

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 034227

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.20

(21) Номер заявки
201891143

(22) Дата подачи заявки
2016.12.08

(51) Int. Cl. C07D 211/76 (2006.01)
A61K 31/45 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(54) ПИПЕРИДИНОВЫЕ АГОНИСТЫ ФОРМИЛПЕПТИДНОГО РЕЦЕПТОРА 2 И
ФОРМИЛПЕПТИДНОГО РЕЦЕПТОРА 1

(31) 62/265,885

(32) 2015.12.10

(33) US

(43) 2018.11.30

(86) PCT/US2016/065504

(87) WO 2017/100390 2017.06.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

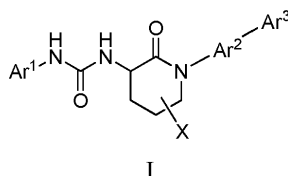
(56) WO-A2-2006063113
WO-A2-02060859

PARKESH R. ET AL.: "Design of a Bioactive Small Molecule That Targets the Myotonic Dystrophy Type 1 RNA via an RNA Motif-Ligand Database and Chemical Similarity Searching", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 134, no. 10, 14 March 2012 (2012-03-14), pages 4731-4742, XP055044494, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja210088v, page 4732; compound H9

(72) Изобретатель:
Вуртц Николас Р. (US), Шируде
Правин Судхакер (IN)

(74) Представитель:
Угрюмов В.М., Лыу Т.Н., Гизатуллина
Е.М., Карпенко О.Ю., Строкова О.В.,
Глухарёва А.О. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям согласно формуле I, которые представляют собой агонисты формилпептидного рецептора 2 (FPR2) и/или агонисты формилпептидного рецептора 1 (FPR1). Изобретение также относится к композициям и способам применения соединений, например, для лечения атеросклероза, сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и связанных с ними заболеваний.



B1

034227

034227

B1

Ссылка на родственную заявку

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № USSN 62/265885, поданной 10 декабря 2015 г., полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники изобретения

Изобретение относится к новым пиперидиновым соединениям, которые представляют собой агонисты формилпептидного рецептора 2 (FPR2) и/или агонисты формилпептидного рецептора 1 (FPR1), содержащим их композициям и способам их применения, например, для лечения атеросклероза, сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и связанных с ними заболеваний.

Формилпептидный рецептор 2 (FPR2) принадлежит к небольшой группе семиспиральных трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белком, которые экспрессируются, главным образом, фагоцитарными лейкоцитами млекопитающих и, как известно, играют важную роль в защитных функциях организма и воспалении. FPR2 характеризуется существенной гомологией последовательностей по отношению к FPR1 и FPR3. Обобщенно, указанные рецепторы связывают ряд структурно различных агонистов, включая в себя N-формил-пептиды и не формил-пептиды, которые действуют как хемоаттрактанты и активируют фагоциты. Эндогенный пептид аннексин A1 и его N-концевые фрагменты также связывают FPR1 и FPR2 человека. Важно, что эйкозаноид липоксин A₄, который принадлежит к классу небольших медиаторов, способствующих разрешению воспаления (SPM), был идентифицирован как специфический агонист для FPR2 (Ye R.D., et al., *Pharmacol. Rev.*, 2009, 61, 119-61).

Способствующие разрешению воспаления лиганды эндогенного FPR2, такие как липоксин A₄ и аннексин A1, связываются с рецептором, запуская широкий спектр цитоплазматических каскадов, таких как связывание с Gi, мобилизация Ca²⁺ и рекрутинг β-аррестина. Активация FPR2 липоксином A₄ модифицирует эффекты пептидных агонистов, таких как сывороточный амилоид A (SAA), и характеризуется альтернативными эффектами на пути фосфорилирования в зависимости от типа клетки. Липоксины регулируют компоненты как системы врожденного иммунитета, так и системы приобретенного иммунитета, включая в себя нейтрофилы, макрофаги, T- и B-клетки. В нейтрофилах липоксины модулируют движение, цитотоксичность и продолжительность жизни. В макрофагах липоксины предотвращают апоптоз и усиливают эффероцитоз. В большинстве воспалительных клеток липоксины также отрицательно регулируют экспрессию некоторых провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1β и IL-8, а также положительно регулируют экспрессию противовоспалительного цитокина IL-10 (Chandrasekharan J.A., Sharma-Walia N., *J. Inflamm. Res.*, 2015, 8, 181-92). Основные эффекты липоксина на нейтрофилы и макрофаги представляют собой окончание воспаления и инициацию разрешения воспаления. Последнее, в первую очередь, отвечает за усиление антифибротического заживления ран и возвращение поврежденной ткани к гомеостазу (Romano M. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 2015, 5, 49-63).

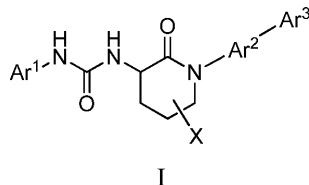
Хроническое воспаление является частью пути патогенеза многих заболеваний человека, и стимуляция путей разрешения с помощью агонистов FPR2 обладает как защитными, так и репаративными эффектами. Ишемически-реперфузионное (I/R) повреждение представляет собой общий признак некоторых заболеваний, ассоциированных с высокой заболеваемостью и смертностью, таких как инфаркт миокарда и инсульт. Непродуктивное заживление ран, связанное с гибелью кардиомиоцитов и патологическим ремоделированием, вызванным ишемически-реперфузионным повреждением, приводит к образованию рубцов, фиброзу и прогрессирующей потере сердечной функции. Предложено модулирование FPR2 для усиления заживления раны после травмы миокарда и уменьшения неблагоприятного ремоделирования миокарда (Kain V. et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2015, 84, 24-35). Кроме того, способствующие разрешению воспаления агонисты FPR2 в центральной нервной системе могут являться применимыми терапевтическими средствами для лечения разнообразных клинических состояний ишемии/реперфузии (I/R), включая в себя инсульт головного мозга (Gavins F.N., *Trends Pharmacol. Sci.*, 2010, 31, 266-76) и вызванное I/R повреждение спинного мозга (Liu Z.Q. et al., *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, 8, 12826-33).

В дополнение к положительным эффектам нацеленного воздействия на рецептор FPR2 с помощью новых способствующих разрешению воспаления агонистов для лечения вызванного I/R повреждения, терапевтическую применимость указанных лигандов также можно применить по отношению к другим заболеваниям. Было обнаружено, что в сердечно-сосудистой системе как рецептор FPR2, так и его способствующие разрешению воспаления агонисты отвечают за стабилизацию атерогенной бляшки и заживление (Petri M.H. et al., *Cardiovasc. Res.*, 2015, 105, 65-74; и Fredman G. et al., *Sci. Trans. Med.*, 2015, 7(275); 275ra20). Кроме того, было показано, что агонисты FPR2 являются эффективными в доклинических моделях хронических воспалительных заболеваний человека, включая в себя следующее: инфекционные заболевания, псориаз, дерматит, воспаление глаза, сепсис, боль, метаболические заболевания/диабет, злокачественная опухоль, ХОБЛ, бронхиальная астма и аллергические заболевания, кистозный фиброз, острое повреждение легких и фиброз, ревматоидный артрит и другие заболевания суставов, болезнь Альцгеймера, фиброз почки и трансплантация органа (Romano M. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 2015, 5, 49-63, Perrett M. et al., *Trends in Pharm. Sci.*, 2015, 36, 737-755).

Раскрытие изобретения

Согласно изобретению предусмотрены соединения согласно формуле I, которые представляют собой агонисты формилпептидного рецептора 2 (FPR2) и/или агонисты формилпептидного рецептора 1 (FPR1), содержащие их композиции и способы их применения, например, в лечении атеросклероза, сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и связанных с ними заболеваний.

Один аспект изобретения представляет собой соединение согласно формуле I



где Ar^1 представляет собой фенил, пиридинил, пиридазинил, изоксазолил или бензодиоксил и является замещенным 1-2 заместителями, выбранными из циано, галогена, C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио и SO_2R^6 ;

Ar^2 представляет собой фенил или пиридинил, и является замещенным 0-1 заместителем, выбранным из циано и галогена;

Ar^3 представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиридинонил, тиенил, пиразолил, изоксазолил, бензодиоксил и является замещенным 0-3 заместителями, выбранными из циано, галогена, C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, гидрокси C_{1-6} алкила, $(NR^1R^2)C_{1-6}$ алкила, $(CO_2R^3)C_{1-6}$ алкила, $(CONR^4R^5)C_{1-6}$ алкила, $(SO_2R^6)C_{1-6}$ алкила, гидрокси C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси, NR^1R^2 , CO_2R^3 , $CONR^4R^5$, SO_2R^6 , оксо;

R^1 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилсульфонил или галоген C_{1-6} алкилсульфонил;

R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

или NR^1R^2 , взятые вместе, образуют морфолинил; и

R^3 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или (R^7R^8N) алкил;

R^5 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

или NR^4R^5 , взятые вместе, образуют морфолинил;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил или R^7R^8N ;

R^7 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^8 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

или NR^7R^8 , взятые вместе, образуют морфолинил; и

X представляет собой водород;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой соединение согласно формуле I, где

Ar^1 представляет собой фенил, пиридинил, пиридазинил, изоксазолил, или бензодиоксил и является замещенным 1-2 заместителями, выбранными из циано, галогена, C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио и SO_2R^6 ;

Ar^2 представляет собой фенил или пиридинил, замещенный 0-1 заместителем, выбранными из следующего: циано и галогена;

Ar^3 представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиридинонил, тиенил, пиразолил, изоксазолил, или бензодиоксил и является замещенным 0-3 заместителями, выбранными из следующего: циано, галоген, C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, гидрокси C_{1-6} алкила, $(NR^1R^2)C_{1-6}$ алкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси, NR^1R^2 , CO_2R^3 , $CONR^4R^5$ и SO_2R^6 ;

R^1 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилсульфонил или галоген C_{1-6} алкилсульфонил;

R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

или NR^1R^2 , взятые вместе, образуют морфолинил;

R^3 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или $(R^7R^8N) C_{1-6}$ алкил;

R^5 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

или NR^4R^5 , взятые вместе, образуют морфолинил;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил или R^7R^8N ;

R^7 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^8 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

или NR^7R^8 , взятые вместе, образуют морфолинил; и

X представляет собой водород;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение согласно формуле I, где Ar^1 представляет собой фенил, пиридинил, пиридазинил или бензодиоксил и является замещенным 1-2 заместителями, выбранными из следующего: циано, галоген, C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} ал-

кокси и C_{1-6} алкилтио; Ar^2 представляет собой фенил или пиридинил и является замещенным 0-1 заместителем, выбранным из: циано и галогена; Ar^3 представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиридинонил, тиенил, пиразолил, изоксазолил, бензодиоксоил и является замещенным 0-3 заместителями, выбранными из циано, галогена, C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, гидрокси C_{1-6} алкила, $(NR^1R^2)C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси, NR^1R^2 , CO_2R^3 , $CONR^4R^5$ и SO_2R^6 .

Другой аспект изобретения представляет собой соединение согласно формуле I, где Ar^1 представляет собой фенил или пиридинил и является замещенным -1,4-замещенным 1 галоген-, C_{1-6} алкил-, галоген C_{1-6} алкил-, C_{1-6} алкокси-, галоген C_{1-6} алкокси-или C_{1-6} алкилтио - заместителем по отношению к азоту, прикрепленному к Ar^1 , и также является замещенным 0-1 фтор-заместителем.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой соединение согласно формуле I, где Ar^2 является -1,4-замещенным по отношению к азоту и Ar^3 , к которому он прикреплен.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой соединение согласно формуле I, где Ar^3 представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиридинонил, тиенил, пиразолил, изоксазолил, бензодиоксоил и является замещенным 0-3 заместителями, выбранными из циано, галогена, C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, гидрокси C_{1-6} алкила, $(NR^1R^2)C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси, NR^1R^2 , CO_2R^3 , $CONR^4R^5$ и SO_2R^6 .

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой соединение согласно формуле I, где Ar^3 представляет собой фенил или пиридинил и является замещенным 0-3 заместителями, выбранными из циано, галогена, C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, гидрокси C_{1-6} алкила, $(NR^1R^2)C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси, NR^1R^2 , CO_2R^3 , $CONR^4R^5$ и SO_2R^6 .

Для соединения согласно формуле I объем любого конкретного случая переменного заместителя, включая в себя R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Ar^1 , Ar^2 и Ar^3 , можно использовать независимо с объемом любого другого конкретного случая переменного заместителя. Таким образом, настоящее изобретение включает в себя комбинации различных аспектов.

Если не указано иное, указанные термины имеют следующие значения. "Алкил" означает неразветвленную или разветвленную алкильную группу, состоящую из 1-6 атомов углерода. "Алкенил" означает неразветвленную или разветвленную алкильную группу, состоящую из 2-6 атомов углерода по меньшей мере с одной двойной связью. "Алкинил" означает неразветвленную или разветвленную алкильную группу, состоящую из 2-6 атомов углерода по меньшей мере с одной тройной связью. "Циклоалкил" означает моноциклическую кольцевую систему, состоящую из 3-7 атомов углерода. Термины с углеводородным фрагментом (например, алкокси) включают в себя неразветвленные и разветвленные изомеры для углеводородной части. "Галоген" включает в себя фтор, хлор, бром и йод. "Галогеналкил" и "галогеналкокси" включают в себя все галогенированные изомеры от моногалогена до пергалогена. "Арил" означает моноциклические или бициклические ароматические углеводородные группы, содержащие 6-12 атомов углерода, или бициклическую слитую кольцевую систему, в которой один или оба кольца являются ароматическими. Бициклические слитые кольцевые системы состоят из фенильной группы, слитой с 4-7-членным ароматическим или неароматическим карбоциклическим кольцом. Репрезентативные примеры арильных групп включают в себя без ограничения фенил, инданил, инденил, нафтил и тетрагидронафтил. "Гетероарил" означает 5-7-членную моноциклическую или 8-11-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему с 1-5 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Если не указано положение прикрепления связи, связь может быть прикреплена к любому подходящему положению, как это понимают специалисты в настоящей области техники. Комбинации заместителей и профили расположения связей являются только такими, которые приводят к стабильным соединениям, как это понимают специалисты в настоящей области техники. Заключенные в скобки и заключенные в несколько скобок термины предназначены для уточнения взаимоотношений связей для специалистов в настоящей области техники. Например, такой термин, как ((R)алкил) означает заместитель алкил, дополнительно замещенный заместителем R

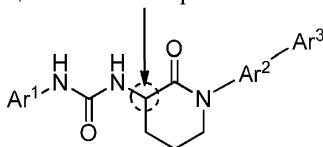


Гетероарил включает в себя N-замещенный пиридинонил.

