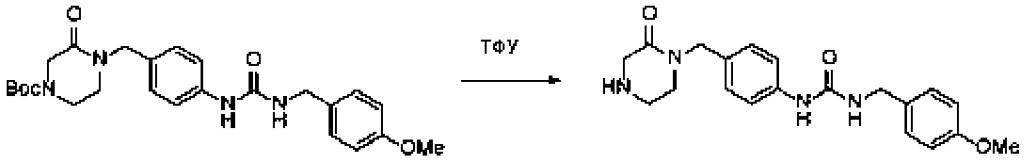
			1H), 2,95 (с, 3H), 2,28-2,18 (м, 1H), 1,95 (п, *J*=10,0 Гц, 1H).
540 и 541	**1-(4-метоксибензил)-3-(4-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)фенил)мочевина.**	CHIRALPAK IA	  **(R)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)фенил)мочевина.** ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 404 [M+H], 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (с, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,27-7,15 (м, 4H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,49 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,22 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,65 (дд, J=9,6, 7,5 Гц, 1H), 3,46 (ддд, J=10,5, 8,4, 2,5 Гц, 1H), 3,32 (тд, J=9,8, 6,7 Гц, 2H), 3,09 (т, J=9,6 Гц, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,23 (дтд, J=12,9, 6,6, 2,4 Гц, 1H), 1,94 (ддд, J=20,6, 12,2, 9,9 Гц, 1H). **(S)-1-(4-метоксибензил)-3-(4-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)фенил)мочевина.** ЖХ/МС (ХИАД) *m/z:* 404 [M+H], 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,18 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,50 (к, J=5,4 Гц, 1H), 4,22 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,65 (дд, J=9,6, 7,5 Гц, 1H), 3,50-3,41 (м, 1H), 3,33 (тд, J=6,8, 4,0 Гц, 2H), 3,09 (т, J=9,6 Гц, 1H), 2,95

			(с, 3H), 2,26-2,17 (м, 1H), 1,94 (п, J=10,1 Гц, 1H).

Пример 12

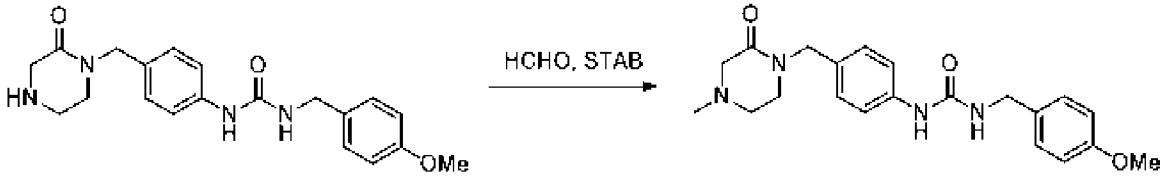
Синтез 1-(4-метоксибензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевины. (Соединение 384)

Стадия 1: Получение 1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевины (Промежуточное соединение 3-a):



[352] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)бензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (376 мг, 0,802 ммоль, 1 экв.) в ДХМ добавляли ТФУ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении, и очищали хроматографией на колонке C18, элюируя водой (0,05%NH_4HCO_3)/ACN (2:1) с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): колонка, XBridge Prep OBD C_{18} колонка, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ММОЛЬ/Л NH4HCO3) и ACN (30% фазы B до 60% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм с получением 60 мг 1-(4-метоксибензил)-3-(4-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевины (20,3 мг, 20%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 369 (M+H)+.

Стадия 2: Получение 1-(4-метоксибензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевины (Промежуточное соединение 3-a):



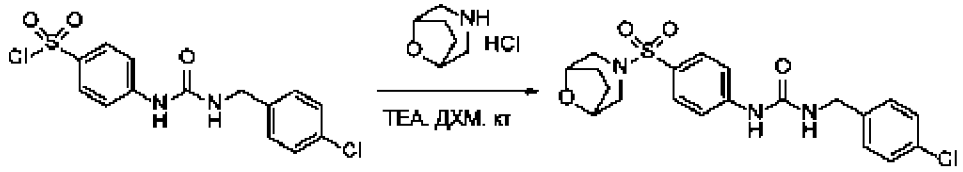
[353] К раствору 3-[(4-метоксифенил)метил]-1-[4-[(2-оксопиперазин-1-ил)метил]фенил]мочевины (35,00 мг, 0,095 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (3 мл) добавляли формальдегид (68,40 мг, 0,760 ммоль, 8,00 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин, смесь добавляли STAB (80,53 мг, 0,380 ммоль, 4 экв.) и AcOH (22,82 мг, 0,380 ммоль, 4 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Добавляли воду (20 мл) и смесь дважды экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка XBridge Prep OBD C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (18% фазы B

до 36% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм с получением 6,3 мг 1-(4-метоксибензил)-3-(4-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)мочевины (17%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 383 (M+H)+. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,36 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,26 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,20 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,32-3,28 (м, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,72-2,62 (м, 2H), 2,34 (с, 3H).

Пример 13

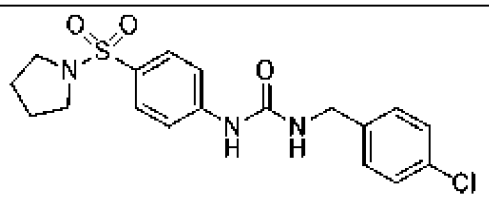
Синтез 1-(4-((8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)сульфонил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевины. (Соединение 526)

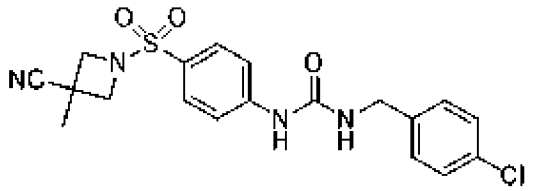
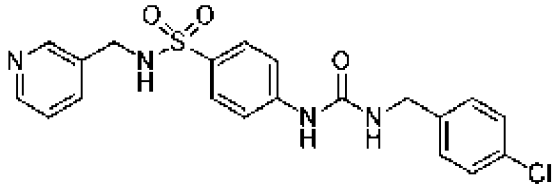
Получение 1-(4-((8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)сульфонил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевины.



[354] К перемешиваемой смеси 4-({[(4-хлорфенил)метил]карбамоил}амино)бензолсульфонилхлорида (100 мг, 0,278 ммоль, 1,00 экв.) и TEA (84,6 мг, 0,836 ммоль, 3,00 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорид (41,6 мг, 0,278 ммоль, 1,00 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Колонка, XBridge Prep OBD C18 колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3+0,1%$NH_3.H_2O$) и ACN (25% ACN до 55% за 8 мин)) с получением 20,8 мг 1-(4-((8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)сульфонил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевины (17,14%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 436 (M+H)+. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,17 (с, 1H), 7,77-7,51 (м, 4H), 7,46-7,14 (м, 4H), 6,87 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,32 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,22 (д, J=11,1 Гц, 2H), 2,54 (с, 2H), 1,93-1,56 (м, 4H).

[355] Соединения в следующей таблице получали аналогично соединению 526 с использованием перечисленных промежуточных соединений и реагентов.

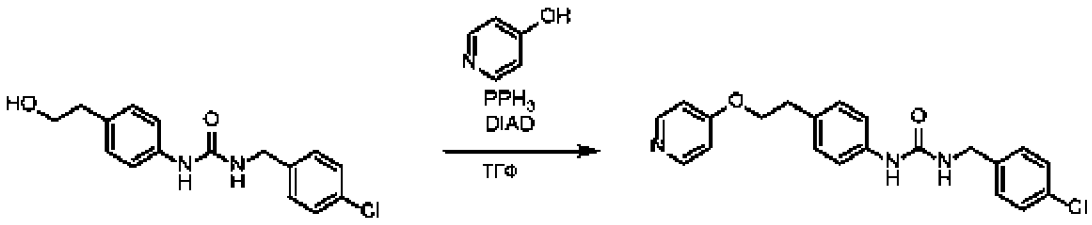
Пример №	**Промежуточное соединение**	**Амин**	**Структура, Наименование и Данные**
527	**Промежуточное соединение 36**	пирролидин	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(пирролидин-1-**

			илсульфонил)фенил)мочевина. ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 394 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,13 (с, 1H), 7,71-7,57 (м, 4H), 7,45-7,28 (м, 4H), 6,86 (т, J=6,1 Гц, 1H), 4,31 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,15-3,04 (м, 4H), 1,63 (п, J=3,6, 2,7 Гц, 4H).
528	**Промежуточное соединение 36**	3-метилазетидин-3-карбонитрила гидрохлорид	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((3-циано-3-метилазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 419 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,26 (с, 1H), 7,72 (с, 4H), 7,53-7,21 (м, 4H), 6,92 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,32 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,65 (д, J=8,8 Гц, 2H), 1,36 (с, 3H).
529	**Промежуточное соединение 36**	3-пиридинметанамин	 **4-(3-(4-хлорбензил)уреидо)-N-(пиридин-3-илметил)бензолсульфонамид.** ЖХ-МС-ХИАД (POS.) m/z: 431 (M+H)+. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,06 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,75-7,51 (м, 5H), 7,46-7,22 (м, 5H), 6,84 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,31 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,99 (д, J=4,9 Гц, 2H).

Пример 14

Синтез 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-(пиридин-4-илокси)этил)фенил)мочевины. (Соединение 485)

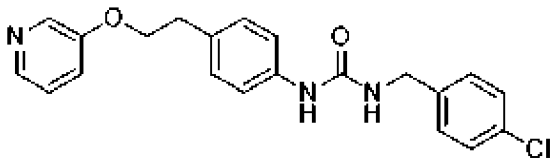
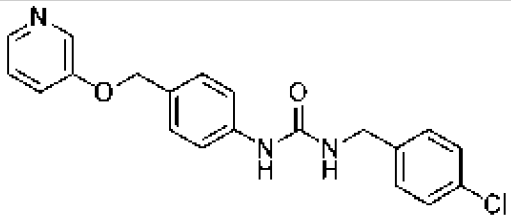
Получение 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-(пиридин-4-илокси)этил)фенил)мочевины.



[356] К раствору 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-гидроксиэтил)фенил)мочевины

(Промежуточное соединение 38, 65 мг, 0,213 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1 мл) последовательно добавляли PPh_3 (112 мг, 0,427 ммоль, 2,0 экв.), пиридин-4-ол (41 мг, 0,427 ммоль, 2,0 экв.) и диизопропилазодикарбоксилат (86 мг, 0,427 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 23 °C в течение 24 ч. ЖХ-МС показала, как правило, половинную конверсию. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (H_2O (0,1% HCO_2H)/MeCN (0,1% HCO_2H) с выходом 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-(пиридин-4-илокси)этил)фенил)мочевины (7 мг, 9%). ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 382,10 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1 H), 8,36 (д, *J*=5,5 Гц, 2 H), 7,39 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,36-7,29 (м, 4 H), 7,17 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H), 6,96 (д, *J*=5,6 Гц, 2 H), 6,61 (т, *J*=6,0 Гц, 1 H), 4,28 (д, *J*=6,0 Гц, 2 H), 4,23 (т, *J*=6,9 Гц, 2 H), 2,96 (т, *J*=6,9 Гц, 2 H).

[357] Соединения в следующей таблице получали аналогично соединению 485 с использованием перечисленных промежуточных соединений и реагентов.

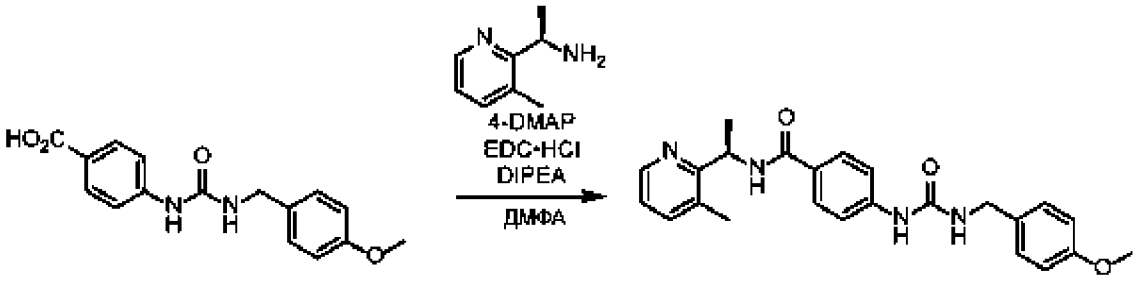
Пример №	**Промежуточное соединение**	**Фенол**	**Структура, Наименование и Данные**
486	**Промежуточное соединение 38.**	пиридин-3-ол	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-(пиридин-3-илокси)этил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 382,10 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1 H), 8,28 (с, 1 H), 8,16 (д, *J*=4,4 Гц, 1 H), 7,43-7,36 (м, 3 H), 7,36-7,28 (м, 5 H), 7,18 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 6,62 (т, *J*=6,0 Гц, 1 H), 4,28 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H), 4,21 (т, *J*=6,9 Гц, 2 H), 2,96 (т, *J*=6,9 Гц, 2 H).
494	**Промежуточное соединение 3.2-b**	пиридин-3-ол	 **1-(4-хлорбензил)-3-(4-((пиридин-3-илокси)метил)фенил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 367,90 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,77 (с, 1 H), 7,52-7,41 (м, 4 H), 7,39 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H), 7,35 (д, *J*=8,7 Гц, 2 H), 7,31 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,23 (дд, *J*=9,0, 5,6 Гц, 1 H), 6,85 (дд, *J*=8,7,

			2,5 Гц, 1 H), 6,72 (т, *J*=5,7 Гц, 1 H), 4,27 (д, *J*=6,0 Гц, 2 H), 3,17 (с, 2 H).