Настоящее изобретение включает в себя все фармацевтически приемлемые солевые формы соединений. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой соли, в которых противоионы не оказывают существенное влияние на физиологическую активность или токсичность соединений и, таким образом, функционируют как фармакологические эквиваленты. Указанные соли можно получить в соответствии с общепринятыми органическими техниками, в которых используют коммерчески доступные реагенты. Некоторые анионные солевые формы включают в себя ацистрат, безилат, бромид, хлорид, цитрат, фумарат, глюкоуронат, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, йодид, лактат, малеат, мезилат, нитрат, памоат, фосфат, сукцинат, сульфат, тартрат, тозилат и ксинафоат. Некоторые катионные солевые формы включают в себя аммоний, алюминий, бензатин, висмут, кальций, холин, диэтиламин, диэтаноламин, литий, магний, меглумин, 4-фенилциклогексиламин, пиперазин, калий, натрий, трометамин и цинк.

Некоторые из соединений согласно настоящему изобретению существуют в стереоизомерных фор-

мах, включая в себя представленную ниже структуру с указанным атомом углерода. Настоящее изобретение включает в себя все стереоизомерные формы соединений, включая в себя энантиомеры и диастереомеры. Способы получения и разделения стереоизомеров известны в настоящей области техники. Настоящее изобретение включает в себя все таутомерные формы соединений. Настоящее изобретение включает в себя атропоизомеры и ротационные изомеры



Подразумевается, что настоящее изобретение включает в себя все изотопы атомов, находящихся в соединениях согласно настоящему изобретению. Изотопы включают в себя те атомы, которые характеризуются одинаковым атомным числом, но различными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя дейтерий и тритий. Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C . Изотопномеченные соединения согласно настоящему изобретению, как правило, можно получить с помощью общепринятых техник, известных специалистам в настоящей области техники, или с помощью способов, аналогичных тем, которые описаны в настоящем документе, с использованием соответствующего изотопномеченного реагента вместо немеченного реагента, которое используют в ином случае. Такие соединения могут характеризоваться многочисленными потенциальными применениями, например, в качестве стандартов и реагентов в определении биологической активности. В случае стабильных изотопов такие соединения могут характеризоваться потенциалом благоприятно модифицировать биологические, фармакологические или фармакокинетические свойства.

Биологические способы.

N-формилпептидные рецепторы (FPR) представляют собой семейство рецепторов - хемоаттрактантов, которые содействуют ответу лейкоцитов во время воспаления. FPR принадлежат к суперсемейству семиспиральных трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белком, и связаны с ингибирующими G-белками (Gi). Три представителя семейства (FPR1, FPR2 и FPR3) были идентифицированы у людей, и они преимущественно обнаружены в миелоидных клетках с различным распределением, а также сообщалось, что они обнаружены в многочисленных органах и тканях. После связывания с агонистом FPR активируют многочисленные физиологические каскады реакций, такие как внутриклеточная передача сигналов, мобилизация Ca^{2+} и транскрипция. Семейство взаимодействует с разнотипным набором лигандов, который включает в себя белки, полипептиды и метаболиты жирных кислот, которые активируют как провоспалительные, так и способствующие разрешению воспаления нижележащие ответы.

Рецептор FPR2 связывается с многочисленными лигандами, вызывая как воспалительные, так и противовоспалительные ответы. Сообщалось, что высвобождение FPR2 медиаторов воспаления стимулируется эндогенными белковыми лигандами, такими как сывороточный амилоид A (SAA) и амилоид β (1-42), тогда как разрешение воспаления индуцируется лигандами, которые включают в себя метаболиты арахидоновой кислоты, липоксин A4 (LXA4) и эпи-липоксин (ATL), и метаболит докозагексаеновой кислоты, резолвин D1 (RvD1). Способствующие разрешению воспаления метаболиты жирных кислот опосредуют ингибирование и разрешение воспаления посредством рецептора FPR2 путем стимуляции фагоцитоза апоптотических нейтрофилов макрофагами. Удаление апоптотических нейтрофилов индуцирует высвобождение цитокинов, которые активируют способствующие разрешению воспаления каскады реакций.

Рецептор FPR1 изначально выделили как высокоаффинный рецептор для содержащих N-формилметионин пептидов, таких как N-формилметионин-лейцил-фенилаланин (FMLP). Белок направляет фагоцитарные лейкоциты и лейкоциты крови млекопитающего к местам инвазии патогенов или воспаленных тканей и активирует указанные клетки для уничтожения патогенов или удаления клеточного дебриса.

Анализы циклического аденозинмонофосфата (сAMP) FPR2 и FPR1. Смесь форсколина (5 мкМ конечной концентрации для FPR2 или 10 мкМ конечной концентрации для FPR1) и IBMX (200 мкМ конечной концентрации) добавляли в 384-луночные планшеты Proxiplate (Perkin-Elmer), предварительно нанеся штрихами на них исследуемые соединения в DMSO (1% конечной концентрации) в конечных концентрациях в диапазоне от 0,020 нМ до 100 мкМ. Клетки яичника китайского хомячка (CHO), избыточно экспрессирующие рецепторы FPR1 человека или FPR2 человека, культивировали в среде F-12 (среда Хэма), дополненной 10% FBS надлежащей квалификации, 250 мкг/мл зеоцина и 300 мкг/мл гигромицина (Life Technologies). Реакции начинали путем добавления 2000 клеток FPR2 человека на лунку или 4000 клеток FPR1 человека на лунку в PBS Дюльбекко (с кальцием и магнием) (Life Technologies), дополненной 0,1% BSA (Perkin-Elmer). Реакционные смеси инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Содержание внутриклеточного сAMP определяли с использованием набора реагентов для анализа сAMP HTRF HiRange (Cisbio) согласно инструкции производителя. Растворы конъюгированного с криптомом антитела к сAMP и меченного флуорофором d2 сAMP получали в идущем в комплекте буфере для лизиса отдельно. При завершении реакции клетки лизировали с помощью равного объема раствора

d2-cAMP и раствора антитела к cAMP. Через 1 ч инкубации при комнатной температуре измеряли интенсивность флуоресценции с временным разрешением с использованием прибора Envision (Perkin-Elmer) при 400 нм возбуждении и двойной эмиссии при 590 и 665 нм. Калибровочную кривую строили с помощью внешнего стандарта cAMP в концентрациях в диапазоне от 1 мкМ до 0,1 пМ путем построения графика отношения интенсивности флуоресценции от 665 нм эмиссии к интенсивности от 590 нм эмиссии в зависимости от концентраций cAMP. Эффективность и активность соединения в ингибировании продукции cAMP затем определяли путем аппроксимации к 4-праметрическому логистическому уравнению из графика зависимости содержания cAMP от концентраций соединений.

Раскрытые ниже примеры исследовали в описанном выше анализе cAMP FPR2 и FPR1 и обнаружили, что они характеризуются активностью агониста FPR2 и/или FPR1. Наблюдали диапазон значений $IC_{50} \leq 1$ мкМ (1000 нМ) в одном из анализов. В табл. 1 ниже перечислены значения EC_{50} в анализах cAMP FPR2 и FPR1, измеренные для следующих примеров.

Таблица 1

Пример	EC_{50} cAMP hFPR2 (мкМ)	EC_{50} cAMP hFPR1 (мкМ)
15	0,0084	0,20
16	0,0093	0,39
17	0,010	0,17
26	0,38	0,21
27	0,40	0,95
28	0,56	1,2
36	0,0097	0,28
47	0,33	1,6
48	0,56	0,93
49	0,85	2,1
58	0,0092	0,28
66	0,00032	0,10
76	0,00081	0,010
77	0,00068	0,0088
78	0,00089	0,042
82	0,011	0,014
86	0,00014	0,032
125	0,0090	0,33
129	0,0094	0,17
139	0,010	0,15
145	0,00036	0,015
166	0,0080	0,33
174	0,45	0,90
175	0,52	2,6
176	0,78	1,2
177	0,84	1,7
183	0,00046	0,00056
184	0,0081	1,5
188	0,00013	0,025
197	0,00076	0,22
199	0,00028	0,14

Следующие примеры исследовали в описанном выше анализе hFPR2 и обнаружили, что они характеризуются активностью агониста hFPR2 со значениями EC_{50} , составляющими $\leq 0,005$ мкМ (5 нМ): 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 29, 30, 31, 33, 51, 54, 56, 57, 61, 67, 68, 69, 70, 72, 79, 80, 81, 88, 91, 93, 98, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 115, 116, 118, 121, 122, 133, 136, 137, 138, 141, 143, 146, 150, 151, 152, 154, 155, 163, 164, 165, 168, 171, 172, 173, 182, 186, 187, 190, 191, 194, 196, 202, 206, 207 и 210.

Следующие примеры исследовали в описанном выше анализе hFPR2 и обнаружили, что они характеризуются активностью агониста hFPR2 со значениями EC_{50} , составляющими 0,005-0,040 мкМ: 2, 13, 14, 18, 19, 20, 32, 34, 35, 37, 38, 39, 52, 55, 59, 63, 64, 71, 73, 74, 83, 84, 85, 89, 92, 96, 97, 102, 103, 104, 110, 114, 119, 120, 123, 124, 128, 131, 132, 135, 140, 142, 149, 156, 158, 167, 169, 178, 185, 192, 193, 195, 198, 200, 201, 203, 204, 205, 208 и 209.

Следующие примеры исследовали в описанном выше анализе hFPR2 и обнаружили, что они характеризуются активностью агониста hFPR2 со значениями EC_{50} , составляющими 0,04-1 мкМ: 3, 21, 22, 23, 24, 25, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 53, 60, 62, 65, 75, 87, 90, 94, 95, 99, 100, 101, 117, 126, 127, 130, 134, 144, 147, 148, 157, 159, 160, 161, 162, 170, 179, 180, 181 и 189.

Фармацевтические композиции и способы применения.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения разнообразных состояний и нарушений, включая в себя следующее: атеросклероз, сердечная недостаточность, заболевания легких, включая в себя бронхиальную астму, ХОБЛ и кистозный фиброз; нейровоспалительные заболевания, включая в себя рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и инсульт; и хронические воспалительные заболевания, такие как воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, псориаз, сепсис и фиброз почки.

Если не указано иное, следующие термины имеют указанные значения. Термин "субъект" относится к любому человеку или другому виду млекопитающих, который потенциально может получить пользу от лечения с помощью агониста FPR2 и/или FPR1, как это понимают специалисты в настоящей области техники. Некоторые субъекты включают в себя людей любого возраста с факторами риска развития сердечно-сосудистого заболевания. Распространенные факторы риска включают в себя следующее: возраст, пол, масса тела, случаи заболевания в семье, апноэ сна, употребление алкоголя или табака, отсутствие физической активности, аритмия или признаки инсулинорезистентности, такие как черный акантоз, гипертензия, дислипидемия или синдром поликистозных яичников (PCOS). Термин "пациент" означает индивидуума, подходящего для терапии, как определяют специалисты в настоящей области техники. "Осуществление лечения" или "лечение" охватывает лечение пациента или субъекта, как это понимают специалисты в настоящей области техники. "Предотвращение" или "профилактика" охватывают превентивное лечение (т.е. профилактику и/или снижение риска) субклинического болезненного состояния у пациента или субъекта, направленное на снижение вероятности возникновения клинического болезненного состояния, как это понимают специалисты в настоящей области техники. Для превентивной терапии пациентов выбирают на основании факторов, которые, как известно, увеличивают риск того, что пациент будет страдать от клинического болезненного состояния по сравнению с общей популяцией. "Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое является эффективным, как это понимают специалисты в настоящей области техники.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения согласно формуле I в комбинации с фармацевтическим носителем.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения согласно формуле I в комбинации по меньшей мере с одним другим терапевтическим средством и фармацевтическим носителем.

"Фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую соединение согласно настоящему изобретению в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. "Фармацевтически приемлемый носитель" относится к среде, как правило, принятой в настоящей области техники для доставки биологически активных средств животным, в частности, млекопитающим, включая в себя, например, адъювант, вспомогательное вещество или несущую среду, например, разбавители, консерванты, наполнители, регулирующие текучесть средства, разрыхлители, смазывающие средства, эмульгаторы, суспендирующие средства, подсластители, отдушки, ароматизирующие средства, антибактериальные средства, противогрибковые средства, смазывающие средства и диспергирующие средства, в зависимости от природы пути введения и лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, находящихся в компетенции средних специалистов в настоящей области техники. Они включают в себя без ограничения следующее: тип и природа активного средства, подлежащего введению в состав; субъект, которому необходимо ввести содержащую средство композицию; предусмотренный путь введения композиции; и терапевтическое назначение, на которое нацеленно воздействуют. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водные, так и неводные жидкие среды, а также разнообразные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать в себя ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному средству, такие дополнительные ингредиенты, подлежащие включению

нию в состав для различных целей, например стабилизация активного средства, связующие и т.д., хорошо известны средним специалистам в настоящей области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, вовлеченных в их выбор, можно найти в разнообразных общедоступных источниках, такие как, например, Allen L.V. Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012).