Пример 15

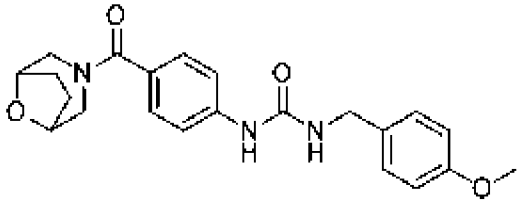
Синтез (R)-4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)этил)бензамида. (Соединение 513)

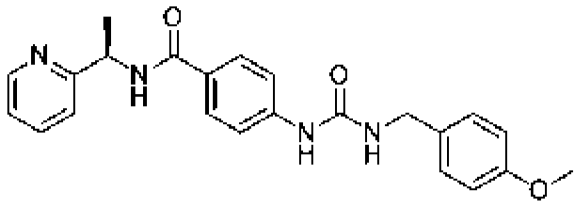
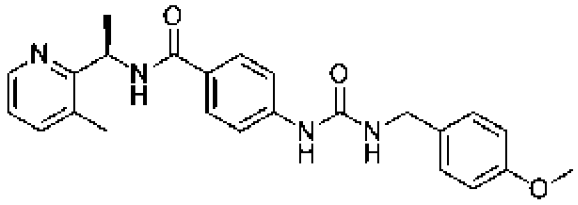
Получение (R)-4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)этил)бензамида.



[358] В сосуд загружали 4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)бензойную кислоту (Промежуточное соединение 1,4, 60 мг, 0,200 ммоль, 1,0 экв.), (R)-1-(3-метилпиридин-2-ил)этан-1-амин (33 мг, 0,240 ммоль, 1,2 экв.), HCl соль 3-(этилиминометиленеамино)-N,N-диметил-пропан-1-амина (EDC) (46 мг, 0,240 ммоль, 1,2 экв.) и 4-DMAP (12 мг, 0,100 ммоль, 0,5 экв.) добавляли ДМФА (1 мл) и диизопропилэтиламин (76 мг, 0,600 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 23 °C в течение 24 ч. Затем неочищенную смесь непосредственно подвергали препаративной ВЭЖХ (H_2O (0,1% HCO_2H)/MeCN (0,1% HCO_2H) с выходом (R)-4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)этил)бензамида (22 мг, 22%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком.

[359] Соединения в следующей таблице получали аналогично соединению 513 с использованием перечисленных промежуточных соединений и реагентов.

Пример №	**Амин**	**Структура, Наименование и Данные**
501	8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан	 **1-(4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 396,15 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,73 (с, 1 H), 7,45 (д, *J*=8,6 Гц, 2 H),

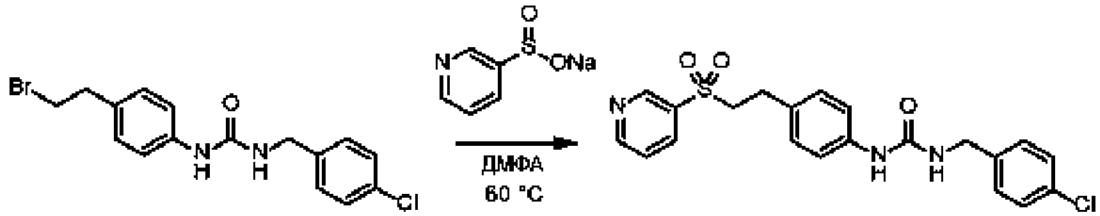
		7,27 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 7,23 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 6,90 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 6,60 (т, *J*=5,9 Гц, 1 Н), 4,37-4,22 (м, 2 Н), 4,23 (д, *J*=5,8 Гц, 2 Н), 3,73 (с, 3 Н), 3,38-3,27 (м, 2 Н), 2,55 (с, 2 Н), 1,86-1,71 (м, 2 Н), 1,71-1,51 (м, 2 Н).
512	(R)-1-(пиридин-2-ил)этан-1-амин	 **(R)-4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)бензамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 405,1 $(M+H)^+$. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,80 (с, 1 Н), 8,61 (д, *J*=7,8 Гц, 1 Н), 8,52 (дд, *J*=4,9, 1,6 Гц, 1 Н), 7,82 (д, *J*=8,7 Гц, 2 Н), 7,75 (тд, *J*=7,7, 1,8 Гц, 1 Н), 7,47 (д, *J*=8,8 Гц, 2 Н), 7,39 (д, *J*=7,9 Гц, 1 Н), 7,28-7,20 (м, 3 Н), 6,90 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 6,64 (т, *J*=5,9 Гц, 1 Н), 5,17 (п, *J*=7,1 Гц, 1 Н), 4,23 (д, *J*=5,8 Гц, 2 Н), 3,73 (с, 3 Н), 1,49 (д, *J*=7,1 Гц, 3 Н).
513	(R)-1-(3-метилпиридин-2-ил)этан-1-амин	 **(R)-4-(3-(4-метоксибензил)уреидо)-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)этил)бензамид.** ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 419,2 $(M+H)^+$. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,79 (с, 1 Н), 8,48 (д, *J*=7,6 Гц, 1 Н), 8,38 (дд, *J*=4,8, 1,6 Гц, 1 Н), 7,78 (д, *J*=8,8 Гц, 2 Н), 7,57 (дт, *J*=7,5, 1,4 Гц, 1 Н), 7,45 (д, *J*=8,7 Гц, 2 Н), 7,23 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 7,19 (дд, *J*=7,6, 4,8 Гц, 1 Н), 6,90 (д, *J*=8,6 Гц, 2 Н), 6,64 (т, *J*=5,9 Гц, 1 Н), 5,37 (п, *J*=6,9 Гц, 1 Н), 4,23 (д, *J*=5,8 Гц, 2 Н), 3,73 (с, 3 Н), 2,38 (с, 3 Н), 1,43 (д, *J*=6,8 Гц, 3 Н).

Пример 16

Синтез 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-(пиридин-3-илсульфонил)этил)фенил)мочевины. (Соединение 487)

Получение 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-(пиридин-3-

илсульфонил)этил)фенил)мочевины.



[360] К раствору 1-(4-(2-бромэтил)фенил)-3-(4-хлорбензил)мочевины (Промежуточное соединение 41, 30 мг, 0,082 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли пиридин-3-сульфинат натрия (20 мг, 0,122 ммоль, 1,5 экв.) в виде твердого вещества. Смесь перемешивали при 60°C в течение 22 ч. Затем реакцию непосредственно подвергали препаративной ВЭЖХ (H_2O (0,1% HCO_2H)/MeCN (0,1% HCO_2H) с выходом 1-(4-хлорбензил)-3-(4-(2-(пиридин-3-илсульфонил)этил)фенил)мочевины (8 мг, 23%) в виде твердого вещества белого цвета с металлическим оттенком. ЖХ-МС-ИЭР (POS.) m/z: 430,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,05 (д, *J*=2,3 Гц, 1 H), 8,90 (дд, *J*=4,9, 1,6 Гц, 1 H), 8,52 (с, 1 H), 8,30 (дт, *J*=8,1, 2,0 Гц, 1 H), 7,68 (дд, *J*=8,0, 4,8 Гц, 1 H), 7,38 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,31 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,26 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,05 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 6,61 (т, *J*=5,9 Гц, 1 H), 4,27 (т, *J*=5,5 Гц, 2 H), 3,77-3,68 (м, 2 H), 2,89-2,79 (м, 2 H).

Биологический пример 1

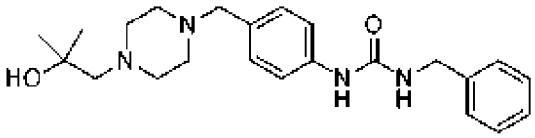
Флуоресцентный биохимический анализ NMN и клеточный анализ НАД

А. Анализ рекомбинантных ферментов человека

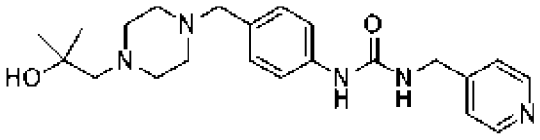
[361] Соединения, описанные в данном документе, анализировали на их способность стимулировать синтез никотинамидмононуклеотида (NMN) ферментом NAMPT. Анализ рекомбинантных ферментов человека измеряет активацию активности ферментов соединениями с использованием рекомбинантного фермента и субстратов в буферной бесклеточной системе. Условия анализа близко имитируют клеточную среду. Дозозависимую реакцию измеряли с использованием анализа для обнаружения образования никотинамидмононуклеотида. Все эксперименты проводили в 384-луночном формате. Как правило, 0,5 мкл ДМСО, содержащего различные концентрации тестируемого соединения, смешивали с 10 мкл раствора ферментного реагента. Ферментативные реакции инициировали добавлением 10 мкл раствора, содержащего субстраты. Конечные условия анализа были следующими: 6 нМ NAMPT человека, 2,5 мМ АТФ, 20 мкМ PRPP и 150 мкМ никотинамида в 50 мМ HEPES, pH 7,2, 1 мМ DTT, 1 мМ CHAPS, 50 мМ NaCl, 100 мМ $MgCl_2$. После инкубации в течение 60 мин при температуре окружающей среды добавляли 10 мкл 20% ацетофенона в ДМСО, затем 10 мкл 2 М КОН и 40 мкл муравьиной кислоты. Планшеты считывали на флуоресценцию (возбуждение/испускание=355 нм/460 нм) с помощью планшетного ридера EnVision после 40 минут инкубации при температуре окружающей среды.Измерения эффективности для соединений количественно определяли и представляли в виде $AC_{1.4}$ (концентрация соединений, которая обеспечивает на 40% более высокую активность по сравнению с базовой) и EC_{50} (концентрация соединения, дающая

полумаксимальную активацию). Сравнительные примеры соединений A, B, C и D также испытывали, а данные представляли в таблице A. Что касается значений $AC_{1.4}$, соединения, обозначенные буквой «A», имеют значения $AC_{1.4}$, которые составляют менее 0,5 мкМ; соединения, обозначенные буквой «B», имеют значения $AC_{1.4}$, которые находятся между 0,5 мкМ и 2,5 мкМ; и соединения, обозначенные буквой «C», имеют значения $AC_{1.4}$, превышающие 2,5 мкМ. Например, соединения 36 и 242 имеют значения $AC_{1.4}$, равные 0,15 и 0,42, соответственно, и обозначены как «A» в таблице A, а соединение 167 имеет значение $AC_{1.4}$, равное 0,78, и обозначено как «B». Как проиллюстрировано в таблице A, сравнительный пример соединения A, которое имеет незамещенное фенильное кольцо (т. е. где R^1 представляет собой водород), в пять-десять раз менее активен, чем соединения с галогеновым или метоксизаместителем в положении R^1, как было измерено с помощью $AC_{1.4}$.

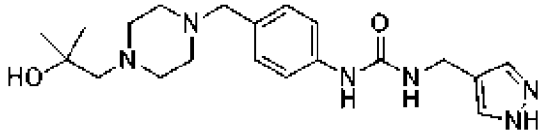
Компаратор A:



Компаратор B:



Компаратор C:



Компаратор D:

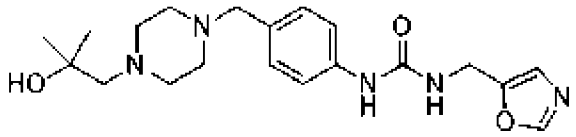


Таблица A

Соединение №	**AC1.4 человека**	**EC50 человека**
Компаратор A	4,2	10,6
Компаратор B	0,4	19,7
Компаратор C	0,2	35,1
Компаратор D	6,1	36,5
36	0,15	3,1
167	0,78	7,5

242	0,42	10,6
1	A	
2	A	
3	A	
4	A	
5	A	
6	A	
7	A	
8	A	
9	A	
10	A	
11	A	
12	A	
13	A	

Соединение №	**AC1.4 человека**	**Соединение №**	**AC1.4 человека**	**Соединение №**	**AC1.4 человека**
14	A	40	A	65	A
15	A	41	A	66	A
16	A	42	A	67	A
17	A	43	A	68	A
18	A	44	A	69	A
19	A	45	A	70	A
20	A	46	A	71	A
21	A	47	A	72	A
22	A	48	A	73	A
23	A	49	A	74	A
24	A	50	A	75	A
25	A	51	A	76	A
26	A	52	A	77	A
27	A	53	A	78	A
28	A	54	A	79	A
29	A	55	A	80	A

30	A	56	A	81	A
31	A	57	A	82	A
32	A	58	A	83	A
33	A	59	A	84	A
34	A	60	A	85	A
35	A	61	A	86	A
37	A	62	A	87	A
38	A	63	A	88	A
39	A	64	A	89	A
90	A	115	B	140	B
91	A	116	B	141	B
92	A	117	B	142	B
93	A	118	B	143	B
94	A	119	B	144	B
95	A	120	B	145	B
96	A	121	B	146	B
97	A	122	B	147	C
98	A	123	B	148	C
99	A	124	B	149	A
100	A	125	B	150	A
101	A	126	B	151	A
102	A	127	B	152	A
103	A	128	B	153	A
104	A	129	B	154	A
105	B	130	B	155	A
106	B	131	B	156	A
107	B	132	B	157	A
108	B	133	B	158	B
109	B	134	B	159	B
110	B	135	B	160	B
111	B	136	B	161	B
112	B	137	B	162	B
113	B	138	B	163	B

114	B	139	B	164	B
165	B	191	B	216	A
166	B	192	B	217	A
168	B	193	B	218	A
169	B	194	B	219	A
170	B	195	C	220	A
171	B	196	C	221	A
172	B	197	C	222	A
173	B	198	A	223	A
174	B	199	A	224	A
175	B	200	A	225	A
176	B	201	A	226	A
177	B	202	A	227	A
178	B	203	A	228	A
179	B	204	A	229	A
180	B	205	A	230	A
181	B	206	A	231	A
182	B	207	A	232	A
183	B	208	A	233	A
184	B	209	A	234	A
185	B	210	A	235	A
186	B	211	A	236	A
187	B	212	A	237	A
188	B	213	A	238	A
189	B	214	A	239	A
190	B	215	A	240	A
241	A	267	B	292	B
243	A	268	B	293	B
244	A	269	B	294	B
245	A	270	B	295	B
246	A	271	B	296	B
247	A	272	B	297	B
248	A	273	B	298	B

249	A	274	B	299	B
250	A	275	B	300	B
251	A	276	B	301	B
252	A	277	B	302	B
253	A	278	B	303	B
254	A	279	B	304	B
255	B	280	B	305	B
256	B	281	B	306	B
257	B	282	B	307	B
258	B	283	B	308	B
259	B	284	B	309	B
260	B	285	B	310	B
261	B	286	B	311	B
262	B	287	B	312	B
263	B	288	B	313	B
264	B	289	B	314	B
265	B	290	B	315	B
266	B	291	B	316	B
317	B	342	B		
318	B	343	B		
319	B	344	B		
320	B	345	B		
321	B	346	B		
322	B	347	B		
323	B	348	B		
324	B	349	B		
325	B	350	C		
326	B	351	C		
327	B	352	C		
328	B	353	C		
329	B	354	C		
330	B				
331	B				

332	B				
333	B				
334	B				
335	B				
336	B				
337	B				
338	B				
339	B				
340	B				
341	B				

B. Анализ модуляции клеточного НАД+.

[362] Соединения, описанные в данном документе, также анализировали на их способность стимулировать эндогенный NAMPT в нативной клеточной среде в анализе модуляции клеточного НАД+, который измеряет способность соединения модулировать уровни клеточного НАД. Повышение уровня НАД ожидается за счет соединений, которые проникают в клетки и активируют каталитическую активность эндогенного NAMPT.

[363] Клетки нейробластомы SH-SY5Y выращивали в смеси 1:1 минимальной основной среды Игла и среды F12 вместе с 10% фетальной телячьей сывороткой во влажном инкубаторе с атмосферой 95% воздуха и 5% CO2 при 37 °C. Анализы начинали с посева 20 мкл клеток SH-SY5Y в культуральную среду с 0,1% фетальной бычьей сывороткой при плотности 5000 клеток на лунку в 384-луночные многолуночные поли-D-лизиновые планшеты Corning™ BioCoat™. Планшеты инкубировали в инкубаторах при 37°C в течение 5 часов. Соединения в ДМСО добавляли в планшеты в объеме 120 нл с помощью жидкостного манипулятора Labcyte Echo. В каждую лунку добавляют по 5 мкл 1,5 мкМ раствора доксорубицина в среде для анализа. Затем планшеты инкубируют в течение 40 часов. 30 мкл считывающего раствора, содержащего 0,2 ед/мл фермента диафоразы, 40 мкМ резазурина, 10 мкМ FMN, 0,8 ед./мл алкогольдегидрогеназы, 3% этанола, 0,4 мг/мл бычьего сывороточного альбумина, 0,2% тритона X-100 в 100 мМ Трис-HCl, 30 мМ ЭДТА, pH 8,4. Планшеты считывали на флуоресценцию (возбуждение/испускание=540 нм/590 нм) с помощью планшетного ридера EnVision после 60 минут инкубации при температуре окружающей среды. В таблице B проиллюстрированы данные $AC_{0.3}$, дельта-извлечения и EC_{50} для тестируемых соединений. Сравнительные примеры соединений A, B, C и D также протестировали, а данные представлены в таблице B. Для значений $AC_{0.3}$ соединения, обозначенные буквой «A» имеют значения $AC_{0.3}$ менее 0,5 мкМ; соединения, обозначенные буквой «B», имеют значения $AC_{0.3}$ в диапазоне между 0,5 мкМ и 2,5 мкМ; соединения, обозначенные буквой «C», имеют значения $AC_{0.3}$ выше 2,5 мкМ. Например, соединение 36 имеет значение $AC_{0.3}$, равное 0,15, и обозначено как «A» в таблице B, а соединения 167 и 242 имеют значения

$AC_{0.3}$, равные 1,2 и 0,86, соответственно, и обозначены как «B».

Таблица B.

Номер соединения	**$AC_{0,3}$**	**EC_{50}**
Компаратор A	4,2	2,3
Компаратор B	>9,2	>20,1
Компаратор C	>20,1	>20,1
Компаратор D	>20,1	>20,1
36	0,15	0,16
167	1,2	1,4
242	0,86	0,79
1	A	
2	A	
5	A	
6	A	
12	A	
13	A	
14	A	
18	A	
29	B	
33	B	
37	A	
40	C	
42	B	
50	A	
51	C	
56	B	
63	A	
68	B	
78	A	
79	A	
80	A	
86	A	
98	A	
136	B	

157	B
159	C
160	A
161	B
162	C
165	B
168	C
176	A
194	C
199	A
200	A
202	B
205	A
206	B
209	B
217	A
219	A
232	B
234	B
256	A
257	C
264	B
270	B
275	B
301	B
302	B
313	B
318	B

Биологический пример 2

Двунаправленная проницаемость через монослои Caco-2

[364] Проницаемость Caco-2 оценивали для описанных в данном документе соединений. Как обсуждалось ранее, анализ проницаемости Caco-2 обычно используется для исследования проницаемости кишечника человека и выведения лекарственного средства и является точным предиктором всасывания *in vivo*. Клетки Caco-2 (клон C2BBe1) были получены из Американской коллекции типовых культур (Манассас, Вирджиния).

Монослои клеток выращивали до конфлюентности на покрытых коллагеном микропористых мембранах в 12-луночных планшетах для анализа. Подробная информация о планшетах и их сертификации проиллюстрирована ниже. Буфер для анализа проницаемости представлял собой сбалансированный солевой раствор Хэнкса, содержащий 10 мМ HEPES и 15 мМ глюкозы при pH 7,4. Буфер в приемной камере также содержал 1% бычьего сывороточного альбумина. Концентрация раствора для дозирования составляла 5 мкМ для тестируемого соединения в буфере для анализа. Монослои клеток дозировали на апикальную сторону (от A до B) или базолатеральную сторону (от B до A) и инкубировали при 37°C с 5% CO_2 во влажном инкубаторе. Пробы брали из донорской и приемной камер через 120 минут. Каждое определение выполняли в двух повторах. Поток совместно дозированного люциферного желтого также измеряли для каждого монослоя, чтобы гарантировать отсутствие повреждения клеточных монослоев в течение периода потока. Все образцы анализировали с помощью ЖХ-МС/МС (Waters ACQUITY UPLC® BEH Phenyl 30 × 2,1 мм, 1,7 мкм) с использованием ионизации электрораспылением, используя формиат аммония в качестве буфера (25 мМ, pH 3,5).

[365] Кажущуюся проницаемость (P_{app}) и процент извлечения рассчитывали следующим образом:

$$P_{app}=(dC_r/dt) \times V_r/(A \times C_A) \quad (1)$$

$$\text{Процент извлечения}=100 \times ((V_r \times C_r^{\text{конечная}}) + (V_d \times C_d^{\text{конечная}}))/(V_d \times C_N) \quad (2)$$

где:

dCr/dt представляет собой наклон кумулятивной концентрации в отсеке приемника в зависимости от времени в мкМ с-1;

V_r представляет собой объем приемного отдела в $см^3$

V_d представляет собой объем донорского отдела в $см^3$

A представляет собой площадь вставки (1,13 $см^2$ для 12-луночных планшетов);

C_A представляет собой среднее значение номинальной дозируемой концентрации и измеренной 120-минутной концентрации донора в мкМ;

C_N представляет собой номинальную концентрацию дозируемого раствора в мкМ;

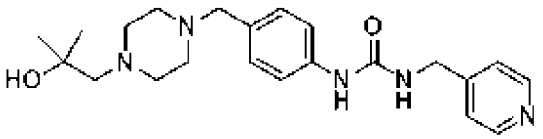
$C_r^{\text{конечная}}$ представляет собой кумулятивную концентрацию приемника в мкМ в конце инкубационного периода;

$C_d^{\text{конечная}}$ представляет собой концентрацию донора в конце инкубационного периода; и

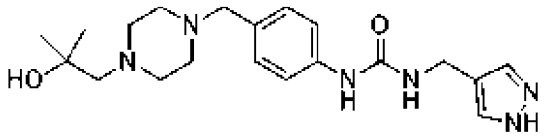
Соотношение эффлюкса (ER) определено как P_{app} (от B до A) / P_{app} (от A до B).

[366] Данные для протестированных соединений представлены в таблице C. Сравнительные примеры соединений B, C и D также протестировали. Как видно из приведенных данных, тестируемые соединения, имеющие галогеновый или метокси-заместитель в положении R^1, демонстрируют улучшенную проницаемость по сравнению с компараторными соединениями B, C и D.

Компаратор B:



Компаратор C:



Компаратор D:

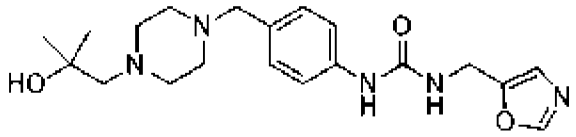


Таблица C,1

Номер соединения	**Направление**	**Извлечение (%)**	**P_{app} (10^{-6} см/с)**			**Соотношение эффлюкса**
			R1	**R2**	**AVG**	
Компаратор B	от A до B	111	0,148	0,128	0,138	16,7
	от B до A	108	2,19	2,42	2,31	
Компаратор C	от A до B	110	0,135	0,132	0,134	3,98
	от B до A	104	0,531	0,533	0,532	
Компаратор D	от A до B	90,6	0,273	0,287	0,280	10,8
	от B до A	94,4	2,49	3,57	3,03	
36	от A до B	87,9	17,4	15,2	16,3	1,66
	от B до A	102	22,6	31,7	27,2	
167	от A до B	102	9,84	9,17	9,50	3,06
	от B до A	107	25,5	32,6	29,0	
242	от A до B	91,1	8,08	7,47	7,78	3,45
	от B до A	103	24,3	29,3	26,8	

Компаратор E:

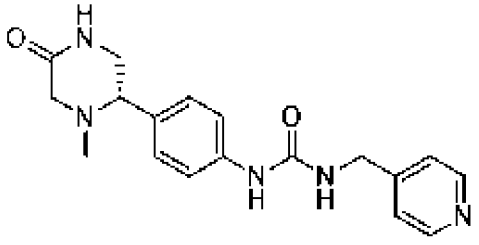


Таблица C.2

Номер соединения	**Направление**	**Извлечение (%)**	**P_{app} (10^{-6} см/с)**			**Соотношение эффлюкса**
			R1	**R2**	**AVG**	

392	от A до B	93,66	4,34	4,44	4,39	5,53
	от B до A	92,79	26,23	22,36	24,3	
399	от A до B	102	2,41	2,42	2,41	7,86
	от B до A	103	18,93	18,99	18,96	
398	от A до B	99,8	3,43	3,33	3,37	6,69
	от B до A	102	22,8	22,22	22,51	
Компаратор E	от A до B	98,7	0,35	0,41	0,38	10,98
	от B до A	96,7	4,19	4,05	4,12	

Биологический пример 3

Фармакокинетика при пероральном применении

[367] *In vivo* фармакокинетику (ФК) соединений, описанных в данном документе, оценивали у самцов мышей C57BL/6 и самцов крыс Спрег-Доули.

A. Фармакокинетика соединений у самцов мышей C57BL/6 после внутривенного и перорального введения

[368] Фармакокинетику соединений определяли у самцов мышей C57BL/6 после болюсного внутривенного введения дозы 1,0 мг/кг и однократной пероральной дозы 1 мг/кг. Пятнадцать мышей использовали для каждой группы в дизайне с разреженной выборкой. Образцы крови отбирали до 24 часов после введения дозы. Концентрации в плазме определяли методом ЖХ/МС/МС.

[369] Самцы мышей C57BL/6 получали от Charles River Laboratories (Холлистер, Калифорния). Животных содержали в поликарбонатных клетках в комнатах с однонаправленным потоком воздуха с 12-часовым циклом свет/темнота. Животные акклиматизировали как минимум за три дня до фармакокинетических исследований. Пища (диета для грызунов Lab Diet 5001) и вода были доступны ad libitum в течение периода акклиматизации и во время исследования, за исключением процедур исследования. Все *in vivo* эксперименты проводили в соответствии с протоколом IACUC, соответствующими инструкциями испытательного центра и правилами защиты животных.

[370] Группа из 15 мышей получала 1,0 мг/кг соединения внутривенно путем инъекции в хвостовую вену. Объем внутривенной дозы составлял 5 мл/кг. Раствор для внутривенной дозы готовили в растворе 10% DMA/20% PG/70% HPβCD (40% масс./об. водного HPβCD) в концентрации 0,2 мг/мл. Другая группа из 15 мышей получала соединения через желудочный зонд в дозе 1 мг/кг. Объем пероральной дозы составлял 5 мл/кг. Суспензию для приема внутрь готовили путем суспендирования соединения в 0,5% HPMC/0,1% Твин 80 в воде при концентрации 0,2 мг/мл. Концентрации внутривенных и пероральных доз измеряли в конце исследования. Фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием номинальных значений доз, если измеренные значения находились в пределах 20% от номинальных значений.

[371] Разреженные образцы крови собирали у групп из трех мышей с помощью

ретроорбитального кровотечения, помещали в пробирку микротейнера K_2ЭДТА и выдерживали на льду до центрифугирования для получения плазмы. У каждой обозначенной группы мышей брали кровь в двух временных точках. Временные точки: до введения дозы (только перорально), 5 (только внутривенно), 15, 30 минут, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. Образцы крови центрифугировали в течение 5 минут при 14 000 об/мин (20 800 g) в охлаждаемой центрифуге Eppendorf Model 5804 R, а собранную плазму переносили в пробирку Eppendorf™ и хранили при -80°C до проведения анализа.