В частности, если предусмотрена единая единица дозировки, существует потенциал для химического взаимодействия между комбинированными активными ингредиентами. По этой причине, когда соединение согласно настоящему изобретению и второе терапевтическое средство комбинируют в единой единице дозировки, их составляют так, чтобы несмотря на то, что активные ингредиенты комбинируют в единую единицу дозировки, физический контакт между активными ингредиентами был минимизирован (т.е. снижен). Например, один активный ингредиент можно покрыть кишечнорастворимой оболочкой. С помощью нанесения кишечнорастворимой оболочки на один из активных ингредиентов возможно не только минимизировать контакт между комбинированными активными ингредиентами, но также можно контролировать высвобождение одного из указанных компонентов в желудочно-кишечном тракте так, что один из указанных компонентов не высвобождается в желудке, а высвобождается в кишечнике. Один из активных ингредиентов также можно покрыть материалом, который обеспечивает замедленное высвобождение в желудочно-кишечном тракте, а также служит для минимизации физического контакта между комбинированными активными ингредиентами. Более того, на компонент замедленного высвобождения можно дополнительно нанести кишечнорастворимую оболочку так, чтобы высвобождение этого компонента происходило только в кишечнике. Еще один подход предусматривает составление комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт полимером замедленного высвобождения и/или высвобождения в кишечнике, а другой компонент также покрыт полимером, таким как низковязкая квалификация гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) или другие соответствующие материалы, как известно в настоящей области техники, для дополнительного разделения активных компонентов. Полимерная оболочка служит для образования дополнительного барьера для взаимодействия с другим компонентом.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения заболевания сердца, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения согласно формуле I пациенту.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения заболевания сердца, при котором заболевание сердца выбрано из группы, состоящей из следующего: стенокардия, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, острая ишемическая болезнь сердца, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность и итрогенное повреждение сердца.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения заболевания сердца, при котором лечение проводят после инфаркта миокарда.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения заболевания сердца, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения согласно формуле I пациенту совместно с другими терапевтическими средствами.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить с помощью любого подходящего способа, например перорально, например таблетки, капсулы (каждая из которых включает в себя составы замедленного высвобождения или высвобождения в заданное время), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии (включая в себя наносуспензии, микросуспензии, лиофилизированные дисперсии), сиропы и эмульсии; сублингвально; буккально; парентерально, например, с помощью подкожной, внутривенной, внутримышечной или интратеральной инъекции или техник инфузии (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая в себя введение к носовым перегородкам, например с помощью ингаляционного спрея; местно, например в форме крема или мази; или ректально, например в форме суппозиториев. Их можно вводить отдельно, но, как правило, их вводят с фармацевтическим носителем, выбранным на основании выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Схема введения доз для соединений согласно настоящему изобретению, безусловно, будет варьировать в зависимости от таких известных факторов, как фармакодинамические характеристики конкретного средства и его способ и путь введения; вид, возраст, пол, состояние здоровья, медицинское состояние и масса тела реципиента; природа и степень симптомов; вид сопутствующего лечения; частота лечения; путь введения, функция почек и печени пациента и требуемый эффект.

В качестве общего руководства суточная пероральная дозировка каждого активного ингредиента при использовании для предусмотренных эффектов будет находиться в диапазоне, составляющем приблизительно 0,01 - приблизительно 5000 мг в день, предпочтительно приблизительно 0,1 - приблизительно 1000 мг в день и наиболее предпочтительно приблизительно 0,1 - приблизительно 250 мг в день. Для внутривенного введения наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне, составляющем приблизительно 0,01 - приблизительно 10 мг/кг/мин во время инфузии с постоянной скоростью. Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в однократной суточной дозе или общую суточную дозу можно вводить в разделенных дозах за два, три или четыре раза в день.

Лекарственные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать приблизительно 1 мг - приблизительно 2000 мг активного ингредиента на единицу дозировки. В указанных фармацевтических композициях активный ингредиент, как правило, будет присутствовать в количестве, составляющем приблизительно 0,1-95 мас.% в расчете на общую массу композиции. Типичная капсула для перорального введения содержит по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Смесь пропускают через сито размером 60 меш и упаковывают в желатиновую капсулу № 1. Типичный инъекционный препарат получают путем асептического помещения по меньшей мере одного из соединений согласно изобретению (250 мг) во флакон, асептической лиофилизации и запаивания. Для применения содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического раствора хлорида натрия с получением инъекционного препарата.

Соединения согласно настоящему изобретению можно использовать в комбинации с другими подходящими терапевтическими средствами, применимыми в лечении вышеупомянутых заболеваний или нарушений, включая в себя следующее: антиатеросклеротические средства, антидислипидемические средства, антидиабетические средства, антигипергликемические средства, средства против гиперинсулинемии, антитромботические средства, средства против ретинопатии, антиневропатические средства, средства против нефропатии, антиишемические средства, антигипертензивные средства, средства против ожирения, антигиперлипидемические средства, антигипертриглицеридемические средства, антигиперхолестеринемические средства, антирестенозные средства, антипанкреатические средства, снижающие уровень липидов средства, анорексигенные средства, улучшающие память средства, средства для борьбы с деменцией, стимулирующие когнитивные функции средства, средства для подавления аппетита, средства для лечения сердечной недостаточности, средства для лечения заболевания периферических артерий, средства для лечения злокачественных опухолей и противовоспалительные средства.

Соединения согласно настоящему изобретению можно использовать по меньшей мере с одним из следующих средств для лечения сердечной недостаточности, выбранных из следующего: петлевые диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокаторы рецептора ангиотензина II (ARB), ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина (ARNI), бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, доноры нитроксида, агонисты RXFP1, агонисты APJ и кардиотонические средства. Указанные средства включают в себя без ограничения фуросемид, буметанид, торасемид, сакубитрил-валсартан, тиазидные диуретики, каптоприл, эналаприл, лизиноприл, карведилол, метопролол, бисопролол, серелаксин, спиронолактон, эплеренон, ивабрадин, кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лозартан, олмесартан, телмисартан и валсартан.

Соединения согласно настоящему изобретению можно использовать в комбинации по меньшей мере с одним из следующих терапевтических средств в лечении атеросклероза: антигиперлипидемические средства, средства для повышения уровня ЛПВП плазмы, антигиперхолестеринемические средства, ингибиторы биосинтеза холестерина (такие как ингибиторы HMG CoA-редуктазы), агонист LXR, пробукол, ралоксифен, никотиновая кислота, ниацинамид, ингибиторы абсорбции холестерина, секвестранты желчных кислот (такие как анионообменные смолы, или четвертичные амины (например, колестирамин или колестипол)), индукторы рецептора липопротеинов низкой плотности, клофибрат, фенофибрат, бензофибрат, ципофибрат, гемфибризол, витамин B₆, витамин B₁₂, антиоксидантные витамины, β-блокаторы, антидиабетические средства, антагонисты ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы агрегации тромбоцитов, антагонисты рецептора фибриногена, аспирин и производные фибриновой кислоты.

Соединения согласно настоящему изобретению можно использовать в комбинации по меньшей мере с одним из следующих терапевтических средств в лечении: ингибитор биосинтеза холестерина, в частности ингибитор HMG-CoA-редуктазы. Примеры подходящих ингибиторов HMG-CoA-редуктазы включают в себя без ограничения ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин и розувастатин.

Соединения согласно настоящему изобретению можно использовать в комбинации по меньшей мере с одним из следующих антидиабетических средств в зависимости от требуемой таргетной терапии. Исследования указывают на то, что модулирование сахарного диабета и гиперлипидемии можно дополнительно улучшить путем добавления второго средства к терапевтической схеме. Примеры антидиабетических средств включают в себя без ограничения сульфонилмочевины (такие как хлорпропамид, толбутамид, ацетогексамид, толазамид, глибурид, гликлазид, глиаза, глимепирид и глипизид), бигуаниды (такие как метформин), тиазолидиндионы (такие как ситаглитазон, пиоглитазон, троглитазон и розиглитазон) и родственные сенситизаторы инсулина, такие как селективные и неселективные активаторы PPARα, PPARβ и PPARγ; дегидроэпиандростерон (также называемый DHEA или его конъюгированный сложный сульфатный эфир, DHEA-SO₄); антиглюкокортикоиды; ингибиторы TNFα; ингибитор дипептидилпептидазы IV (DPP4) (такой как ситаглиптин, саксаглиптин), агонисты GLP-1 или аналоги (такие как экзенатид), ингибиторы α-глюкозидазы (такие как акарбоза, миглитол и воглибоза), прамлинтид (синтетический аналог гормона человека амилина), другие стимуляторы секреции инсулина (такие как репаглинид, гликвидон и натеглинид), инсулин, а также терапевтические средства, обсуждаемые выше для

лечения атеросклероза. Соединения согласно настоящему изобретению можно использовать в комбинации по меньшей мере с одним из следующих средств против ожирения, выбранных из следующего: фенилпропаноламин, фентермин, диэтилпропион, мазиндол, фенфлурамин, дексфенфлурамин, фентирамин, средства - агонисты β_3 -адренорецепторов; сибутрамин, ингибиторы липазы желудочно-кишечного тракта (такие как орлистат) и лептины. Другие средства, используемые в лечении ожирения или связанных с ожирением нарушений, включают в себя нейропептид Y, энтеростатин, холецистокинин, бомбезин, аминин, гистаминовые рецепторы H_3 , модуляторы дофамина D₂-рецептора, меланоцит-стимулирующий гормон, рилизинг-фактор кортикотропина, галанин и гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК).

Соединения согласно настоящему изобретению также применимы в качестве стандартных или эталонных соединений, например в качестве стандарта качества или контроля, в тестах или анализах, связанных с FPR2. Такие соединения можно предоставить в коммерческом наборе, например, для использования в фармацевтических исследованиях, связанных с активностью FPR2. Например, соединение согласно настоящему изобретению можно использовать в качестве эталона в анализе для сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Таким образом, экспериментатор смог бы убедиться, что анализ проводился должным образом, и это обеспечивало бы основу для сравнения, особенно если исследуемое соединение являлось производным эталонного соединения. При разработке новых анализов или протоколов соединения согласно настоящему изобретению можно использовать для исследования их эффективности. Соединения согласно настоящему изобретению также можно использовать в диагностических анализах с участием FPR2.

Согласно настоящему изобретению также предусмотрено изделие. Подразумевается, что используемое в настоящем документе изделие включает в себя без ограничения наборы и упаковки. Изделие согласно настоящему изобретению содержит следующее: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическая композиция, расположенная внутри первого контейнера, причем композиция содержит первое терапевтическое средство, содержащее соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) листок-вкладыш, в котором указано, что фармацевтическую композицию можно использовать для лечения дислипидемии и ее осложнений. Согласно другому варианту осуществления в листке-вкладыше указано, что фармацевтическую композицию можно использовать в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим средством для лечения дислипидемии и ее осложнений. Изделие может дополнительно содержать следующее: (d) второй контейнер, в котором компоненты (a) и (b) расположены внутри второго контейнера, и компонент (c) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Расположенный внутри первого и второго контейнеров означает, что соответствующий контейнер содержит предметы в пределах своих границ. Первый контейнер представляет собой резервуар, используемый, чтобы вмещать в себя фармацевтическую композицию. Этот контейнер может быть предназначен для производства, хранения, транспортировки и/или индивидуальной/массовой продажи. Подразумевается, что первый контейнер включает в себя бутылку, банку, флакон, колбу, шприц, тубу (например, для кремового препарата) или любой другой контейнер, используемый для производства, содержания, хранения или распространения фармацевтического продукта. Второй контейнер представляет собой контейнер, используемый, чтобы вмещать в себя первый контейнер и необязательно листок-вкладыш. Примеры второго контейнера включают в себя без ограничения коробки (например, картонные или пластиковые), решетчатые ящики, картонные ящики, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), конверты и мешки. Листок-вкладыш можно физически прикрепить к внешней стороне первого контейнера с помощью клейкой ленты, клея, скобки или другого способа крепления, или он может находиться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру. Альтернативно листок-вкладыш расположен снаружи второго контейнера. Когда он расположен снаружи второго контейнера, предпочтительно, чтобы листок-вкладыш был физически прикреплен клейкой лентой, клеем, скобкой или другим способом крепления. Альтернативно он может находиться рядом или касаться внешней стороны второго контейнера без физического прикрепления. Листок-вкладыш представляет собой этикетку, ярлык, маркировку и т.д., на которых указана информация, относящаяся к фармацевтической композиции, расположенной внутри первого контейнера. Указанная информация, как правило, будет определяться органом регулирования в той области, в которой будет продаваться изделие (например, Управление по контролю за продуктами и лекарственными средствами США). Предпочтительно, что в листке-вкладыше были конкретно указаны показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция.

Листок-вкладыш может быть изготовлен из любого материала, на котором человек может прочитать содержащуюся в нем или на нем информацию. Предпочтительно, чтобы листок-вкладыш представлял собой печатаемый материал (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, клейкую бумагу или пластик и т.д.), на котором представлена требуемая информация (например, напечатана или нанесена).

Химические способы.