[372] Образцы плазмы анализировали на концентрацию соединений с использованием метода ЖХ/МС/МС, как описано ниже. Вкратце, аликвоту 50 мкл каждого образца плазмы смешивали со 100 мкл ацетонитрила, который содержал соединение в качестве внутреннего стандарта (IS). Смесь встряхивали и центрифугировали. Супернатант переносили и фильтровали через мембрану (Pall Corporation, 96-луночный фильтровальный планшет AcroPrep, гидрофильная полипропиленовая мембрана 0,2 мкм). Десять мкл полученного раствора вводили в колонку C18 с обращенной фазой, а полученные пики регистрировали на SCIEX API 4000 ЖХ/МС/МС, оснащенном источником ионизации с турбоионным распылением.

[373] После болюсного внутривенного введения дозы 1,0 мг/кг рассчитывали или измеряли средний плазменный клиренс (CL), объем распределения (Vss), площадь под кривой (AUC) и период полувыведения ($t_{½}$). После однократного перорального приема в дозе 1,0 мг/кг измеряли или рассчитывали максимальную концентрацию в плазме (Cmax) и AUC∞. Пероральную биодоступность (%F) рассчитывали (%F=AUC(перорально)/AUC(внутривенно) x 100).

[374] В таблицах D-1 и D-2 проиллюстрированы ФК параметры соединений у самцов мышей C57BL/6 после внутривенного введения дозы соединений 1,0 мг/кг, где $AUC_{последняя}$ обозначает площадь под кривой зависимости концентрации от времени от часа 0 до последней измеримой концентрации, AUC_{∞} означает площадь под кривой зависимости концентрации от времени, экстраполированную до бесконечности, CL представляет собой кажущийся плазменный клиренс, V_{ss} представляет собой кажущийся объем распределения в стационарном состоянии, а $t_{½}$ i представляет собой время до максимальной наблюдаемой концентрации.

Таблица D-1

ФК параметры	**Соединение 242**	**Соединение 167**	**Соединение 36**	**Компаратор B**
Доза (мг/кг)	1,0	1,0	1,0	1,0
$AUC_{последняя}$ (мин*мкмоль/л)	82,4	93,5	86,7	46,7
Нормализовано по дозе AUC_{∞} (мин*кг*мкмоль/л/мкмоль)	35,3	39,4	38,5	19,0
CL (мл/мин/кг)	28,3	25,4	26,0	52,6

V_{ss} (л/кг)	4,3	6,4	8,2	3,1
$t_{½}$ (мин)	223	275,5	303	150

Таблица D-2

ФК параметры	**Соединение 392**	**Соединение 399**	**Соединение 398**	**Компаратор E**
Доза (мг/кг)	1	1	1	1
$AUC_{последняя}$ (мин*мкмоль/л)	813	507	564,8	107
Нормализовано по дозе AUC_{∞} (мин*кг*мкмоль/л/мкмоль)	311	188	204	36,5
CL (мл/мин/кг)	3,21	5,32	4,9	27,3
V_{ss} (л/кг)	0,83	0,76	1,07	0,65
$t_{½}$ (мин)	317	240	279	75

[375] В таблицах E-1 и E-2 проиллюстрированы ФК параметры соединений у самцов мышей C57BL/6 после перорального приема соединений в дозе 1,0 мг/кг, где C_{max} представляет собой максимальную наблюдаемую концентрацию, t_{max} представляет собой время до достижения максимальной наблюдаемой концентрации, $AUC_{последняя}$ обозначает площадь под кривой «концентрация-время» от 0 часа до последней измеряемой концентрации, AUC_{∞} обозначает площадь под кривой «концентрация-время», экстраполированную до бесконечности, %F представляет собой процент биодоступности при пероральном приеме, а $t_{½}$ представляет собой время до максимальной наблюдаемой концентрации.

Таблица E-1

ФК параметры	**Соединение 242**	**Соединение 167**	**Соединение 36**	**Компаратор B**
Доза (мг/кг)	1,0	1,0	1,0	1,0
C_{max} (мкмоль/л)	0,17	0,14	0,10	0,03
t_{max} (мин)	60	60	240	120
$AUC_{последняя}$ (мин*мкмоль/л)	40,2	75,0	67,4	6,2
Нормализовано по дозе AUC_{∞} (мин*кг*мкмоль/л/мкмоль)	21,5	31,5	29,8	3,0
%F	49%	80%	78%	16%
$t_{½}$ (мин)	202	223	269	175

Таблица E-2

ФК параметры	**Соединение 392**	**Соединение 398**	**Соединение 398**	**Компаратор E**
Доза (мг/кг)	1	1	1	1
C_{max} (мкмоль/л)	1,73	3,09	2,32	0,03
t_{max} (мин)	60	30	60	30
$AUC_{последняя}$ (мин*мкмоль/л)	987	647	848	12,4
Нормализовано по дозе AUC_{∞} (мин*кг*мкмоль/л/мкмоль)	373	238	304	4,2
%F	>100%	>100%	>100%	12%
$t_{½}$ (мин)	221	208	204	177

B. Фармакокинетика соединений у самцов крыс Спрег-Доули после внутривенного и перорального введения

[376] Фармакокинетику соединений изучали на самцах крыс Спрег-Доули после внутривенного и перорального введения. В каждой дозовой группе использовали трех крыс. Серийные образцы крови были взяты в течение 24 часов после введения дозы. Концентрации соединения в плазме определяли методом ЖХ/МС/МС. Средние рассчитанные фармакокинетические параметры приведены в таблицах F и G.

[377] Самцы крыс Спрег-Доули с хирургически имплантированной канюлей в яремную вену были получены от Charles River Laboratories (Холлистер, Калифорния). Все канюли закрывали раствором гепарина и декстрозы. Животных содержали индивидуально в поликарбонатных клетках в комнатах с однонаправленным потоком воздуха с 12-часовым циклом свет/темнота. Животные акклиматизировали как минимум за три дня до фармакокинетических исследований. Пища (диета для грызунов Lab Diet 5001) и вода были доступны ad libitum в течение периода акклиматизации и во время исследования, за исключением процедур исследования. Все in vivo эксперименты проводили в соответствии с протоколом IACUC, соответствующими инструкциями испытательного центра (Cytokinetics, Inc) и правилами защиты животных.

[378] Трем крысам внутривенно вводили болюсную инъекцию через канюлю яремной вены. Трем крысам вводили дозу через желудочный зонд. Несущие среды для дозирования представляли собой: (Несущая среда A для внутривенных исследований) 10% DMA: 50% PG: 40% водный HPβCD; (Несущая среда B для пероральных исследований) был 0,5% HPMC/0,1% твин 80. Образцы крови собирали в пробирки для плазмы microtainer™ (K_3ЭДТА) из канюли яремной вены до введения дозы, 5 (только внутривенно), через 15, 30 минут, через 1, 2, 4, 6 и 24 часа после введения дозы. Объемы крови заменяли равным количеством стерильного 0,9% физиологического раствора. Образцы крови

центрифугировали в течение 5 минут при 14 000 об/мин (20 800 g) в охлаждаемой центрифуге Eppendorf™ Model 5804 R, а собранную плазму переносили в пробирку Eppendorf™ и хранили при -80°C для последующего анализа.

[379] Раствор для внутривенной дозы готовили в растворе 10% DMA/50% PEG400/40% HPβCD (40% масс./водн. водного HPβCD) в концентрации 1 мг/мл. Суспензию для пероральной дозы готовили путем суспендирования соединения в 0,5% HPMC/0,1% твин 80 в воде. Концентрации внутривенных и пероральных доз измеряли в конце исследования. Фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием номинальных значений доз, если измеренные значения находились в пределах 20% от номинальных значений.

[380] Образцы плазмы анализировали на концентрацию соединений с использованием метода ЖХ/МС/МС, как описано ниже. Вкратце, аликвоту 50 мкл каждого образца плазмы смешивали со 100 мкл ацетонитрила, который содержал соединение в качестве внутреннего стандарта. Смесь встряхивали и центрифугировали. Супернатант переносили и фильтровали через мембрану (Pall Corporation, 96-луночный фильтровальный планшет AcroPrep, гидрофильная полипропиленовая мембрана 0,2 мкм). Десять мкл полученного раствора вводили в колонку C18 с обращенной фазой, а полученные пики регистрировали на SCIEX API 4000 ЖХ/МС/МС, оснащенном источником ионизации с турбоионным распылением.

[381] После болюсного внутривенного введения дозы 1,0 мг/кг рассчитывали или измеряли средний плазменный клиренс (CL), объем распределения (Vss), площадь под кривой (AUC) и период полувыведения ($t_{1/2}$). После однократного перорального приема в дозе 1,0 мг/кг измеряли или рассчитывали максимальную концентрацию в плазме (Cmax) и AUC∞. Пероральную биодоступность (%F) рассчитывали (%F=AUC(перорально)/AUC(внутривенно) x 100).

[382] В таблице F проиллюстрированы ФК параметры соединений у самцов крыс Спрег-Доули после внутривенного введения дозы соединений 1,0 мг/кг, где $AUC_{последняя}$ обозначает площадь под кривой зависимости концентрации от времени от часа 0 до последней измеримой концентрации, AUC_{∞} означает площадь под кривой зависимости концентрации от времени, экстраполированную до бесконечности, CL представляет собой кажущийся плазменный клиренс, V_{ss} представляет собой кажущийся объем распределения в стационарном состоянии, а $t_{1/2}$i представляет собой время до максимальной наблюдаемой концентрации.

Таблица F

ФК параметры	**Соединение 242**	**Компаратор Соединение B**
Доза (мг/кг)	1,0	1,0
$AUC_{последняя}$ (мин*мкмоль/л)	38,1	38,1

Нормализовано по дозе AUC_{∞} (мин*кг*мкмоль/л/мкмоль)	17,1	17,1
CL (мл/мин/кг)	58,7	58,5
V_{ss} (л/кг)	6,3	8,6
$t_{½}$ (мин)	94,2	133

[383] В таблице G проиллюстрированы ФК параметры соединений у самцов крыс Спрег-Доули после перорального приема соединений в дозе 1,0 мг/кг, где C_{max} представляет собой максимальную наблюдаемую концентрацию, t_{max} представляет собой время до достижения максимальной наблюдаемой концентрации, $AUC_{последняя}$ обозначает площадь под кривой «концентрация-время» от 0 часа до последней измеряемой концентрации, AUC_{∞} обозначает площадь под кривой «концентрация-время», экстраполированную до бесконечности, %F представляет собой процент биодоступности при пероральном приеме, а $t_{½}$ представляет собой время до максимальной наблюдаемой концентрации.

Таблица G

ФК параметры	**Соединение 242**	**Компаратор Соединение B**
Доза (мг/кг)	1,0	1,0
C_{max} (мкмоль/л)	0,13	0,01
t_{max} (мин)	5	120
$AUC_{последняя}$ (мин*мкмоль/л)	31,1	1,1
Нормализовано по дозе AUC_{∞} (мин*кг*мкмоль/л/мкмоль)	16,3	--
%F	95%	<5%
$t_{½}$ (мин)	119	--

[384] Как для исследований на мышах, так и для крыс концентрации образцов ниже предела количественного определения (BLQ) рассматривались как нулевые для фармакокинетических расчетов.

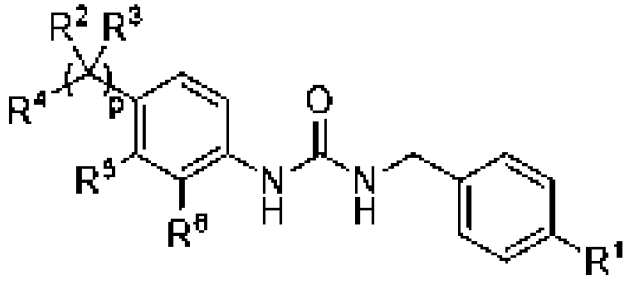
[385] Составные фармакокинетические параметры оценивали максимум по двум точкам отбора проб на мышь и по трем мышам на точку отбора проб, а для некомпартментного анализа данных концентрации-времени использовали опцию разреженных данных WinNonlin (программное обеспечение Phoenix WinNonLin, версия 64; Pharsight, Маунтин-Вью, Калифорния).

[386] Константу скорости элиминации (k) рассчитывали как абсолютное значение наклона линейной регрессии логарифма концентрации в зависимости от времени для последних трех точек данных профилей концентрация-время. Значения кажущегося периода полувыведения ($t_{½}$) рассчитывали как ln(2)/k. Площадь под кривой концентрация-время (AUC) оценивали с использованием метода линейных трапеций. Значения

$AUC_{последняя}$ рассчитывали от времени дозирования до последней измеряемой концентрации. Значения AUC_{∞} рассчитывали как сумму соответствующих $AUC_{последняя}$ и отношения последней обнаруживаемой концентрации к k. Плазменный клиренс (CL) рассчитывали по доза/AUC_{∞}. Объем распределения в стационарном состоянии (V_{ss}) рассчитывали по формуле MRT_{∞} X CL. Максимальную концентрацию (C_{max}) и время достижения C_{max} (t_{max}) регистрировали как наблюдаемые. Биодоступность рассчитывали $AUC_{\infty,перорально}/AUC_{\infty,внутривенно}$ x 100%, где AUC представляет собой нормализованное по дозе значение AUC.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II):



(II),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой галоген или метокси;

R^6 представляет собой водород или галоген; и

p равно 0 или 1, где

когда p равно 1,

R^2 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с Z^4 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

R^3 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^4 представляет собой

a) $Z^1NR^aC(O)$-,

b) $Z^2C(O)NR^b$-,

c) $Z^3(CR^cR^d)_mNR^e$-,

d) $Z^4S(O)_2(CH_2)_n$-,

e) $Z^5OC(O)$-,

f) $NR^fR^gC(O)$-,

g) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными или C_3-C_6 циклоалкильными заместителями,

h) 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенные одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^y, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -$C(O)OC_1$-C_6 алкила, -$C(O)C_1$-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными оксо, 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми или -C_1-C_6 алкильными заместителями, и C_3-C_6 циклоалкила,

i) $Z^6S(O)_2N(R^s)$-,

j) $Z^7N(R^t)S(O)_2$-, или

k) Z^8-O-$(CH_2)_q$-; где

каждый R^a и R^e независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^b представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с R^5 и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил, или R^c и R^d вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил;

R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)R^h, -NHC(O)OC_1-C_6 алкила, -NR^jR^k, -C(O)NR^mR^n, 3- 6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^h независимо представляет собой -C_1-C_6 алкил, -O-C_1-C_6 алкил или C_6-C_{12} арил, необязательно замещенные одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями;

каждый R^x независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -NR^oR^p, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^y независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)NR^qR^r, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^j, R^k, R^m, R^n, R^o, R^p, R^q и R^r независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^s представляет собой водород или -C_1-C_6 алкил;

R^t представляет собой водород или -C_1-C_6 алкил;

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2; и

q равно 0 или 1;

каждый Z^1 и Z^5 независимо представляет собой R^z;

каждый Z^2 и Z^3 независимо представляет собой водород или R^z;

Z^4 представляет собой водород или R^z или взят вместе с R^2 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

Z^6 выбран из группы, состоящей из 5-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, 5-6-членного гетероарила и C_1-C_6 алкила;

Z^7 представляет собой C_6-C_{12} арил;

Z^8 выбран из группы, состоящей из 5-6-членного гетероарила и C_3-C_6 циклоалкила, и

R^z выбран из группы, состоящей из:

a) C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -CN, C_3-C_6 циклоалкила, -NHC_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-10-членного гетероарила, причем каждый C_6-C_{12} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил и 5-10-членный гетероарил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

b) C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных 5- или 10-членным гетероарилом, причем 5- или 10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

c) C_1-C_6 алкокси;

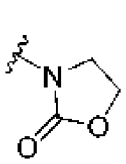
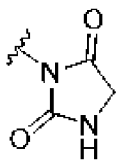
d) 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^w, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -$C(O)OC_1$-C_6 алкила, -$C(O)C_1$-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями; причем каждый R^w независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -$C(O)NR^uR^v$, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила; и при этом каждый R^u и R^v независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

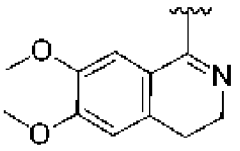
e) C_6-C_{12} арила; и

f) 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями; и

R^5 представляет собой водород, галоген или взят вместе с R^b и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца, при условии, что

(1) когда R^4 представляет собой $Z^1NR^aC(O)$-, Z^1 отличен от метила, незамещенного циклопропила, -$C(CH_3)_2CH_2OH$ и -CH_2-тиофурана;

(2) R^4 отличен от 4-метилпиперазинила, 4-фенилпиперазинила, 4-пиридилпиперазинила, 4-(фуранилметил)пиперазинила,  ,  и


; и

(3) соединение формулы (II) не представляет собой соединение таблицы 1X; и

когда p равно 0, R^4 представляет собой

l) 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил замещен одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями и необязательно дополнительно замещен одним или более оксо-заместителями,

m) 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно один аннулярный гетероатом, который представляет собой атом кислорода, причем 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 алкильными заместителями,

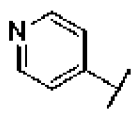
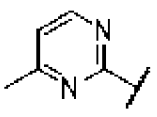
n) 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, замещенный одним или более независимо выбранными -$S(O)_2$-C_1-C_6алкильными заместителями и необязательно дополнительно замещенный одним или более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 алкильными заместителями,

o) 5-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащие ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом азота, а другой из которых представляет собой атом кислорода, причем 5-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо, -C_1-C_6 алкильными или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 алкильными) заместителями,

p) 6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащие ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом серы, а другой из которых представляет собой атом азота, причем 6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо, C_1-C_6 алкильными или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 алкильными) заместителями,

q) 5-членный гетероарил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом азота, а другой из которых представляет собой атом кислорода, причем 5-членный гетероарил замещен ровно одним метильным заместителем,

r) 5-членный гетероарил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 5-членный гетероарил замещен одним или более метильными заместителями,

s) 6-членный гетероарил, содержащий один или два аннулярных гетероатома и необязательно замещенный одним или более метильными заместителями, причем 6-членный гетероарил отличен от  или  ,

t) Z^9-$S(O)_2$-,

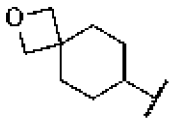
u) Z^{10}-$S(O)_2$-NH-,

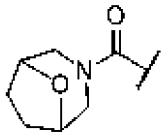
v) Z^{11}-C(O)-NH-,

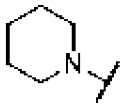
w) Z^{12}-CH_2-O-,

x) Z^{13}-O-,

y) Z^{14}-C(H)(C_1-C_6 алкил)-NH-C(O)-,

z)  или

aa)  , где

Z^9 выбран из группы, состоящей из циклопропила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^A, -NH(C_1-C_6 алкилом), -NH_2, замещенной одним или более независимо выбранными заместителями R^B, и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^C, при условии, что Z^9 отличен от  , незамещенного метила или незамещенного этила, где:

R^A представляет собой -C_1-C_6 $_{алкил}$ или -CN; и

R^B представляет собой (i) -C_1-C_6 $_{алкил}$-(5-10-членный гетероарил) или (ii) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_6-C_{12} арилами; и

R^C представляет собой 3-8-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

Z^{10} представляет собой C_1-C_6 $_{алкил}$, замещенный одним или более независимо выбранными C_6-C_{12} арильными заместителями;

Z^{11} выбран из группы, состоящей из C_3-C_{10} циклоалкила и C_1-C_6 алкила, замещенных одним или более независимо выбранными 3-10-членными гетероциклоалкильными или гетероциклоалкенильными заместителями при условии, что, когда Z^{11} представляет собой циклопропил, тогда R^1 отличен от метокси;

Z^{12} выбран из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, 5-10-членного гетероарила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, C_1-C_6 алкила, замещенного одним или более независимо выбранными 3-10-членными гетероциклоалкильными или гетероциклоалкенильными заместителями или 5-10-членными гетероарильными заместителями и -C(O)-(3-10-членным гетероциклоалкилом или гетероциклоалкенилом);

Z^{13} представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный одним или более независимо выбранными -C(O)-NH(C_1-C_6 алкильными) заместителями; и

Z^{14} представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями ; и

R^5 представляет собой водород.

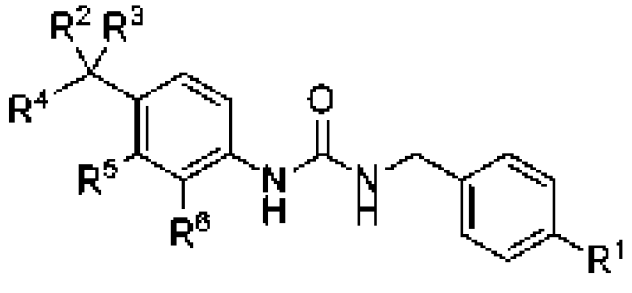
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой галоген.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой Cl или F.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой метокси.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где p равно 1.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (I-G):



(I-G),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой галоген или метокси;

R^2 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с Z^4 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

R^3 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^4 представляет собой

a) $Z^1NR^aC(O)$-,

b) $Z^2C(O)NR^b$-,

c) $Z^3(CR^cR^d)_mNR^e$-,

d) $Z^4S(O)_2(CH_2)_n$-,

e) $Z^5OC(O)$-,

f) $NR^fR^gC(O)$-,

g) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными или C_3-C_6 циклоалкильными заместителями,

h) 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенные одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^y, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -

$C(O)OC_1$-C_6 алкила, -$C(O)C_1$-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными оксо, 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми или -C_1-C_6 алкильными заместителями, и C_3-C_6 циклоалкила,

i) $Z^6S(O)_2N(R^s)$-,

j) $Z^7N(R^t)S(O)_2$-, или

k) Z^8-O-$(CH_2)_q$-; где

каждый R^a и R^e независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^b представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с R^5 и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил, или R^c и R^d вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил;

R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -$C(O)R^h$, -$NHC(O)OC_1$-C_6 алкила, -NR^jR^k, -$C(O)NR^mR^n$, 3- 6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^h независимо представляет собой -C_1-C_6 алкил, -O-C_1-C_6 алкил или C_6-C_{12} арил, необязательно замещенные одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями;

каждый R^x независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -NR^oR^p, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^y независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -$C(O)NR^qR^r$, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^j, R^k, R^m, R^n, R^o, R^p, R^q и R^r независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^s представляет собой водород или -C_1-C_6 алкил;

R^t представляет собой водород или -C_1-C_6 алкил;

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2;

q равно 0 или 1;

каждый Z^2 и Z^3 независимо представляет собой водород или R^z;

Z^4 представляет собой водород или R^z или взят вместе с R^2 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или

гетероциклоалкенильного кольца;

Z^6 выбран из группы, состоящей из 5-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, 5-6-членного гетероарила и C_1-C_6 алкила;

Z^7 представляет собой C_6-C_{12} арил;

Z^8 выбран из группы, состоящей из 5-6-членного гетероарила и C_3-C_6 циклоалкила, и

R^z выбран из группы, состоящей из:

a) C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -CN, C_3-C_6 циклоалкила, -NHC_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-10-членного гетероарила, причем каждый C_6-C_{12} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил и 5-10-членный гетероарил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

b) C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных 5- или 10-членным гетероарилом, причем 5- или 10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

c) C_1-C_6 алкокси;

d) 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^w, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -$C(O)OC_1$-C_6 алкила, -$C(O)C_1$-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями; причем каждый R^w независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -$C(O)NR^uR^v$, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила; и при этом каждый R^u и R^v независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

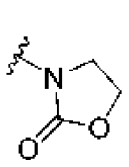
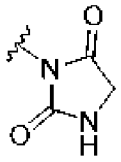
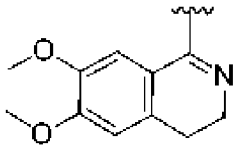
e) C_6-C_{12} арила; и

f) 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями,

R^5 представляет собой водород, галонен или взят вместе с R^b и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца; и

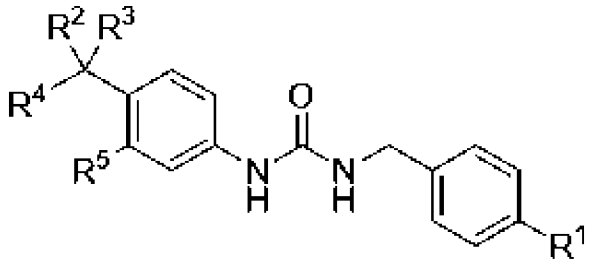
R^6 представляет собой водород или галоген, каждый Z^1 и Z^5 независимо представляет собой R^z, при условии что

(1) когда R^4 представляет собой $Z^1NR^aC(O)$-, Z^1 отличен от метила, незамещенного циклопропила, -$C(CH_3)_2CH_2OH$ и -CH_2-тиофурана;

(2) R^4 отличен от 4-метилпиперазинила, 4-фенилпиперазинила, 4-пиридилпиперазинила, 4-(фуранилметил)пиперазинила,  ,  и  ; и

(3) соединение формулы (I-G) не представляет собой соединение таблицы 1X.

7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (I):

 (I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой галоген или метокси; R^2 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с Z^4 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

R^3 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^4 представляет собой

a) $Z^1NR^aC(O)$-,

b) $Z^2C(O)NR^b$-,

c) $Z^3(CR^cR^d)_mNR^e$-,

d) $Z^4S(O)_2(CH_2)_n$-,

e) $Z^5OC(O)$-,

f) $NR^fR^gC(O)$-,

g) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями, или

h) 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^y, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -$C(O)OC_1$-C_6 алкила, -$C(O)C_1$-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно

замещенными одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями; где

каждый R^a и R^e независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил; R^b представляет собой водород или C_1-C_6 алкил или взят вместе с R^5 и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца; каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил, или R^c и R^d вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил; R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)R^h, -NHC(O)OC_1-C_6 алкила, -NR^jR^k, -C(O)NR^mR^n, 3- 6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила; каждый R^h независимо представляет собой -C_1-C_6 алкил, -O-C_1-C_6 алкил или C_6-C_{12} арил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями;

каждый R^x независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -NR^oR^p, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила; каждый R^y независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)NR^qR^r, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^j, R^k, R^m, R^n, R^o, R^p, R^q и R^r независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2;

R^5 представляет собой водород или взят вместе с R^b и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца;

каждый Z^1 и Z^5 независимо представляет собой R^z;

каждый Z^2 и Z^3 независимо представляет собой водород или R^z; Z^4 представляет собой водород или R^z или взят вместе с R^2 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца; и

R^z выбран из группы, состоящей из: a) C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -CN, C_3-C_6 циклоалкила, -NHC_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-10-членного гетероарила, причем C_6-C_{12} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил и 5-10-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси; b) C_3-C_6

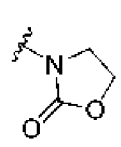
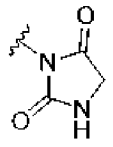
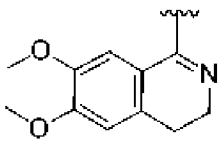
циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных 5- или 10-членным гетероарилом, причем 5- или 10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

c) C_1-C_6 алкокси; d) 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^w, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -C(O)OC_1-C_6 алкила, -C(O)C_1-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями; причем каждый R^w независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкокси, -$C(O)NR^uR^v$, C_6-C_{12} арила и 5-6-членного гетероарила; и при этом каждый R^u и R^v независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

e) C_6-C_{12} арила; и

f) 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями,

причем

(1) когда R^4 представляет собой $Z^1NR^aC(O)$-, Z^1 отличен от метила, незамещенного циклопропила, -$C(CH_3)_2CH_2OH$ и -CH_2-тиофурана; (2) R^4 отличен от 4-метилпиперазинила, 4-фенилпиперазинила, 4-пиридилпиперазинила, 4-(фуранилметил)пиперазинила  ,  и  ; и

(3) соединение формулы (I) не представляет собой соединение таблицы 1X или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Соединение по любому из вариантов осуществлениями изобретения 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой водород.