Используемые в настоящем документе сокращения определяют следующим образом: "1×" - в один раз, "2×" - в два раза, "3×" - в три раза, "°C" - градусы Цельсия, "водн." - водный, "Col" - колонка, "экв." - эквивалент или эквиваленты, "г" - грамм или граммы, "мг" - миллиграмм или миллиграммы, "л" - литр

или литры, "мл" - миллилитр или миллилитры, "мкл" - микролитр или микролитры, "н." - нормальный, "М" молярный, "нМ" - наномолярный, "моль" - моль или моли, "ммоль" - миллимоль или миллимоли, "мин" - минута или минуты, "ч" - час или часы, "КТ" - комнатная температура, "RT" - время удерживания, "ON" - в течение ночи, "атм." - атмосфера, "фунт/дюйм²" - фунты на квадратный дюйм, "конц." - концентрат, "водн." - "водный", "насыщ." - насыщенный, "MW" - молекулярная масса, "mw" - микроволновой, или сверхвысокочастотный, "mp" - точка плавления, "Wt" - масса, "MS" - масс-спектрометрия, "ESI" - масс-спектрометрия с ионизацией распылением в электрическом поле, "HR" - высокое разрешение, "HRMS" - масс-спектрометрия высокого разрешения, "ЖХ/МС" - жидкостная хроматомасс-спектрометрия, "ВЭЖХ" - высокоэффективная жидкостная хроматография, "ОФ-ВЭЖХ" - обращенно-фазовая ВЭЖХ, "TLC" - тонкослойная хроматография, "ЯМР" - спектроскопия ядерного магнитного резонанса, "nOe" - спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера, "¹H" - протон, "δ" - дельта, "s" - синглет, "d" - дублет, "t" - триплет, "q" - квартет, "m" - мультиплет, "br" - широкий, "Гц" - герц, и "α", "β", "R", "S", "E" и "Z" - стереохимические обозначения, известные специалистам в настоящей области техники.

Ac	уксусный
AcOH	уксусная кислота
ACN (или MeCN)	ацетонитрил
APF	аминофенилфлуоресцеин
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
BISPIN	бис(пинаcolato)дибор

Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутилкарбонил
Boc ₂ O	ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
Bu	бутил
dba (Pd ₂ (dba) ₃)	дибензилиденацетон
CMBP	цианометилентрибутилфосфоран
DCM	дихлорметан
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
Диамид	<i>N,N,N',N'</i> -тетраметилазодикарбонамид-(1,1'-азобис(<i>N,N</i> -диметилформамид))
DIEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
(DtBPF)PdCl ₂	1,1'-бис(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)ферроценпалладийдихлорид
Et	этил
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
HATU	2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронийгексафторфосфат
HBTU	2-(1 <i>H</i> -бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронийгексафторфосфат
<i>i</i> -Bu	изобутил
<i>i</i> -Pr	изопропил
ЛАН	алюмогидрид лития
Me	метил
MeOH	метанол
NMM	<i>N</i> -метилморфолин

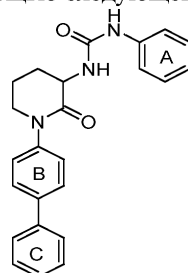
NMP	<i>N</i> -метилпирролидон
PCC	хлорхромат пиридиния
Ph	фенил
Pr	пропил
КТ	комнатная температура
<i>m</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
TBDMS-Cl	<i>т</i> -бутилдиметилхлорсилан
TBDMS	<i>т</i> -бутилдиметилсилил
TBDPS	<i>т</i> -бутилдифенилсилил
TBDPS-Cl	<i>т</i> -бутилдифенилхлорсилан
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TMAD	<i>N,N,N',N'</i> -тетраметилазодикарбонамид-(1,1'-азобис(<i>N,N</i> -диметилформамид))
Ts	тозил

Соединения согласно настоящему изобретению можно получить с помощью различных способов, известных в настоящей области техники, включая в себя способы из следующих схем и в разделе конкретных вариантов осуществления. Нумерация структур и нумерация переменных, показанная в схемах синтеза, отличается и ее не следует путать с нумерацией структур или переменных в формуле изобретения или остальном описании изобретения. Переменные в схемах предназначены только для иллюстрации того, как получить некоторые из соединений согласно настоящему изобретению.

Настоящее раскрытие не ограничено представленными выше иллюстративными примерами, и примеры следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные и не ограничивающие, и, следовательно, подразумевается, что все изменения, которые входят в значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения, включены в нее.

Также следует понимать, что еще одним важным соображением при планировании любого пути синтеза в настоящей области является разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетный отчет, описывающий множество альтернатив для специалиста в настоящей области техники, представлен в Greene T.W. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007).

Соединения, характеризующиеся общей формулой (I), где A, B и C определены выше как Ar¹, Ar² и Ar³, соответственно, можно получить с помощью следующей одной или нескольких схем синтеза

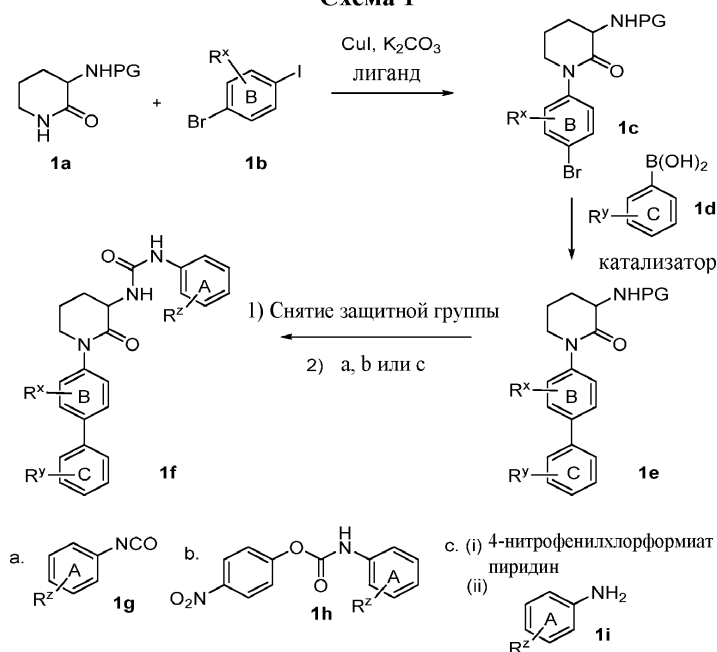


(I)

1-Арилпиперидиновые соединения согласно настоящему изобретению, где кольца A, B и C представляют собой замещенные фенильные кольца, можно получить с помощью общего пути, показанного в схеме 1, начиная с подходящим образом защищенного 3-аминопиперидин-2-она 1a, где PG представляет собой защитную группу, такую как Boc или Cbz. Катализируемое медью сочетание 1a с замещенным йодбензолом 1b или другим подходящим галогенсодержащим арильным или гетероарильным соединением в подходящем растворителе, таком как бутанол или диоксан, в присутствии основания, такого как карбонат калия, и подходящего лиганда, такого как N,N'-диметилендиамин, может дать на выходе 1-фенилпиперидиноны 1c. Дополнительные способы для этой трансформации включают в себя другие варианты катализируемого медью амидирования по Ульману, Гольдбергу и Бухвальду или катализируемого

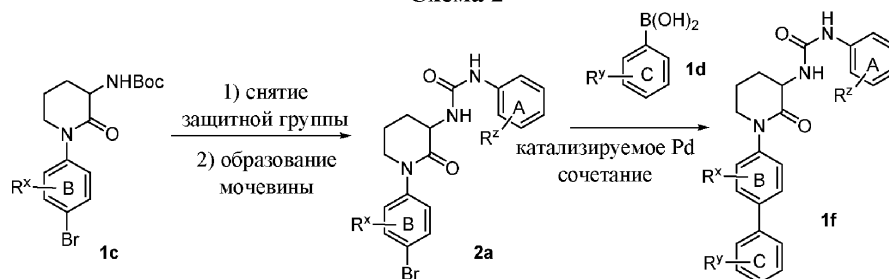
го Pd амидирования по Бухвальду в зависимости от природы кольца В, с использованием способов, известных специалисту в настоящей области техники для указанных типов сочетаний (см., например, Yin & Buchwald Organic Lett. 2000, 2, 1101; Klapers et al. JACS, 2001, 123, 7727; Klapars et al. JACS, 2002, 124, 7421; Yin & Buchwald JACS. 2002, 124, 6043; Kiyomor, Madoux & Buchwald, Tet. Lett., 1999, 40, 2657). Последующее катализируемое палладием сочетание 1с с подходящим образом замещенной фенолбороновой кислотой 1d или аналогичным боронатным или трифторборатным реагентом, может дать в результате биарильное соединение 1е. Удаление защитной группы Boc или Cbz с 1е с последующей конденсацией полученного свободного амина с подходящим образом замещенным фенилизотиоанатом, 1g или 4-нитрофенилкарбаматом 1h может дать в результате мочевины 1f. Подходящие изоцианаты или 4-нитрофенилкарбаматы являются либо коммерчески доступными, либо их можно легко получить из соответствующего анилина с помощью способов, известных специалисту в настоящей области техники. Альтернативно мочевины 1f можно получить путем обработки 3-аминопиперидинового промежуточного соединения без защитной группы с 4-нитрофенилфторформатом с образованием карбамата, с последующей конденсацией с соответствующим образом замещенным анилином 1j. Также специалисту в настоящей области техники следует понимать, что дополнительные соединения согласно изобретению, где кольца А, В или С представляют собой гетероарильные кольца, такие как пиридин, пиримидин, тиазол и т.д., также можно получить с использованием способов, представленных в схеме 1, путем замещения 1b соответствующим гетероарилйодидом или бромом, замещения 1d гетероарилбороновой кислотой или боронатом и замещения 1е гетероариламином, изоцианатом или п-нитрофенилкарбаматом.

Схема 1



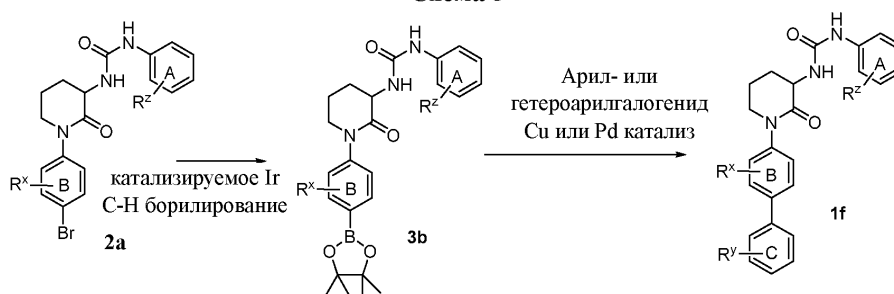
Альтернативно, как описано в схеме 2, соединения согласно настоящему изобретению можно получить из промежуточного соединения 1с сначала с помощью снятия защитных групп амина и образования связи мочевины с кольцом А с использованием условий, описанных выше для превращения 1е в 1f с получением соединений 2а. Соединение 2а затем сочетают с соответствующей бороновой кислотой или боронатом при катализируемых Pd условиях, как показано в схеме 1 для трансформации 1с в 1е.

Схема 2



Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению можно получить из промежуточного соединения 2а путем превращения в боронат 3b с использованием катализируемого иридием C-H боририрования в соответствии со способом Сузуки и Мияуры с последующим сочетанием полученного пинаколатоборонатового соединения с арил- или гетероарилгалогенидами с использованием катализируемых палладием или медью способов с получением соединений 1f

Схема 3



Другие признаки настоящего изобретения станут очевидными по ходу последующего описания иллюстративных вариантов осуществления, которые представлены для иллюстрации настоящего изобретения, и не подразумевается, что они являются ограничивающими настоящее изобретение.

Следующие способы использовали в иллюстративных примерах, кроме случаев, где указано иное. Очистку промежуточных соединений и конечных продуктов проводили с помощью или нормально-фазовой хроматографии, или обращенно-фазовой хроматографии. Нормально-фазовую хроматографию проводили с использованием предварительно заполненных картриджей SiO_2 , элюируя или с градиентами гексанов и этилацетата, или DCM и MeOH, если не указано иное. Обращенно-фазовую препаративную ВЭЖХ проводили с использованием колонок C18 с детекцией в УФ 220 нм или с помощью препаративной ЖХ/МС, элюируя с градиентами растворителя А (90% воды, 10% MeOH, 0,1% TFA) и растворителя В (10% воды, 90% MeOH, 0,1% TFA), или с градиентами растворителя А (95% воды, 5% ACN, 0,1% TFA) и растворителя В (5% воды, 95% ACN, 0,1% TFA), или с градиентами растворителя А (95% воды, 2% ACN, 0,1% HCOOH) и растворителя В (98% ACN, 2% воды, 0,1% HCOOH), или с градиентами растворителя А (95% воды, 5% ACN, 10 mM NH_4OAc) и растворителя В (98% ACN, 2% воды, 10 mM NH_4OAc), или с градиентами растворителя А (98% воды, 2% ACN, 0,1% NH_4OH) и растворителя В (98% ACN, 2% воды, 0,1% NH_4OH).

Способы ВЖ/МС, используемые в определении характеристик примеров. Обращенно-фазовую аналитическую ВЭЖХ/МС проводили на системе Waters Acquity, соединенной с масс-спектрометром Waters MICROMASS® ZQ.

Способ А: линейный градиент от 0 до 100% В в течение 3 мин, с 0,75 мин временем удерживания при 100% В.

УФ-визуализация при 220 нм.

Колонка: Waters BEH C18 2,1 × 50 мм.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Растворитель А: 0,1% TFA, 95% воды, 5% ацетонитрила.

Растворитель В: 0,1% TFA, 5% воды, 95% ацетонитрила.

Способ В: линейный градиент от 0 до 100% В в течение 3 мин, с 0,75 мин временем удерживания при 100% В.

УФ-визуализация при 220 нм.

Колонка: Waters BEH C18 2,1 × 50 мм.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Растворитель А: 10 mM ацетата аммония, 95% воды, 5% ацетонитрила.

Растворитель В: 10 mM ацетата аммония, 5% воды, 95% ацетонитрила.

Аналитическая ВЭЖХ: способы, используемые в определении характеристик примеров.

Продукты анализировали с помощью обращенно-фазовой аналитической ВЭЖХ, которую проводили на системе Shimadzu Analytical HPLC, управляемой программным обеспечением Discovery VP. RT - время удерживания.

Способ А: колонка SunFire C18 (3,5 мкм C18, 3,0 × 150 мм). Использовали градиентное элюирование (1,0 мл/мин), сначала 10-100% растворителя В за 12 мин и затем 100% растворителя В в течение 3 мин. Растворитель А представляет собой 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA, и растворитель В представляет собой 5% воды, 95% ацетонитрила, 0,05% TFA, УФ 220 нм.