9. Соединение по любому одному из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил.

10. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород.

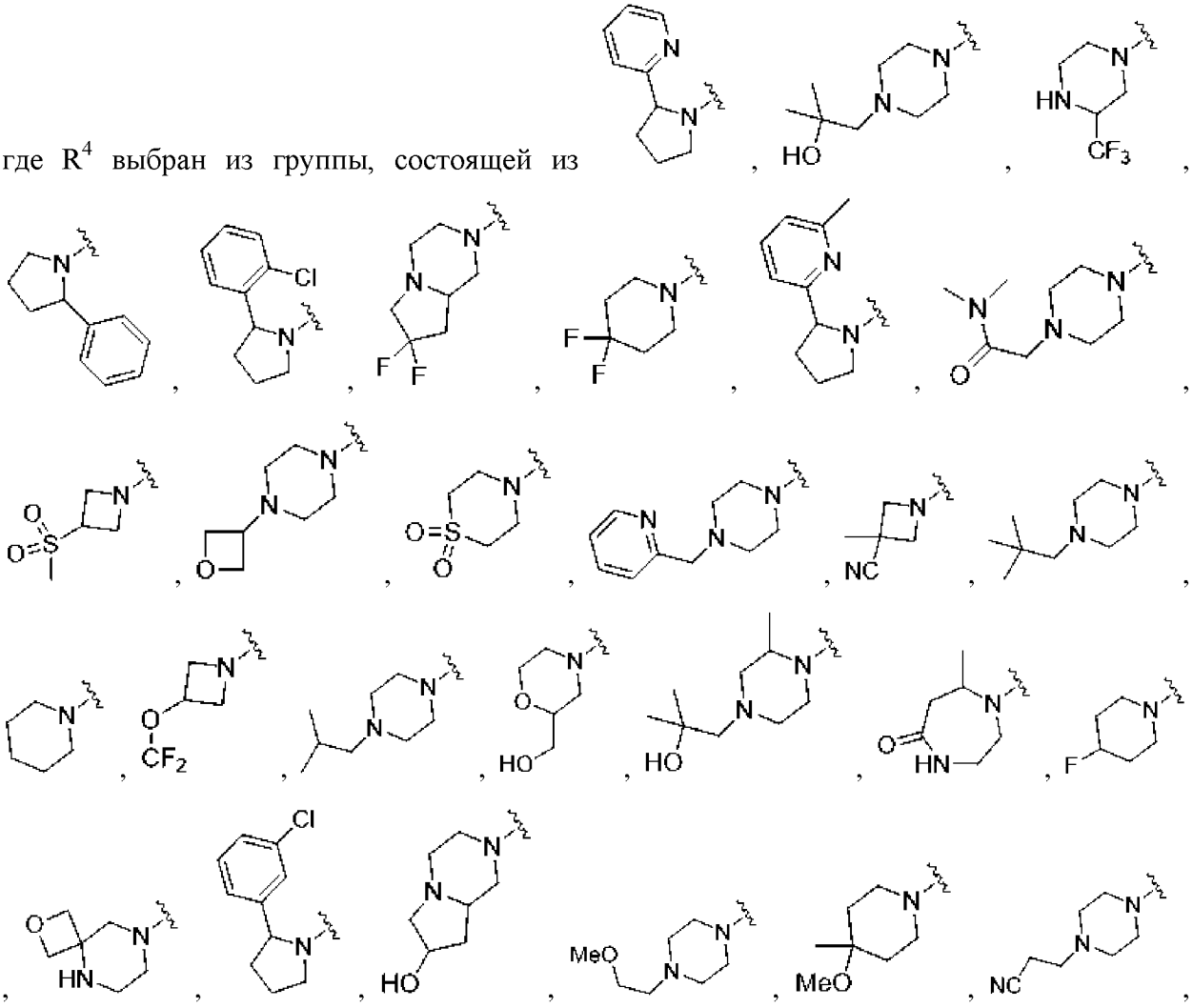
11. Соединение по любому одному из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил.

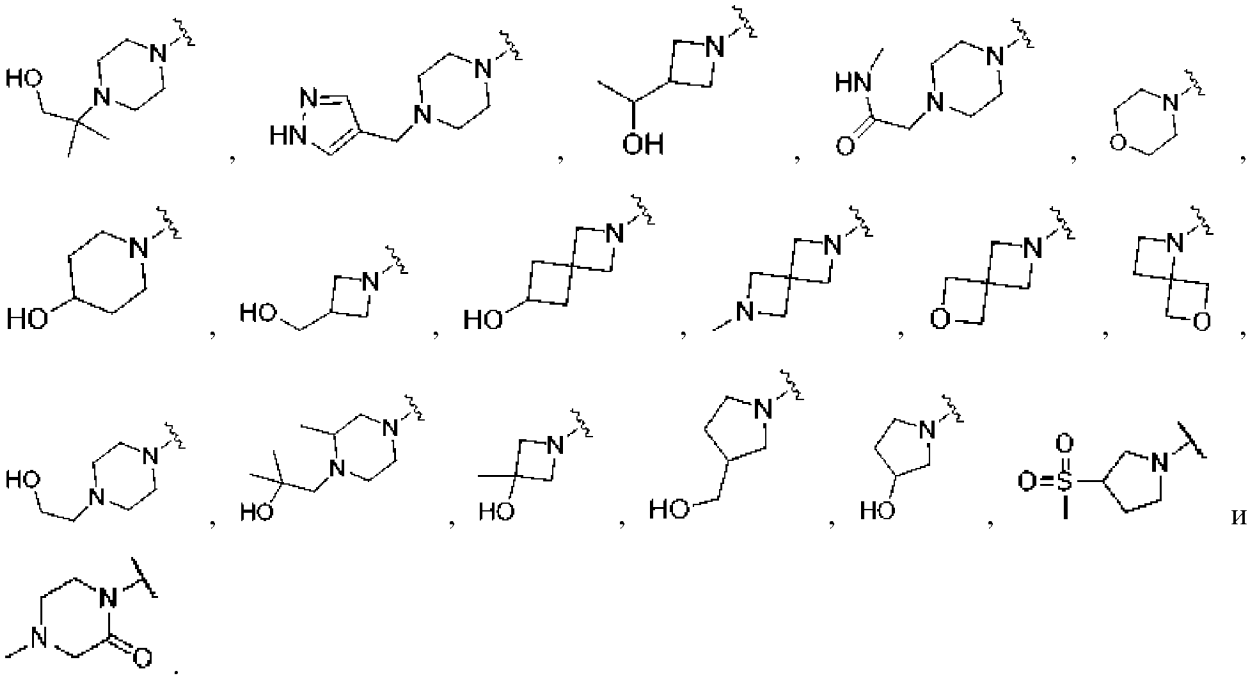
12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль,

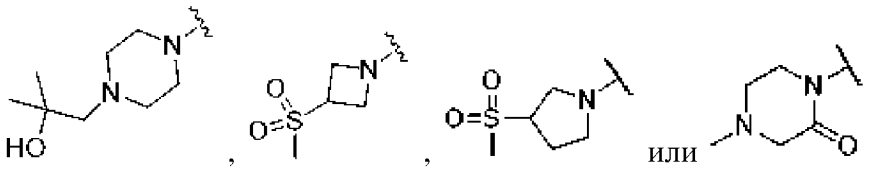
где R^4 представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OH, -CN, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^y, -C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, -C(O)OC_1-C_6 алкила, -C(O)C_1-C_6 алкила, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными галогеновыми заместителями, 3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенных одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями.

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными оксо, -$S(O)_2$-C_1-C_6 алкилами или -C_1-C_6 алкилами, необязательно замещенными -OH.

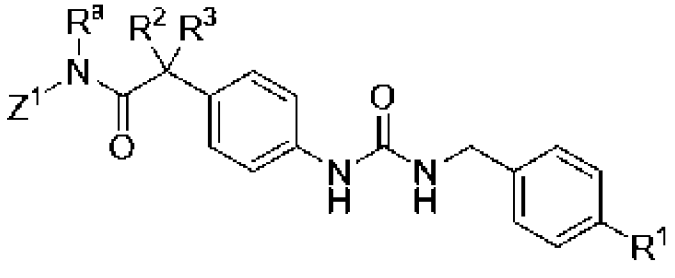
14. Соединение по любому из пп. 1-12, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, состоящей из





15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой  .

16. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (I-A):

 (I-A),

или его фармацевтически приемлемой соли;

17. Соединение по любому из пп. 1-11 и 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a представляет собой водород.

18. Соединение по любому из пп. 1-11 и 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a представляет собой C_1-C_6 алкил.

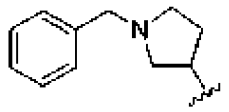
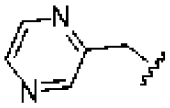
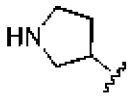
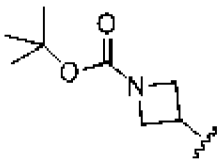
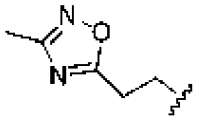
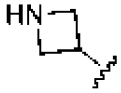
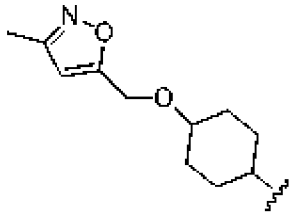
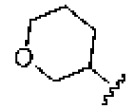
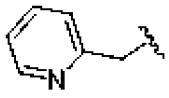
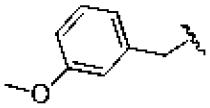
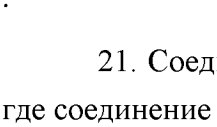
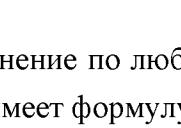
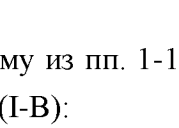
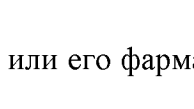
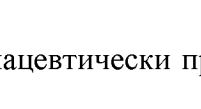
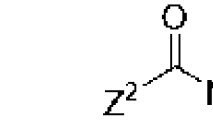
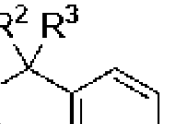
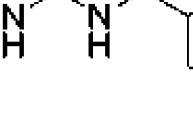
19. Соединение по любому из пп. 1-11 и 16-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^1 выбран из группы, состоящей из:

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, C_3-C_6 циклоалкила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-10-членного гетероарила, причем C_6-C_{12} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил и 5-10-членный гетероарил каждый независимо необязательно замещен одним или более

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенных 5- или 10-членным гетероарилом, причем 5- или 10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен C_1-C_6 алкилом; и

3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -C_1-C_6 алкила и -C(O)OC_1-C_6 алкила, причем -C_1-C_6 алкил необязательно замещен C_6-C_{12} арилом.

20. Соединение по любому из пп. 1-11 и 16-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^1 выбран из группы, состоящей из этила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , ,  ,  , , , , , , , , , и .

21. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (I-B):

(I-B),

или его фармацевтически приемлемой соли;

22. Соединение по любому из пп. 1-11 и 21 или его фармацевтически приемлемая

соль, где R^b представляет собой водород.

23. Соединение по любому из пп. 1-11 и 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^b представляет собой C_1-C_6 алкил.

24. Соединение по любому из пп. 1-11 и 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^b взят вместе с R^5 и промежуточными атомами с образованием 5-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца.

25. Соединение по любому из пп. 1-11 и 21-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 представляет собой водород.

26. Соединение по любому из пп. 1-11 и 21-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 выбран из группы, состоящей из

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_3-C_6 циклоалкила и 5-10-членного гетероарила;

C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

C_1-C_6 алкокси.

3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями;

C_6-C_{12} арила; и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями.

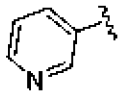
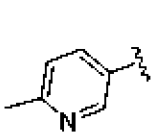
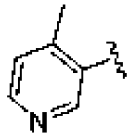
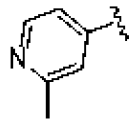
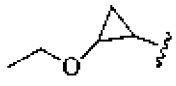
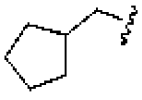
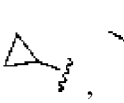
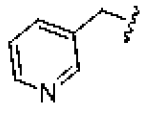
27. Соединение по любому из пп. 1-11, 21-24 и 26 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями.

28. Соединение по любому из пп. 1-11, 21-24, 26 и 27 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 представляет собой пиридильную группу, необязательно замещенную одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями.

29. Соединение по любому из пп. 1-11, 21-24 и 26 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одни или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями.

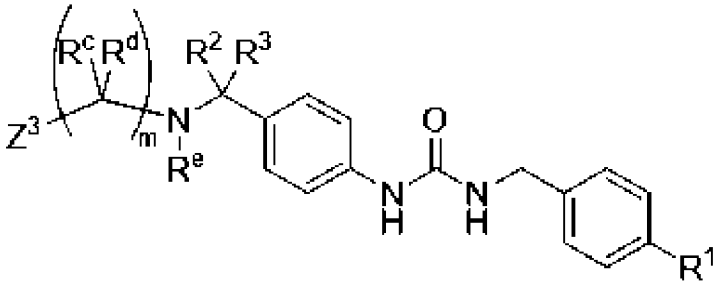
30. Соединение по любому из пп. 1-11, 21-24, 26 и 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 представляет собой азетидинильную группу, необязательно замещенную одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями, или тетрагидрофуранильную группу необязательно замещенную одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями.

31. Соединение по любому из пп. 1-11, 21-24 и 26 или его фармацевтически

приемлемая соль, где Z^2 выбран из группы, состоящей из этила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  .

32. Соединение по любому из пп. 1-11, 21-24, 26 и 31 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 представляет собой  ,  или  .

33. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (I-C):


(I-C),

или его фармацевтически приемлемой соли;

34. Соединение по любому из пп. 1-11 и 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равно 1.

35. Соединение по любому из пп. 1-11 и 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равно 0.

36. Соединение по любому из пп. 1-11 и 33-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c представляет собой водород.

37. Соединение по любому из пп. 1-11 и 33-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c представляет собой C_1-C_6 алкил.

38. Соединение по любому из пп. 1-11 и 33-36 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^d представляет собой водород.

39. Соединение по любому из пп. 1-11 и 33-36 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^d представляет собой C_1-C_6 алкил.

40. Соединение по любому из пп. 1-11 и 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c и R^d вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6

циклоалкил.

41. Соединение по любому из пп. 1-11 и 33-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^e представляет собой водород.

42. Соединение по любому из пп. 1-11 и 33-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^e представляет собой C_1-C_6 алкил.

43. Соединение по любому из пп. 1-11 и 33-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^3 представляет собой водород.

44. Соединение по любому из пп. 1-11 и 33-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^3 выбран из группы, состоящей из

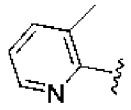
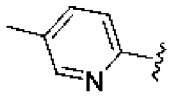
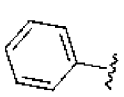
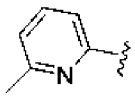
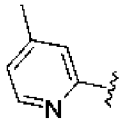
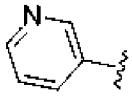
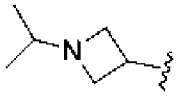
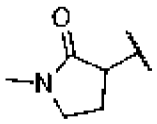
C_3-C_6 циклоалкила;

3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного -C_1-C_6 алкилом;

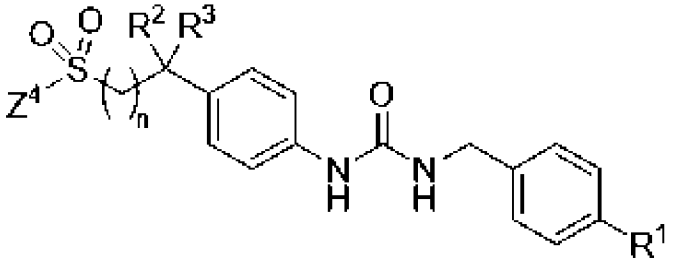
C_6-C_{12} арила; и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями.

45. Соединение по любому из пп. 1-11, 33-42 и 44 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^3 представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный -C_1-C_6 алкилом или оксо.

46. Соединение по любому из пп. 1-11, 33-42, 44 и 45 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^3 выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

47. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (I-D):

 (I-D),

или его фармацевтически приемлемой соли;

48. Соединение по любому из пп. 1-11 и 47 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0.

49. Соединение по любому из пп. 1-11 и 47 или его фармацевтически приемлемая

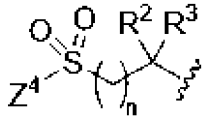
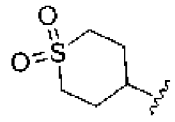
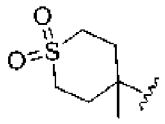
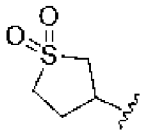
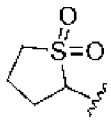
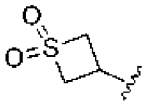
соль, где n равно 1.

50. Соединение по любому из пп. 1-11 и 47 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 2.

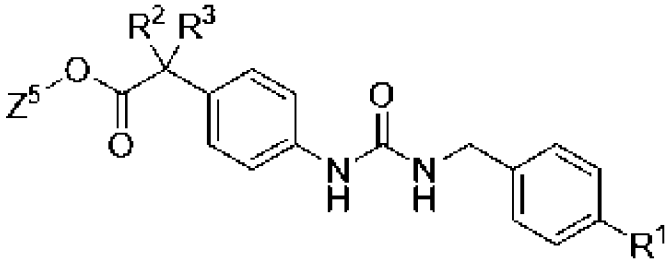
51. Соединение по любому из пп. 1-11 и 47-50 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^4 представляет собой водород или R^z.

52. Соединение по любому из пп. 1-11 и 47-50 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^4 представляет собой C_1-C_6 алкил.

53. Соединение по любому из пп. 1-11 и 47-50 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^4 взят вместе с R^2 и промежуточными атомами с образованием 4-6-членного гетероциклоалкильного или гетероциклоалкенильного кольца.

54. Соединение по любому из пп. 1-11, 47-50 и 53 или его фармацевтически приемлемая соль, где  выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  и  .

55. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (I-E):

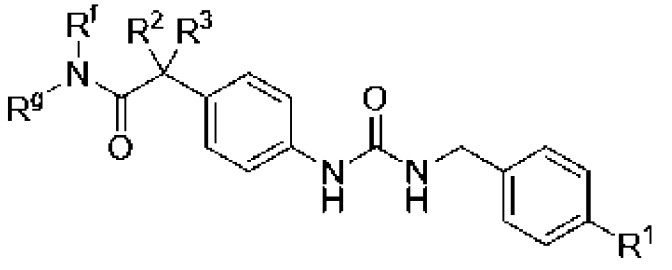
 (I-E),

или его фармацевтически приемлемой соли;

56. Соединение по любому из пп. 1-11 и 55 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^5 представляет собой C_1-C_6 алкил.

57. Соединение по любому из пп. 1-11, 55 и 56 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^5 представляет собой этил.

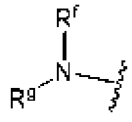
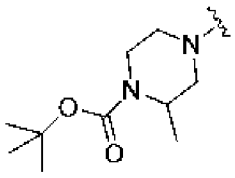
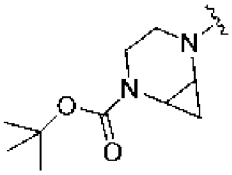
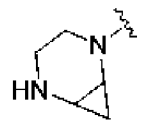
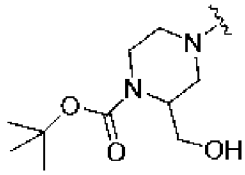
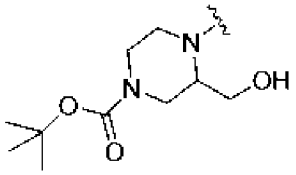
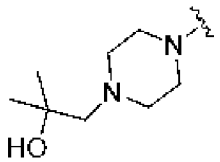
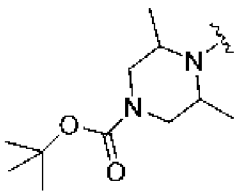
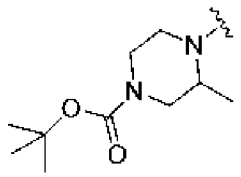
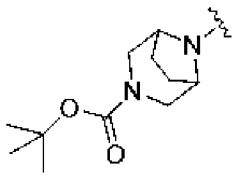
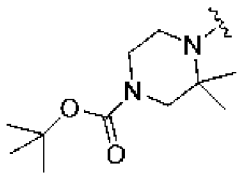
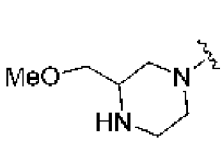
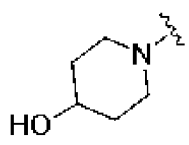
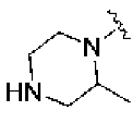
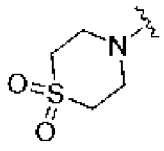
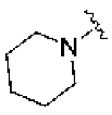
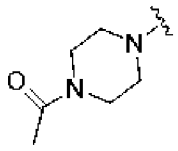
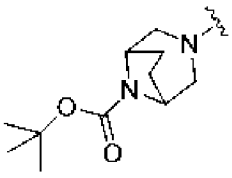
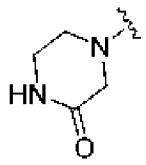
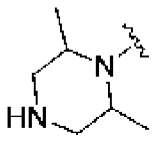
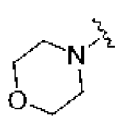
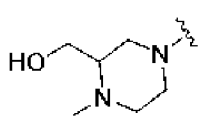
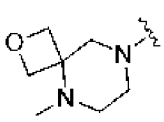
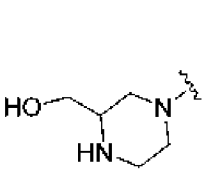
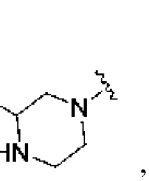
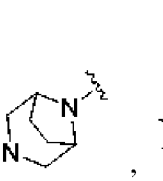
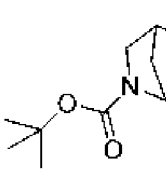
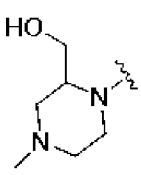
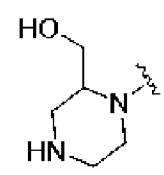
58. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (I-F):

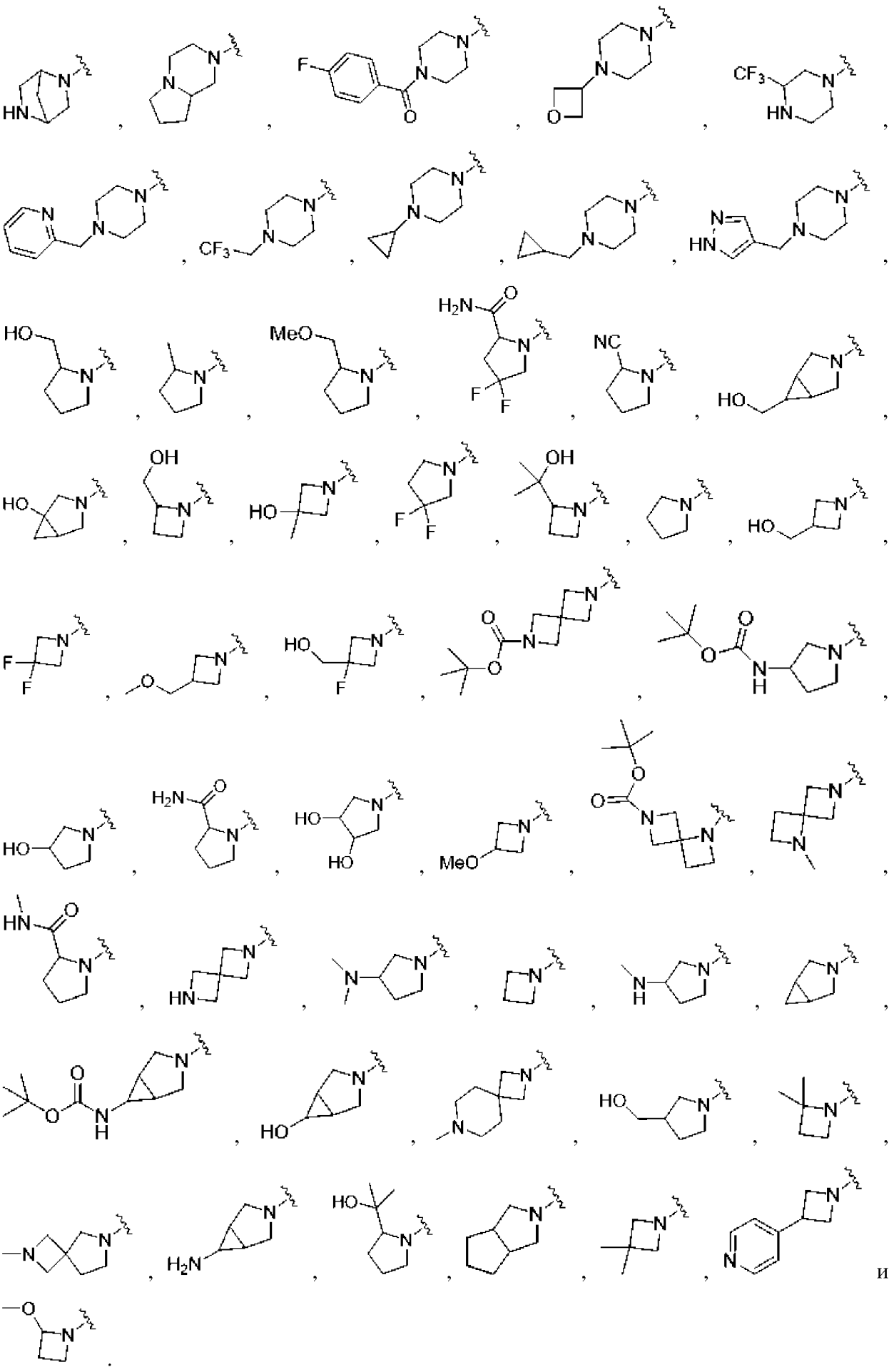
 (I-F),

или его фармацевтически приемлемой соли;

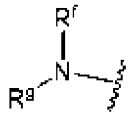
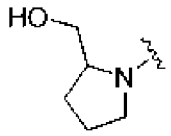
59. Соединение по любому из пп. 1-11 и 58 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^f и R^g вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенные одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, оксо, -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^x, -C_3-C_6 циклоалкила, -C_1-C_6 алкокси, -C(O)R^h, -NHC(O)OC_1-C_6 алкила, -NR^jR^k, -C(O)NR^mR^n, 3- 6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила.