Способ В: колонка XBridge Phenyl (3,5 мкм C18, 3,0 × 150 мм). Использовали градиентное элюирование (1,0 мл/мин), сначала 10-100% растворителя В за 12 мин и затем 100% растворителя В в течение 3 мин. Растворитель А представляет собой 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA, и растворитель В представляет собой 5% воды, 95% ацетонитрила, 0,05% TFA, УФ 220 нм.

Способ С: Ascentis Express C18, 2,1 × 50 мм, 2,7 мкм частицы; растворитель А: 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA; растворитель В: 95% ацетонитрила, 5% воды, 0,1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 4 мин, затем 1-минутное удерживание при 100% В; поток: 1,1 мл/мин.

Способ D: Ascentis Express C18, 2,1 × 50 мм, 2,7 мкм частицы; растворитель А: 95% воды, 5% ацетонитрила с 10 mM ацетата аммония; растворитель В: 95% ацетонитрила, 5% воды с 10 mM ацетата ам-

мония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 4 мин, затем 1-минутное удерживание при 100% В; поток: 1,1 мл/мин.

Способ Е: Ascentis Express C18, 2,1 × 50 мм, 2,7 мкм частицы; растворитель А: 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA; растворитель В: 95% ацетонитрила, 5% воды, 0,1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 1-минутное удерживание при 100% В; поток: 1,1 мл/мин.

Способ F: Ascentis Express C18, 2,1 × 50 мм, 2,7 мкм частицы; растворитель А: 95% воды, 5% ацетонитрила с 10 mM ацетата аммония; растворитель В: 95% ацетонитрила, 5% воды с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 1-минутное удерживание при 100% В; поток: 1,1 мл/мин.

Способ G: колонка SunFire C18 (3,5 мкм C18, 3,0 × 150 мм). Использовали градиентное элюирование (1,0 мл/мин), сначала 10-100% растворителя В за 25 мин и затем 100% растворителя В в течение 5 мин. Растворитель А представляет собой 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA, и растворитель В представляет собой 5% воды, 95% ацетонитрила, 0,05% TFA, УФ 220 нм.

Способ H: колонка XBridge Phenyl (3,5 мкм C18, 3,0 × 150 мм). Использовали градиентное элюирование (1,0 мл/мин), сначала 10-100% растворителя В за 25 мин и затем 100% растворителя В в течение 5 мин использовали. Растворитель А представляет собой 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA, и растворитель В представляет собой 5% воды, 95% ацетонитрила, 0,05% TFA, УФ 220 нм.

Способ I: колонка SunFire C18 (3,5 мкм, 4,6 × 150 мм). Использовали градиентное элюирование (1,0 мл/мин), сначала 10-100% растворителя В за 12 мин и затем 100% растворителя В в течение 3 мин. Растворитель А представляет собой 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA, и растворитель В представляет собой 5% воды, 95% ацетонитрила, 0,05% TFA, УФ 220 нм.

Способ J: колонка XBridge Phenyl (3,5 мкм, 4,6 × 150 мм). Использовали градиентное элюирование (1,0 мл/мин), сначала 10-100% растворителя В за 12 мин и затем 100% растворителя В в течение 3 мин. Растворитель А представляет собой 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA, и растворитель В представляет собой 5% воды, 95% ацетонитрила, 0,05% TFA, УФ 220 нм.

Способ K: колонка SunFire C18 (3,5 мкм, 4,6 × 150 мм). Использовали градиентное элюирование (1,0 мл/мин), сначала 10-100% растворителя В за 25 мин и затем 100% растворителя В в течение 5 мин. Растворитель А представляет собой 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA, и растворитель В представляет собой 5% воды, 95% ацетонитрила, 0,05% TFA, УФ 220 нм.

Способ L: колонка XBridge Phenyl (3,5 мкм, 4,6 × 150 мм). Использовали градиентное элюирование (1,0 мл/мин), сначала 10-100% растворителя В за 25 мин и затем 100% растворителя В в течение 5 мин. Растворитель А представляет собой 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA, и растворитель В представляет собой 5% воды, 95% ацетонитрила, 0,05% TFA, УФ 220 нм.

Способ M: колонка SunFire C18 (3,5 мкм, 4,6 × 150 мм). Использовали градиентное элюирование (1,0 мл/мин), сначала 10-100% растворителя В за 18 мин и затем 100% растворителя В в течение 5 мин. Растворитель А представляет собой 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA, и растворитель В представляет собой 5% воды, 95% ацетонитрила, 0,05% TFA, УФ 220 нм.

Способ N: колонка XBridge Phenyl (3,5 мкм, 4,6 × 150 мм). Использовали градиентное элюирование (1,0 мл/мин), сначала 10-100% растворителя В за 18 мин и затем 100% растворителя В в течение 5 мин. Растворитель А представляет собой 95% воды, 5% ацетонитрила, 0,05% TFA, и растворитель В представляет собой 5% воды, 95% ацетонитрила, 0,05% TFA, УФ 220 нм.

Способы SFC и определения хиральной чистоты.

Способ I: Chiralpak AD-H, 250 × 4,6 мм, 5,0 мкм частицы; % CO₂: 60%, % соразтворителя: 40% {0,2% DEA в IPA:ACN (1:1)}, общий поток: 4,0 г/мин, обратное давление: 100 бар, температура: 25°C, УФ: 218 нм.

Способ II: Chiralpak OD-H, 250 × 4,6 мм, 5,0 мкм частицы; % CO₂: 60%, % соразтворителя: 40% {0,2% DEA в IPA:ACN (1:1)}, общий поток: 4,0 г/мин, обратное давление: 104 бар, температура: 24,9°C, УФ: 287 нм.

Способ III: Chiralpak OJ-H, 250 × 4,6 мм, 5,0 мкм частицы; % CO₂: 60%, % соразтворителя: 30% (0,3% DEA в метаноле), общий поток: 4,0 г/мин, обратное давление: 101 бар, температура: 23,6°C, УФ: 272 нм.

Способ IV: Chiralpak AS-H, 250 × 4,6 мм, 5,0 мкм частицы; % CO₂: 60%, % соразтворителя: 40% (0,3% DEA в метаноле), общий поток: 4,0 г/мин, обратное давление: 102 бар, температура: 25,4°C, УФ: 272 нм.

Способ V: Chiralcel OJ-H, 250 × 4,6 мм, 5,0 мкм частицы; % CO₂: 60%, % соразтворителя: 40% (0,2% DEA в метаноле), общий поток: 4,0 г/мин, обратное давление: 102 бар, температура: 24,6°C, УФ: 272 нм.

Способ VI: Lux Cellulose-2, 250 × 4,6 мм, 5,0 мкм частицы; % CO₂: 60%, % соразтворителя: 35% (0,2% DEA в метаноле), общий поток: 3,0 г/мин, обратное давление: 101 бар, температура: 23,6°C, УФ: 260 нм.

Способ VII: Chiralcel AS-H, 250 × 4,6 мм, 5,0 мкм частицы; % CO₂: 60%, % соразтворителя: 40% (0,2% DEA в метаноле), общий поток: 4,0 г/мин, обратное давление: 101 бар, температура: 24,4°C, УФ:

270 нм.

Способ VIII: Chiralpak IC, 250 × 4,6 мм, 5,0 мкм частицы; % CO₂: 60%, % соразвителя: 40% (0,2% DEA в метаноле), общий поток: 4,0 г/мин, обратное давление: 101 бар, температура: 24,4°C, УФ: 270 нм.

Способ IX: колонка: Chiralpak IF (250 × 4,6 мм), 5 мкм, подвижная фаза: 0,2% DEA в этаноле, поток: 1,0 мл/мин.

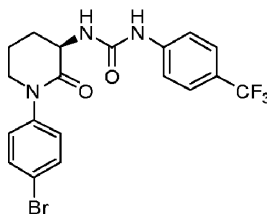
Способ X: колонка: Lux Amylose 2 (250 × 4,6 мм), 5 мкм, подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси н-гексан:этанол 5:95, поток: 1,0 мл/мин.

Способ XI: колонка: Chiralcel OD-H (250 × 4,6 мм), 5 мкм, подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси н-гексан:этанол 70:30, поток: 1,0 мл/мин.

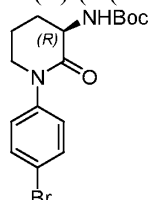
Способ XII: колонка: Chiralpak IH 250 × 4,6 мм), 5 мкм, подвижная фаза: 0,1% DEA в метаноле, поток: 1,0 мл/мин.

ЯМР, используемый в определении характеристик примеров. Спектры ¹H ЯМР получали с помощью спектрометров с преобразованием Фурье Bruker или JEOL®, работающих на следующих частотах: ¹H ЯМР: 400 МГц (Bruker или JEOL®) или 500 МГц (Bruker или JEOL®). ¹³C ЯМР: 100 МГц (Bruker или JEOL®). Данные спектров записывали в следующем формате: химический сдвиг (мультиплетность, константы взаимодействия, число атомов водорода). Химические сдвиги указывают в м.д. в сторону слабого поля внутреннего стандарта-тетраметилсилана (5 ед., тетраметилсилан=0 м.д.) и/или со ссылкой на пики растворителей, которые в спектрах ¹H ЯМР появляются при 2,49 м.д. для CD₂HSOCD₃, 3,30 м.д. для CD₂HOD, 1,94 для CD₃CN и 7,24 м.д. для CHCl₃, и которые в спектрах ¹³C ЯМР появляются при 39,7 м.д. для CD₃SOCD₃, 49,0 м.д. для CD₃OD и 77,0 м.д. для CDCl₃. Для всех спектров ¹³C ЯМР подавляли спин-спиновое взаимодействие с протонами.

Промежуточное соединение 1: (R)-1-(1-(4-бромфенил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



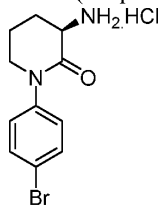
Промежуточное соединение 1a: трет-бутил-(R)-1-(1-(4-бромфенил)-2-оксопиперидин-3-ил)карбамат



В 1 л запаянной пробирке к раствору (R)-трет-бутил-(2-оксопиперидин-3-ил)карбамата (23 г, 110 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) добавляли 1,4-дибромбензол (28 г, 120 ммоль), трехосновный фосфат калия (34 г, 160 ммоль), йодид меди (8,2 г, 43 ммоль), N,N'-диметилендиамин (4,7 мл, 43 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10-15 мин и затем нагревали до 60°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью этилацетата (250 мл) и отмывали рассолом (200 мл). Органический слой высушивали на Na₂SO₄ и концентрировали с получением сырого продукта. Сырое соединение очищали через 330 г кварцевую колонку и элюировали с помощью этилацетата:петролейного эфира (40:60) с получением грязно-белых твердых веществ трет-бутил-(1-(4-бромфенил)-2-оксопиперидин-3-ил)карбамата (20 г). Анализ хиральной SFC очищенного продукта показал ~10% эпимеризацию. Соединение затем очищали посредством SFC с получением промежуточного соединения 1a (15 г, 40 ммоль, 38% выход) в виде белого твердого вещества. MS(ESI) (масс-спектрометрия с ионизацией распылением в электрическом поле) m/z: 369,0/371,0 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7,48 (d, J=4,8 Гц, 2H), 7,11 (d, J=4,8 Гц, 2H), 5,48 (br-s, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). [α]_D²⁵ (c=0,1, MeOH): +30,0. Хиральная чистота (SFC): 99,9%, время удерживания=4,15 мин (время пика-01 (0,105%)=3,03 мин и время удерживания пика-02 (99,9%)=4,15 мин; соразвитель: 0,2%DEA в метаноле; колонка: Whelk-01 (R,R) (250 × 4,6) мм 5 мкм; температура колонки: 24,5; общий поток: 3; скорость потока CO₂: 1,8; скорость потока соразвителя: 1,2; % соразвителя: 40; обратное давление 100).

Условия препаративной SFC: колонка/размеры: Whelk (R,R) (250 × 30) мм, 5 мкм; CO₂, %: 70%; соразвитель, %: 30% (0,2% DEA в метаноле); общий поток: 120 г/мин; обратное давление: 100 бар; температура: 30°C; УФ: 240 нм. Время удерживания пика-01=3,20 мин и время удерживания пика-02=4,60 мин.

Промежуточное соединение 1b: (R)-3-амино-1-(4-бромфенил)пиперидин-2-он-гидрохлорид

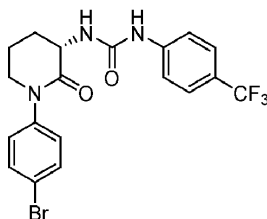


К охлажденному раствору промежуточного соединения 1a (400 мг, 1,1 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 4н. HCl в 1,4-диоксане (5,2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель испаряли и остаток высушивали в условиях вакуума с получением вязкого твердого вещества. Твердое вещество дополнительно растирали в порошок с простым диэтиловым эфиром (2×20 мл) и высушивали с получением промежуточного соединения 1b (300 мг, 0,98 ммоль, 91% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. MS(ESI) m/z: 271,0 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,36 (br. s., 3H), 7,65 - 7,60 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,64 - 3,58 (m, 1H), 2,28 - 2,24 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,96 - 1,85 (m, 1H).

Промежуточное соединение 1.

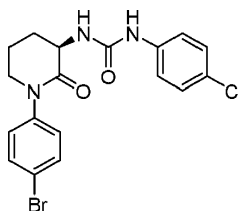
К охлажденному раствору промежуточного соединения 1b (R)-3-амино-1-(4-бромфенил)пиперидин-2-она (300 мг, 1,1 ммоль) в THF (10 мл) добавляли TEA (0,47 мл, 3,3 ммоль) и 1-изоцианат-4-(трифторметил)бензол (210 мг, 1,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением сырого соединения, которое растирали в порошок с простым диэтиловым эфиром с получением промежуточного соединения 1 (450 мг, 0,99 ммоль, 88% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS(ESI) m/z: 458,0 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,28 (s, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 6H), 7,31 - 7,26 (m, 2H), 6,71 (d, J=6,5 Гц, 1H), 4,37 - 4,23 (m, 1H), 3,75 - 3,59 (m, 2H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 1H).

Промежуточное соединение 2: (S)-1-(1-(4-бромфенил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



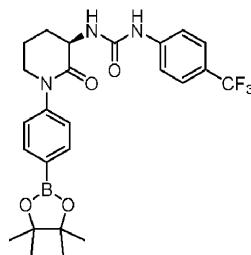
(S)-3-амино-1-(4-бромфенил)пиперидин-2-он синтезировали способом, аналогичным промежуточному соединению 1b. К охлажденному раствору (S)-3-амино-1-(4-бромфенил)пиперидин-2-он-гидрохлорида (300 мг, 1,1 ммоль) в THF (10 мл) добавляли TEA (0,39 мл, 2,8 ммоль) и 1-изоцианат-4-(трифторметил)бензол (210 мг, 1,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением сырого соединения, которое растирали в порошок с простым диэтиловым эфиром с получением промежуточного соединения 2 (300 мг, 0,66 ммоль, 59% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. MS(ESI) m/z: 459,0 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,21 (s, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 6H), 7,29 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,67 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 2H), 2,36 - 2,22 (m, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,87 - 1,73 (m, 1H).

Промежуточное соединение 3: (R)-1-(1-(4-бромфенил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-хлорфенил)мочевина



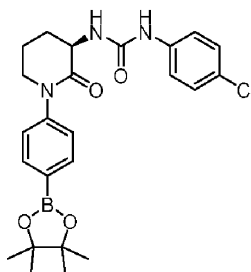
К охлажденному раствору (R)-3-амино-1-(4-бромфенил)пиперидин-2-она (350 мг, 1,3 ммоль) в THF (10 мл) добавляли TEA (0,45 мл, 2,6 ммоль) и 1-хлор-4-изоцианатбензол (200 мг, 1,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением сырого продукта, который растирали в порошок с простым диэтиловым эфиром с получением промежуточного соединения 3 (400 мг, 0,95 ммоль, 72% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS(ESI) m/z: 423,0 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSC-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 7,58 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,27 (dd, J=8,5, 6,0 Гц, 4H), 6,54 (d, J=6,5 Гц, 1H), 4,37 - 4,24 (m, 1H), 3,75 - 3,58 (m, 2H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 1H).

Промежуточное соединение 4: ((R)-1-(2-оксо-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



К раствору промежуточного соединения 1 (1,0 г, 2,2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли BIS-PIN (0,84 г, 3,3 ммоль) и ацетат калия (0,43 г, 4,4 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и загружали аддуктом Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,18 г, 0,22 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин и нагревали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через целитовую прокладку и отмывали этилацетатом (50 мл). Фильтрат концентрировали в условиях вакуума и сырое соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения 4 (0,70 г, 1,4 ммоль, 64% выход) в виде бледно-коричневого твердого вещества. MS(ESI) m/z: 504 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,2 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 4H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,78 - 3,61 (m, 2H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,29 (s, 12H).

Промежуточное соединение 5: (R)-1-(4-хлорфенил)-3-(2-оксо-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)фенил)пиперидин-3-ил)мочевина



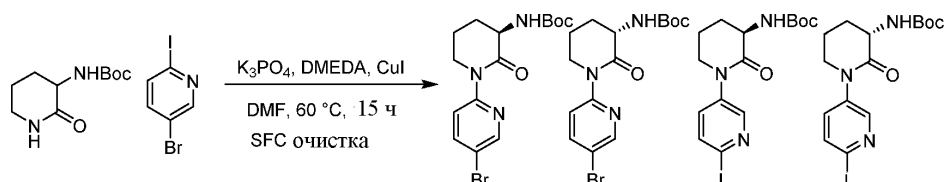
К раствору промежуточного соединения 3 (0,50 г, 1,2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли BIS-PIN (0,45 г, 1,8 ммоль) и ацетат калия (0,23 г, 2,4 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и загружали аддуктом Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,097 г, 0,12 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин и нагревали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через целитовую прокладку и отмывали этилацетатом (50 мл × 2). Фильтрат концентрировали в условиях вакуума и сырое соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения 5 (0,50 г, 1,1 ммоль, 90% выход) в виде бледно-коричневого твердого вещества. MS(ESI) m/z: 470,2 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,90 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,68 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,26 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,57 - 6,51 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,29 (s, 12H).

Промежуточное соединение 6: трет-бутил-(R)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)карбамат.

Промежуточное соединение 7: трет-бутил-(S)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)карбамат.

Промежуточное соединение 8: трет-бутил-(R)-1-(6-йодпиридин-3-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)карбамат.

Промежуточное соединение 9: трет-бутил-(S)-1-(6-йодпиридин-3-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)карбамат



Промежуточное соединение 7 Промежуточное соединение 8 Промежуточное соединение 9 Промежуточное соединение 10

К раствору, содержащему трет-бутил-(2-оксопиперидин-3-ил)карбамат (4,0 г, 19 ммоль) в сухом DMF (10 мл), добавляли 5-бром-2-йодпиридин (5,3 г, 19 ммоль) и фосфат калия, трехосновный (7,9 г, 37 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 30 мин и загружали йодидом меди(I) (0,36 г, 1,9 ммоль) и N,N'-диметилендиамином (0,33 г, 3,7 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 10 мин и нагревали при 60°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через целитовую прокладку, отмывали этилацетатом (50 мл) и фильтрат концентрировали в условиях ва-

куума. Сырое соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 2,3 г рацемической смеси, которую дополнительно подвергали энантиомерному разделению с использованием сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (способ I) с получением промежуточных соединений 7-10, в виде отдельных энантиомеров.

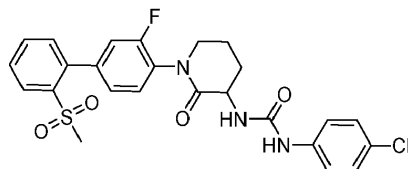
Промежуточное соединение 7 (1,5 г, 4,1 ммоль, 22% выход). MS(ESI) m/z : 372 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,44 (dd, $J=2,3$, 0,8 Гц, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 5,48 (br. s., 1H), 4,47 - 4,33 (m, 2H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 1H), 1,48 (s, 9H); абсолютную стереохимию промежуточного соединения 7 подтверждали кристаллической структурой одиночной молекулы.

Промежуточное соединение 8 (0,90 г, 2,4 ммоль, 13% выход). MS(ESI) m/z : 372 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,44 (dd, $J=2,3$, 0,8 Гц, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 5,48 (br. s., 1H), 4,47 - 4,33 (m, 2H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

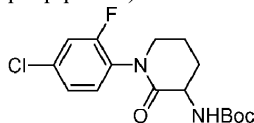
Промежуточное соединение 9 (1,9 г, 4,6 ммоль, 24% выход). MS(ESI) m/z : 418 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,59 (dd, $J=2,3$, 0,8 Гц, 1H), 7,95 (dd, $J=8,8$, 2,3 Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=8,8$, 0,8 Гц, 1H), 5,49 (br. s., 1H), 4,47 - 4,33 (m, 2H), 3,73-3,66 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Промежуточное соединение 10 (2,2 г, 5,3 ммоль, 28% выход) MS(ESI) m/z : 418 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,59 (dd, $J=2,3$, 0,8 Гц, 1H), 7,95 (dd, $J=8,8$, 2,3 Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=8,8$, 0,8 Гц, 1H), 5,49 (br. s., 1H), 4,47 - 4,33 (m, 2H), 3,73-3,66 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Пример 1. 1-(4-Хлорфенил)-3-(1-(3-фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)мочевина

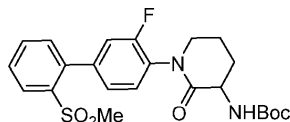


Пример 1А. трет-Бутил(1-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксопиперидин-3-ил)карбамат



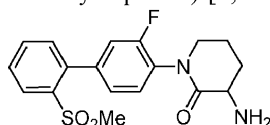
Смесь 4-хлор-2-фтор-1-йодбензола (5,3 г, 21 ммоль), трет-бутил (2-оксопиперидин-3-ил)карбамата (2,0 г, 9,3 ммоль), N,N'-диметил-1,2-этандиамина (0,25 г, 2,8 ммоль), CuI (0,89 г, 4,7 ммоль) и K_2CO_3 (6,5 г, 47 ммоль) в n-BuOH (20 мл) дегазировали азотом и нагревали до 100°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку и отмывали с помощью EtOAc. Реакционный раствор концентрировали и остаток разбавляли с помощью EtOAc, отмывали насыщенным водным раствором NH_4Cl с последующей отмывкой рассолом. Органические слои высушивали на MgSO_4 и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением заявляемого соединения (1,2 г, 37% выход). Наблюдали частичную рацемизацию стереоцентра. MS (ESI) m/z 343,1 (M+H).

Пример 1В. трет-Бутил(1-(3-фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)карбамат



Смесь примера 1А (150 мг, 0,44 ммоль), (2-(метилсульфонил)фенил)бороновой кислоты (260 мг, 1,3 ммоль), Na_2CO_3 (230 мг, 2,2 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (47 мг, 0,066 ммоль) в толуоле (2,0 мл), EtOH (2,0 мл) и H_2O (0,20 мл) продували аргоном и нагревали с помощью сверхвысокочастотного излучения в течение 1 ч при 150°C в запаянном флаконе. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением примера 1В (160 мг, 79% выход. MS (ESI) m/z 463,2 (M+H).

Пример 1С. 3-Амино-1-(3-фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пиперидин-2-он

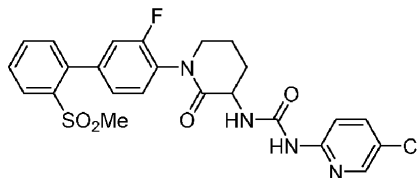


К раствору примера 1В (160 мг, 0,35 ммоль) в CH_2Cl_2 (5,0 мл) добавляли HCl в диоксане (0,87 мл, 3,5 ммоль). После перемешивания в течение 6 ч при комнатной температуре реакционную смесь концен-

трировали с получением сырого продукта (125 мг, 99%.) MS (ESI) m/z 363,1 (M+H).

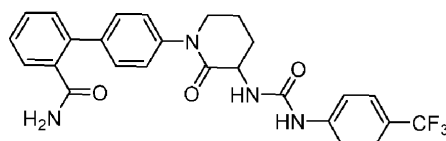
Пример 1. К раствору примера 1С (30 мг, 0,075 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли 1-хлор-4-изоцианатбензол (12 мг, 0,075 ммоль) и Et_3N (0,11 мл, 0,75 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали и продукт очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением заявляемого соединения, (55 мг, 60% выход). MS (ESI) m/z 516,1 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,50 (s, 1H), 8,25 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,05 - 7,63 (m, 9H), 7,16 - 6,97 (m, 3H), 6,72 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,33 - 4,10 (m, 1H), 4,04 - 3,84 (m, 2H), 2,35 (t, $J=9,0$ Гц, 1H), 2,18 (d, $J=9,8$ Гц, 2H), 2,04 - 1,86 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,74 мин (способ В).

Пример 2. 1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-3-(1-(3-фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)мочевина

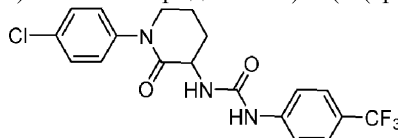


К раствору 5-хлорпиридин-2-амин (10 мг, 0,078 ммоль) в DCM (0,50 мл) добавляли пиридин (0,025 мл, 0,31 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (17 мг, 0,086 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли 1С (28 мг, 0,078 ммоль) с последующим добавлением TEA (0,050 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением заявляемого соединения (19 мг, 46% выход. MS(ESI) m/z 517,0 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,47 (s, 1H), 8,22 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,01 (br. s., 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,58 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,36 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,51 - 4,35 (m, 1H), 3,80 - 3,56 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,33 (dd, $J=11,6, 5,8$ Гц, 1H), 2,03 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 1,89 - 1,83 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,60 мин (способ А).

Пример 3. 4'-(2-Оксо-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид



Пример 3А. 1-(1-(4-Хлорфенил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



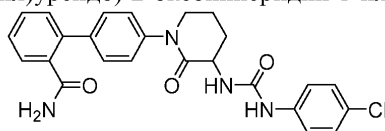
Пример 3А синтезировали из 1-хлор-4-йодбензола с использованием процедур, описанных в примерах 1А и 1С. 1. MS (ESI) m/z 412,3 (M+H).

Пример 3. К раствору примера 3А (25 мг, 0,061 ммоль), (2-карбамоилфенил)бороновой кислоты (30 мг, 0,18 ммоль) и CsF (46 мг, 0,30 ммоль) в CH_3CN (1,3 мл) и H_2O (0,20 мл) добавляли дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий (II) (9,0 мг, 0,012 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали с помощью сверхвысокочастотного излучения в течение 0,5 ч при 150°C в запаянном флаконе. Реакционную смесь фильтровали и продукт очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением заявляемого соединения, (2,1 мг, 6,7% выход.) MS (ESI) m/z 497,3 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,26 (s, 1H), 7,71 (br. s., 1H), 7,61 - 7,53 (m, 3H), 7,49 - 7,23 (m, 9H), 6,74 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 3,72 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 3,52 (br. s., 1H), 2,28 (br. s., 1H), 2,00 (br. s., 2H), 1,82 (br. s., 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,649 мин (способ В).

Ниже представлены дополнительные примеры соединений согласно формуле (I) согласно настоящему изобретению, полученные с использованием описанных выше способов или их модификаций, известных специалисту в настоящей области техники.