60. Соединение по любому из пп. 1-11, 58 и 59 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^f и R^g вместе с азотом, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, необязательно замещенный -C_1-C_6 алкил, причем -C_1-C_6 алкил необязательно замещен -OH.

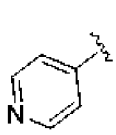
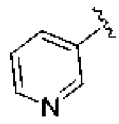
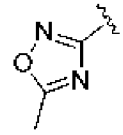
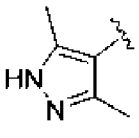
61. Соединение по любому из пп. 1-11 и 58-60 или его фармацевтически приемлемая соль, где  выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , .



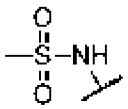
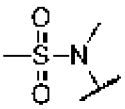
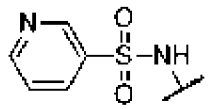
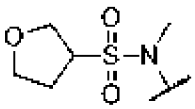
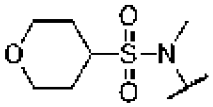
и

62. Соединение по любому из пп. 1-11 и 58-61 или его фармацевтически приемлемая соль, где  представляет собой  .

63. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями.

64. Соединение по любому из пп. 1-11 и 63 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, состоящей из  ,  ,  и  .

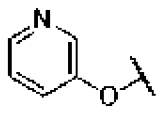
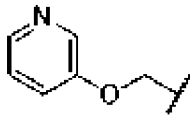
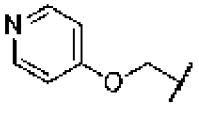
65. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $Z^6S(O)_2N(R^s)$-.

66. Соединение по любому из пп. 1-11 и 65 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой  ,  ,  ,  или  .

67. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $Z^7N(R^t)S(O)_2$-.

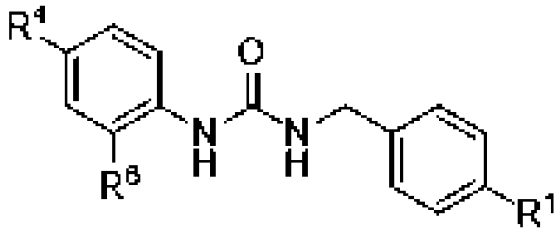
68. Соединение по любому из пп. 1-11 и 67 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой -$S(O)_2$-NH-фенил.

69. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой Z^8-O-$(CH_2)_q$-.

70. Соединение по любому из пп. 1-11 и 69 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой  ,  ,  или  .

71. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где p равно 0.

72. Соединение по любому из пп. 1-4 и 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (II-A):


(II-A),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой галоген или метокси;

R^4 представляет собой

l) 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил замещен одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями и необязательно дополнительно замещен одним или более оксо-заместителями,

m) 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно один аннулярный гетероатом, который представляет собой атом кислорода, причем 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 алкильными заместителями,

n) 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, замещенный одним или более независимо выбранными -$S(O)_2$-C_1-C_6алкильными заместителями и необязательно дополнительно замещенный одним или более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 алкильными заместителями,

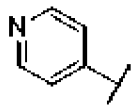
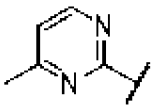
o) 5-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом азота, а другой из которых представляет собой атом кислорода, причем 5-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо, -C_1-C_6 алкильными или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 алкильными) заместителями,

p) 6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом серы, а другой из которых представляет собой атом азота, причем 6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо, C_1-C_6 алкильными или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 алкильными) заместителями,

q) 5-членный гетероарил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом азота, а другой из которых представляет собой атом кислорода, причем 5-членный гетероарил замещен ровно одним метильным заместителем,

r) 5-членный гетероарил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 5-членный гетероарил замещен одним или более метильными заместителями,

s) 6-членный гетероарил, содержащий один или два аннулярных гетероатома и необязательно замещенный одним или более метильными заместителями, причем 6-

членный гетероарил отличен от  или  ,

t) Z^9-$S(O)_2$-,

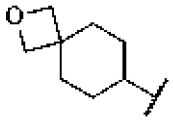
u) Z^{10}-$S(O)_2$-NH-,

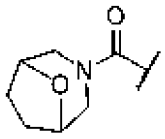
v) Z^{11}-C(O)-NH-,

w) Z^{12}-CH_2-O-,

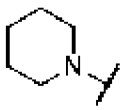
x) Z^{13}-O-,

y) Z^{14}-C(H)(C_1-C_6 алкил)-NH-C(O)-,

z)  или

aa)  , где

Z^9 выбран из группы, состоящей из циклопропила, C_6-C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^A, -NH(C_1-C_6 $_{алкилом}$), -NH_2, замещенной одним или более независимо выбранными заместителями R^B, и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или более независимо выбранными заместителями R^C,

при условии, что Z^9 отличен от  , незамещенного метила или незамещенного этила, где:

R^A представляет собой -C_1-C_6 $_{алкил}$ или -CN; и

R^B представляет собой (i) -C_1-C_6 $_{алкил}$-(5-10-членный гетероарил) или (ii) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_6-C_{12} арилами; и

R^C представляет собой 3-8-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

Z^{10} представляет собой C_1-C_6 $_{алкил}$, замещенный одним или более независимо выбранными C_6-C_{12} арильными заместителями;

Z^{11} выбран из группы, состоящей из C_3-C_{10} циклоалкила и C_1-C_6 алкила, замещенных одним или более независимо выбранными 3-10-членными гетероциклоалкильными или гетероциклоалкенильными заместителями при условии, что, когда Z^{11} представляет собой циклопропил, тогда R^1 отличен от метокси;

Z^{12} выбран из группы, состоящей из C_6-C_{12} арила, 5-10-членного гетероарила, 3-10-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, C_1-C_6 алкила, замещенного одним или более независимо выбранными 3-10-членными гетероциклоалкильными или гетероциклоалкенильными заместителями или 5-10-членными гетероарильными

заместителями и -C(O)-(3-10-членным гетероциклоалкилом или гетероциклоалкенилом);

Z^{13} представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный одним или более независимо выбранными -C(O)-NH(C_1-C_6 алкильными) заместителями; и

Z^{14} представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C_1-C_6 алкильными заместителями ; и

R^6 представляет собой водород или галоген.

73. Соединение по любому из пп. 1-4, 71 и 72 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, состоящей из:

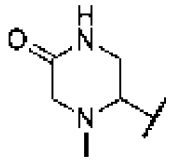
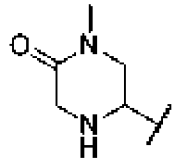
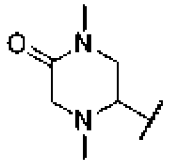
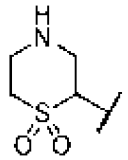
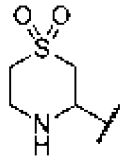
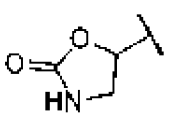
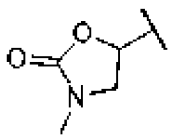
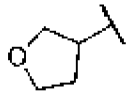
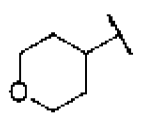
3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, содержащего ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил замещен одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями и необязательно дополнительно замещен одним или более оксо-заместителями,

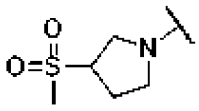
3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, содержащего ровно один аннулярный гетероатом, который представляет собой атом кислорода, причем 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 алкильными заместителями,

3-6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, замещенного одним или более независимо выбранными -$S(O)_2$-C_1-C_6алкильными заместителями, и необязательно дополнительно замещенного одним или более независимо выбранными оксо- или -C_1-C_6 алкильными заместителями,

5-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, содержащего ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом азота, а другой из которых представляет собой атом кислорода, причем 5-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо, C_1-C_6 $_{\text{алкильными}}$ или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 алкильными) заместителями, и

6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, содержащего ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом серы, а другой из которых представляет собой атом азота, причем 6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо, C_1-C_6 алкильными или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 алкильными) заместителями.

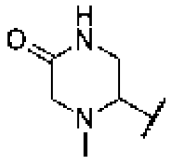
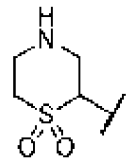
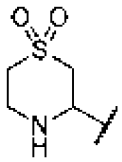
74. Соединение по любому из пп. 1-4 и 71-73 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и



75. Соединение по любому из пп. 1-4 и 71-73 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 3-6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил замещен одним или более независимо выбранными -C_1-C_6 алкильными заместителями и необязательно дополнительно замещен одним или более оксо-заместителями, или

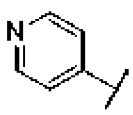
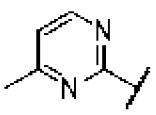
6-членного гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила, содержащего ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом серы, а другой из которых представляет собой атом азота, причем 6-членный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или более независимо выбранными оксо, C_1-C_6 алкильными или -$S(O)_2$-(C_1-C_6 алкильными) заместителями.

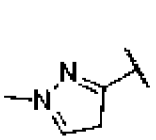
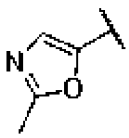
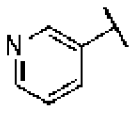
76. Соединение по любому из пп. 1-4, 71-73 и 75 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой  ,  или  .

77. Соединение по любому из пп. 1-4 и 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, состоящей из:

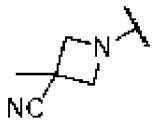
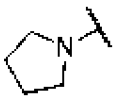
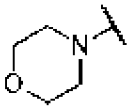
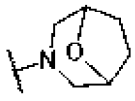
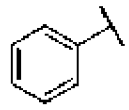
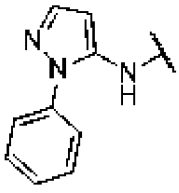
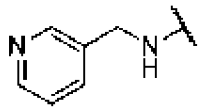
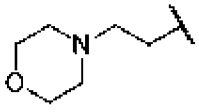
5-членного гетероарила, содержащего ровно два аннулярных гетероатома, один из которых представляет собой атом азота, а другой из которых представляет собой атом кислорода, причем 5-членный гетероарил замещен ровно одним метильным заместителем,

5-членного гетероарила, содержащего ровно два аннулярных гетероатома, оба из которых представляют собой атомы азота, причем 5-членный гетероарил замещен одним или более метильными заместителями, и

6-членного гетероарила, содержащего один или два аннулярных гетероатома и необязательно замещенного одним или более метильными заместителями, причем 6-членный гетероарил отличен от  или  .

78. Соединение по любому из пп. 1-4, 71 и 77 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, состоящей из  ,  и  .

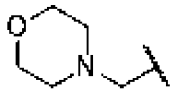
79. Соединение по любому из пп. 1-4 и 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой Z^9-$S(O)_2$-.

80. Соединение по любому из пп. 1-4, 71 и 79 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^9 выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

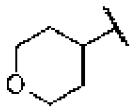
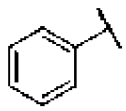
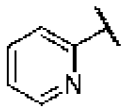
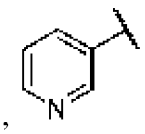
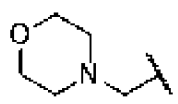
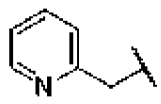
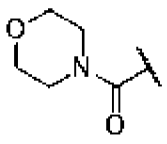
81. Соединение по любому из пп. 1-4 и 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой Z^{10}-$S(O)_2$-NH-.

82. Соединение по любому из пп. 1-4, 71 и 81 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^{10} представляет собой  .

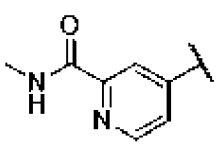
83. Соединение по любому из пп. 1-4 и 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой Z^{11}-C(O)-NH-.

84. Соединение по любому из пп. 1-4, 71 и 83 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^{11} представляет собой  или  .

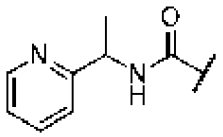
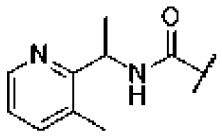
85. Соединение по любому из пп. 1-4 и 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой Z^{12}-CH_2-O-.

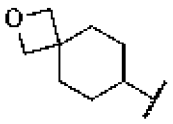
86. Соединение по любому из пп. 1-4, 71 и 85 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^{12} выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

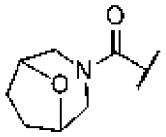
87. Соединение по любому из пп. 1-4 и 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой Z^{13}-O-.

88. Соединение по любому из пп. 1-4, 71 и 87 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^{13} представляет собой  .

89. Соединение по любому из пп. 1-4 и 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой Z^{14}-C(H)(C_1-C_6 алкил)-NH-C(O)-.

90. Соединение по любому из пп. 1-4, 71 и 89 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой  или  .

91. Соединение по любому из пп. 1-4 и 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой  .

92. Соединение по любому из пп. 1-4 и 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой  .

93. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений Таблицы 1, или их фармацевтически приемлемых солей.

94. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из пп. 1-93 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

95. Способ лечения заболевания или патологического состояния, опосредованных NAMPT активностью у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-93 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 94.

96. Способ по п. 95, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, гиперпролиферативного заболевания или патологического состояния, воспалительного заболевания или патологического состояния, нарушения обмена веществ, заболевания или патологического состояния сердца, повреждения тканей, вызванного химиотерапией, заболевания почек, нарушения обмена веществ, неврологического заболевания или травмы, нейродегенеративного расстройства или заболевания, заболеваний, вызванных нарушением функции стволовых клеток, заболеваний, вызванных повреждением ДНК, первичных митохондриальных нарушений, или мышечного заболевания, или нарушения атрофии мышц.

97. Способ по п. 95, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из ожирения, атеросклероза, резистентности к инсулину, диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера, болезни Гентингтона, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, депрессии, синдрома Дауна, неонатального повреждения нервов, старения, дегенерации аксонов, синдрома запястного канала, синдрома Гийена-Барре, повреждения нервов, полиомиелита (полиомиелита) и повреждения спинного мозга.

По доверенности