Примеры 4-30 ниже получали аналогично с использованием общих процедур, описанных для примера 1.

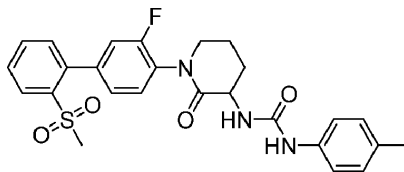
Пример 4. 4'-(3-(3-(4-Хлорфенил)уреидо)-2-оксопиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид



MS(ESI) m/z 462,9 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,94 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 - 7,23 (m,

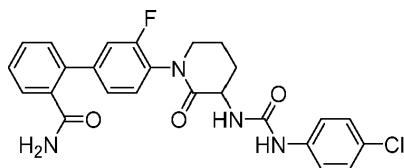
13H), 6,58 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 1H), 3,83 - 3,60 (m, 2H), 2,34 - 2,20 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,90-1,69 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,48 мин (способ В).

Пример 5. 1-(1-(3-Фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(п-толил)мочевина



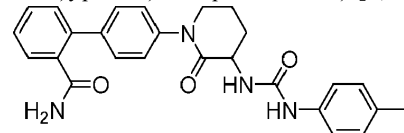
MS(ESI) m/z 495,9 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, J=11,0 Гц, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 3H), 7,03 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,46 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,25 (d, J=6,9 Гц, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,61 мин (способ В).

Пример 6. 4'-(3-(3-(4-Хлорфенил)уреидо)-2-оксопиперидин-1-ил)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид



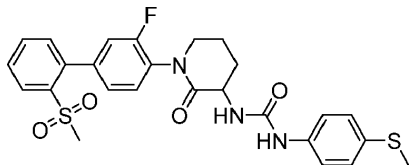
MS(ESI) m/z 481,1 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56 - 7,38 (m, 8H), 7,34 - 7,19 (m, 4H), 6,59 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 1H), 3,69 - 3,49 (m, 2H), 2,27 (d, J=6,3 Гц, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,83 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,59 мин (способ В).

Пример 7. 4'-(2-Оксо-3-(3-(п-толил)уреидо)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид



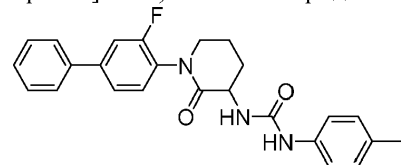
MS(ESI) m/z 443 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 7,74 (br. s., 1H), 7,54 - 7,23 (m, 11H), 7,04 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,48 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 1H), 3,78 - 3,63 (m, 1H), 2,27 (m, 5H), 1,98 (m, 2H), 1,85 - 1,66 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,39 мин (способ В).

Пример 8. 1-(1-(3-Фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(метилтио)фенил)мочевина



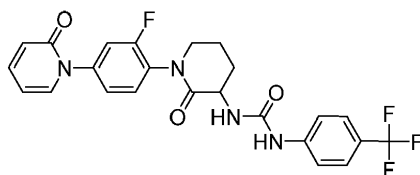
MS(ESI) m/z 528,1 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,09 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,77 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,26 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,52 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 2H), 1,84 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,65 мин (способ В).

Пример 9. 1-(1-(3-Фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(п-толил)мочевина



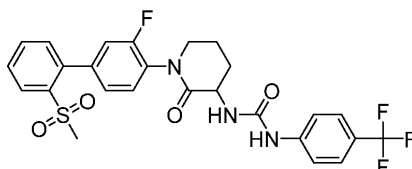
MS(ESI) m/z 418,2 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (s, 1H), 7,84 - 7,35 (m, 8H), 7,27 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,04 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,49 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,42 - 4,27 (m, 1H), 3,74 - 3,60 (m, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,82 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=2,06 мин (способ В).

Пример 10. 3-{1-[2-Фтор-4-(2-оксо-1,2-дигидропиперидин-1-ил)фенил]-2-оксопиперидин-3-ил}-1-[4-(трифторметил)фенил]мочевина



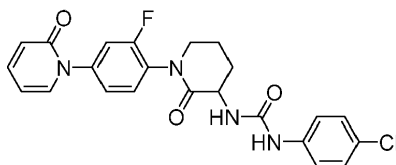
MS(ESI) m/z 488,8 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,18 (s, 1H), 7,76 - 7,44 (m, 8H), 7,30 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,72 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,51 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,37 (t, $J=6,6$ Гц, ш), 4,45 - 4,28 (m, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 2,26 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,87 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,55 мин (способ В).

Пример 11. 1-(1-(3-Фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



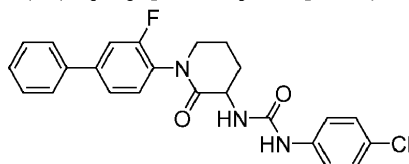
MS(ESI) m/z 550,1 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,19 (s, 1H), 8,11 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,78 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 4H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,37 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 3,78 - 3,62 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,93 - 1,79 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,86 мин (способ А).

Пример 12. 1-(4-Хлорфенил)-3-{1-[2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)фенил]-2-оксопиперидин-3-ил} мочевины



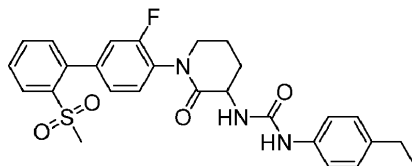
MS(ESI) m/z 455,2 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,87 (s, 1H), 7,65 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,57 - 7,37 (m, 5H), 7,32 - 7,17 (m, 3H), 6,59 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,37 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,56 - 4,29 (m, 1H), 3,85 - 3,62 (m, 2H), 2,26 (m, 5,6 Гц, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,47 мин (способ А).

Пример 13. 1-(4-Хлорфенил)-3-(1-(3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)мочевина



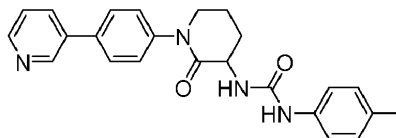
MS(ESI) m/z 438,2 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (s, 1H), 7,81 - 7,38 (m, 10H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 6,59 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,40 - 4,27 (m, 1H), 3,67 - 3,41 (m, 2H), 2,28 (d, $J=6,2$ Гц, 1H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,84 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=2,02 мин (способ А).

Пример 14. 1-(4-Этилфенил)-3-(1-(3-фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)мочевина



MS(ESI) m/z 510,3 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 2H), 7,37 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=7,9$ Гц, 3H), 7,06 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,48 (m, 1H), 4,42 - 4,28 (m, 1H), 3,76 - 3,60 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,14 (t, $J=7,5$ Гц, 3H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,79 мин (способ В).

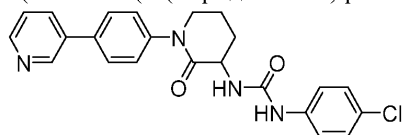
Пример 15. 1-(4-Этилфенил)-3-(1-(3-фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)мочевина



MS(ESI) m/z 400,9 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 (d, $J=4,1$ Гц,

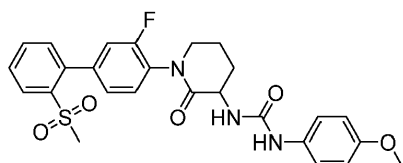
1H), 8,11 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,60 - 7,41 (m, 3H), 7,29 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,04 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,49 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,56 - 4,17 (m, 1H), 3,89 - 3,64 (m, 2H), 2,30 (dd, J=11,9, 5,8 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,86 - 1,68 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,47 мин (способ В).

Пример 16. 1-(4-Хлорфенил)-3-(2-оксо-1-(4-(пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-3-ил)мочевина



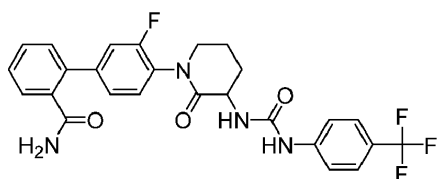
MS(ESI) m/z 421,1 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,55 - 7,39 (m, 5H), 7,27 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,58 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,39 - 4,20 (m, 1H), 3,82 - 3,62 (m, 2H), 2,29 (m, 5,8 Гц, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,85 - 1,67 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,56 мин (способ В).

Пример 17. 1-(1-(3-Фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-метоксифенил)мочевина



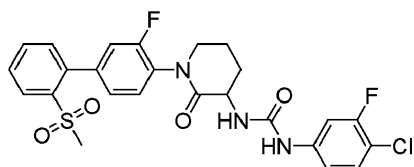
MS(ESI) m/z 511,8 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,10 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,78 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,70 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,36 (d, J=10,9 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,7 Гц, 3H), 6,82 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,42 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,42 - 4,28 (m, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 4H), 3,48 - 3,34 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,83 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,46 мин (способ В).

Пример 18. 3'-Фтор-4'-(2-оксо-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид



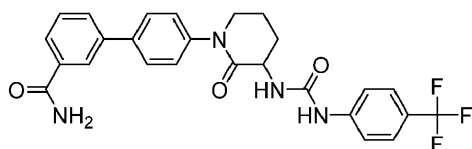
MS(ESI) m/z 515,2 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (s, 4H), 7,51 - 7,38 (m, 6H), 7,34 - 7,21 (m, 2H), 6,71 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,42 - 4,24 (m, 1H), 3,76 - 3,48 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,73 мин (способ В).

Пример 19. 1-(4-Хлор-3-фторфенил)-3-(1-(3-фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)мочевина



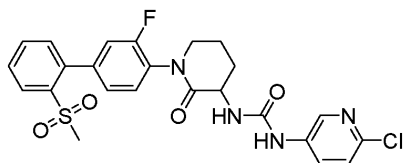
MS(ESI) m/z 534,2 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,09 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,85 - 7,59 (m, 3H), 7,51 - 7,24 (m, 5H), 7,08 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,68 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,42 - 4,28 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,91 - 1,54 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,93 мин (способ В).

Пример 20. 4'-(2-Оксо-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид



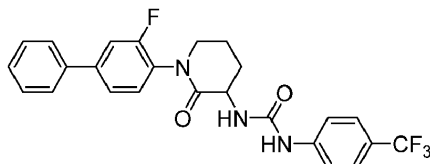
MS(ESI) m/z 497,3 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,21 - 8,11 (m, 2H), 7,83 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,74 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,65 - 7,52 (m, 5H), 7,41 (d, J=7,7 Гц, 3H), 6,75 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,40 - 4,21 (m, 1H), 3,71 (br. s., 2H), 2,26 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,84 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,68 мин (способ В).

Пример 21. 1-(6-Хлорпиперидин-3-ил)-3-(1-(3-фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)мочевина



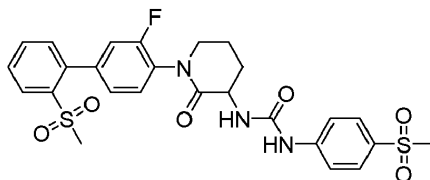
MS(ESI) m/z 517,2 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,41 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J=8,7, 2,6$ Гц, 1H), 7,83 - 7,67 (m, 2H), 7,51 - 7,24 (m, 5H), 6,77 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,45 - 4,23 (m, 1H), 3,75 - 3,56 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,40 - 2,26 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,64 мин (способ А).

Пример 22. 1-(1-(3-Фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



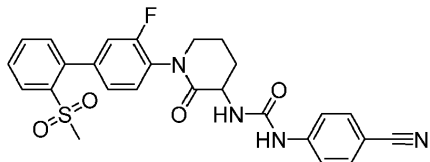
MS(ESI) m/z 472,2 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 7,72 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,65 - 7,54 (m, 6H), 7,51 - 7,28 (m, 3H), 6,74 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 1H), 3,73 - 3,58 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,86 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=2,18 мин (способ В).

Пример 23. 1-(1-(3-Фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(метилсульфонил)фенил)мочевина



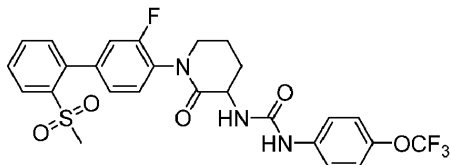
MS(ESI) m/z 560,2 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,10 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,85 - 7,58 (m, 6H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,22 (m, 2H), 6,79 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,46 - 4,29 (m, 1H), 3,82 - 3,46 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,95 - 2,85 (m, 3H), 2,29 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 2,04 (br. s., 2H), 1,89 (s, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,46 мин (способ В).

Пример 24. 1-(4-Цианофенил)-3-(1-(3-фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)мочевина



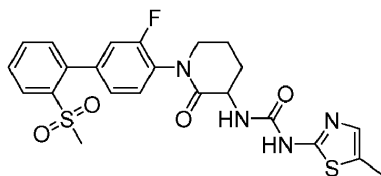
MS(ESI) m/z 507,2 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,10 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,78 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,70 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,36 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=8,7$ Гц, 3H), 6,82 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,42 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,42 - 4,28 (m, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,83 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,57 мин (способ В).

Пример 25. 1-(1-(3-Фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевина



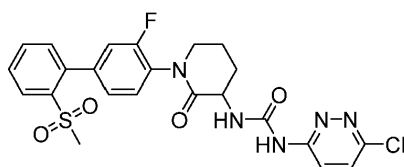
MS(ESI) m/z 566,3 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,10 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,78 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,70 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 4H), 7,37 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,60 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 3,76 - 3,59 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,92 - 1,76 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,88 мин (способ А).

Пример 26. 1-(1-(3-Фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(5-метилтиазол-2-ил)мочевина



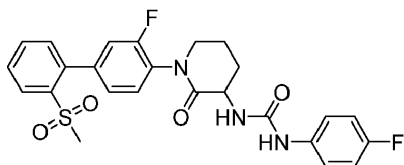
MS(ESI) m/z 502,8 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,11 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,83 - 7,69 (m, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,25 (m, 2H), 7,08 - 6,93 (m, 2H), 4,47 - 4,23 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,29 (s, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,32 мин (способ А).

Пример 27. 1-(6-Хлорпиридазин-3-ил)-3-(1-(3-фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)мочевина



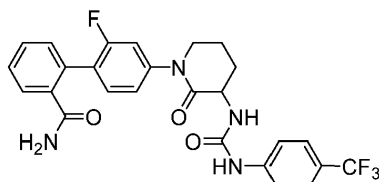
MS(ESI) m/z 518,2 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,22 - 7,98 (m, 2H), 7,88 - 7,63 (m, 4H), 7,51 - 7,39 (m, 2H), 7,32 - 7,18 (m, 2H), 4,67 - 4,32 (m, 1H), 3,69 (br. s., 2H), 2,89 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,89 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,46 мин (способ А).

Пример 28. 1-(1-(3-Фтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-фторфенил)мочевина



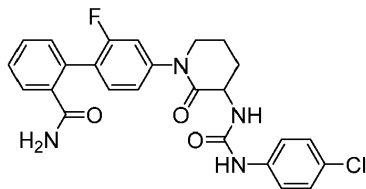
MS(ESI) m/z 500 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,09 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 7,26 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,51 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 1H), 3,67 - 3,52 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,84 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,54 мин (способ В).

Пример 29. 2'-Фтор-4'-(2-оксо-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид



MS(ESI) m/z 515 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,30 (s, 1H), 7,70 (br. s., 1H), 7,63 - 7,11 (m, 12H), 6,77 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,50 - 4,30 (m, 1H), 3,75 (d, $J=19,2$ Гц, 2H), 2,38 - 2,20 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,64 мин (способ А).

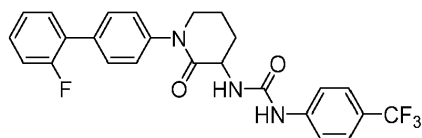
Пример 30. 4'-(3-(3-(4-Хлорфенил)уреидо)-2-оксопиперидин-1-ил)-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид



MS(ESI) m/z 481 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,97 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 - 7,10 (m, 12H), 6,59 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 1H), 3,85 - 3,67 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,80 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,63 мин (способ А).

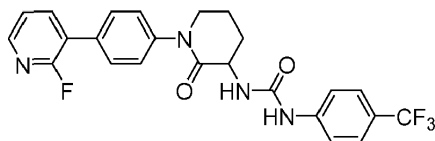
Примеры 31-53 получали аналогично с использованием процедур, описанных выше для примера 2 или 3.

Пример 31. 1-(1-(2'-Фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



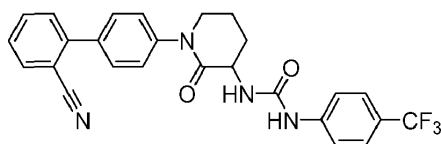
MS(ESI) m/z 472,3 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,19 (s, 1H), 7,73 - 7,49 (m, 7H), 7,40 (d, $J=7,9$ Гц, 3H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 6,70 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,42 - 4,23 (m, 1H), 3,86 - 3,72 (m, 2H), 2,33 - 2,19 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,84 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=2,14 мин (способ В).

Пример 32. 1-(1-(4-(2-Фторпиридин-3-ил)фенил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



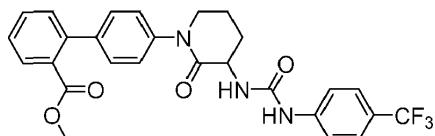
MS(ESI) m/z 473 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,32 - 8,04 (m, 2H), 7,75 - 7,55 (m, 6H), 7,49 - 7,32 (m, 3H), 6,71 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,48 - 4,29 (m, 1H), 3,82 - 3,62 (m, 1H), 3,61 - 3,48 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,88 - 1,64 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,91 мин (способ В).

Пример 33. 1-(1-(2'-Циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



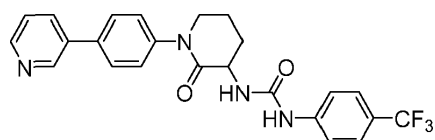
MS(ESI) m/z 479,2 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,23 (s, 1H), 7,94 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 8H), 7,48 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,72 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,45 - 4,25 (m, 1H), 3,92 - 3,68 (m, 2H), 2,28 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 2H), 1,65 (s, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,89 мин (способ А).

Пример 34. Метил 4'-(2-оксо-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат



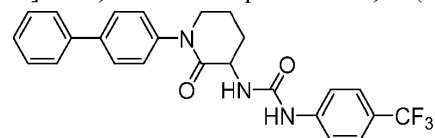
MS(ESI) m/z 512 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 7,73 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 5H), 7,50 - 7,25 (m, 6H), 6,69 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,42 - 4,24 (m, 1H), 3,75 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,29 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,44 - 1,07 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=2,09 мин (способ А).

Пример 35. 1-(2-Оксо-1-(4-(пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



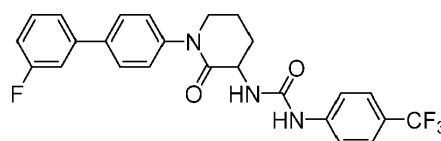
MS(ESI) m/z 455,1 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,57 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,63 - 7,32 (m, 7H), 6,71 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 1H), 3,60 - 3,42 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,37 мин (способ А).

Пример 36. 1-(1-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



MS(ESI) m/z 454,3 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 7,74 - 7,55 (m, 8H), 7,50 - 7,32 (m, 5H), 6,70 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 1H), 3,81 - 3,54 (m, 2H), 2,28 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,88 - 1,72 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=2,12 мин (способ А).

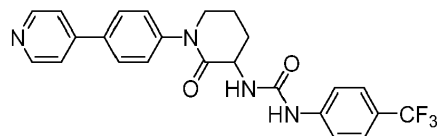
Пример 37. 1-(1-(3'-Фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



MS(ESI) m/z 472,2 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,20 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,62 - 7,36 (m, 9H), 7,18 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,40 - 4,20 (m, 1H), 3,78 - 3,56 (m, 2H), 2,28 - 2,22

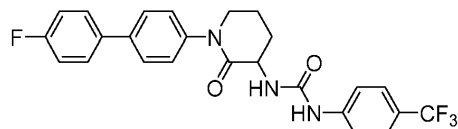
(m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,84 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=2,1 мин (способ).

Пример 38. 1-(2-Оксо-1-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



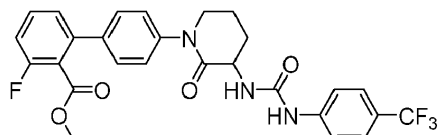
MS(ESI) m/z 454,9 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,61 (d, J=5,0 Гц, 2H), 7,82 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,72 (d, J=5,6 Гц, 2H), 7,58 (s, 4H), 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,70 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 1H), 3,83 - 3,66 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,67 мин (способ В).

Пример 39. 1-(1-(4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



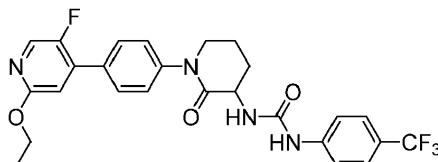
MS(ESI) m/z 472 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,22 (s, 1H), 7,81 - 7,52 (m, 8H), 7,39 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,29 (t, J=8,7 Гц, 2H), 6,70 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 1H), 3,82 - 3,59 (m, 2H), 2,38 - 2,21 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,84 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=2,04 мин (способ А).

Пример 40. Метил-3-фтор-4'-(2-оксо-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат



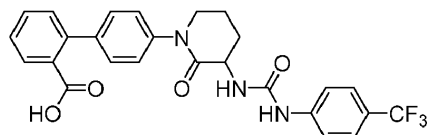
MS(ESI) m/z 530,4 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 7,70 - 7,53 (m, 5H), 7,42 - 7,29 (m, 6H), 6,90 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,45 - 4,29 (m, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 1H), 3,67 - 3,37 (m, 4H), 2,11 - 1,62 (m, 3H), 1,41 - 1,05 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=2,15 мин (способ В).

Пример 41. 1-(1-(4-(2-Этокси-5-фторпиридин-4-ил)фенил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



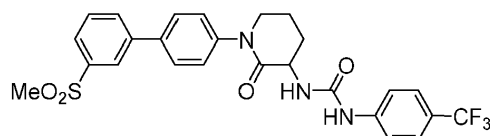
MS(ESI) m/z 517,3 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,75 - 7,55 (m, 6H), 7,46 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,98 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,73 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,45 - 4,25 (m, 3H), 3,91 - 3,68 (m, 2H), 3,54 - 3,41 (m, 3H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,85 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=2,17 мин (способ В).

Пример 42. 4'-(2-Оксо-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



MS(ESI) m/z 498,1 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 7,78 - 7,53 (m, 5H), 7,47 - 7,17 (m, 7H), 6,99 (d, J=6,1 Гц, 1H), 4,43 - 4,24 (m, 1H), 3,75 - 3,57 (m, 2H), 2,29 (d, J=5,8 Гц, 1H), 1,98 (d, J=6,1 Гц, 2H), 1,86 - 1,63 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,92 мин (способ А).

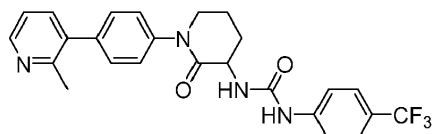
Пример 43. 1-(1-(3'-(Метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



MS(ESI) m/z 532,1 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,23 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 3H), 7,58 (s, 4H), 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,74 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,33 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,88 - 3,66 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,26 (d, J=5,8 Гц, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 2H), 1,82 (s, 1H). Ана-

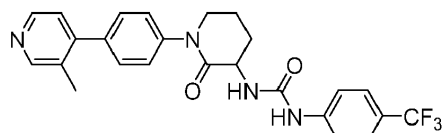
литическая ВЭЖХ: RT=1,78 мин (способ В).

Пример 44. 1-(1-(4-(2-Метилпиридин-3-ил)фенил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



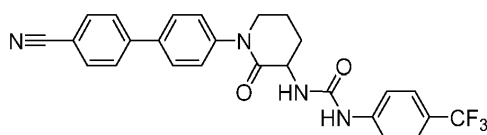
MS(ESI) m/z 468,9 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,24 (s, 1H), 8,66 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,69 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,61 - 7,34 (m, 8H), 6,73 (d, $J=6,7$ Гц, ш), 4,48 - 4,33 (m, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 2H), 2,66 - 2,54 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,87 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,9 мин (способ В).

Пример 45. 1-(1-(4-(3-Метилпиридин-4-ил)фенил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



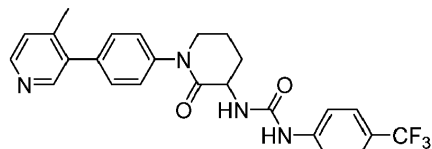
MS(ESI) m/z 469,1 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,62 - 8,37 (m, 2H), 7,71 - 7,52 (m, 4H), 7,45 (d, $J=2,3$ Гц, 4H), 7,26 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 1H), 3,86 - 3,66 (m, 2H), 2,28 (m, 4H), 2,01 (m, 2H), 1,90 - 1,77 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,76 мин (способ В).

Пример 46. 1-(1-(4'-Циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



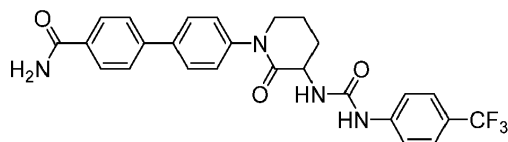
MS(ESI) m/z 479,2 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,24 (s, 1H), 8,03 - 7,86 (m, 4H), 7,78 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,65 - 7,53 (m, 4H), 7,46 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,73 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 1H), 3,81 - 3,62 (m, 1H), 3,55 - 3,32 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,92 - 1,64 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=2 мин (способ А).

Пример 47. 1-(1-(4-(4-Метилпиридин-3-ил)фенил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



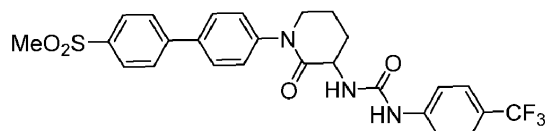
MS(ESI) m/z 468,9 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,26 (s, 1H), 8,55 - 8,37 (m, 2H), 7,59 (s, 4H), 7,49 - 7,40 (m, 4H), 7,26 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,44 - 4,25 (m, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 1H), 3,71 - 3,50 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,89 - 1,56 (m, 2H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,83 мин (способ В).

Пример 48. 4'-(2-Оксо-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



MS(ESI) m/z 497,1 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,24 (s, 1H), 8,05 (br. s., 1H), 7,96 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,83 - 7,72 (m, 4H), 7,68 - 7,54 (m, 4H), 7,47 - 7,35 (m, 3H), 6,72 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,46 - 4,33 (m, 1H), 3,88 - 3,65 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,84 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,61 мин (способ В).

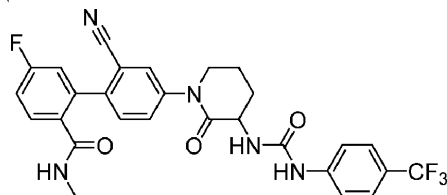
Пример 49. 1-(1-(4'-(Метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



MS(ESI) m/z 532 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,59 (br. s., 1H), 8,09 - 7,94 (m, 4H), 7,80 (d,

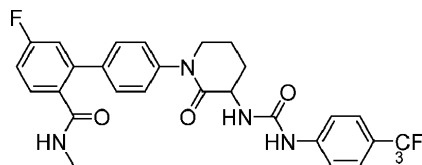
$J=8,3$ Гц, 2H), 7,70 - 7,43 (m, 6H), 7,10 (br. s., 1H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 3,94 - 3,63 (m, 2H), 2,63 - 2,49 (s, 3H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,90 - 1,77 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,71 мин (способ А).

Пример 50. 2'-Циано-5-фтор-N-метил-4'-(2-оксо-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид



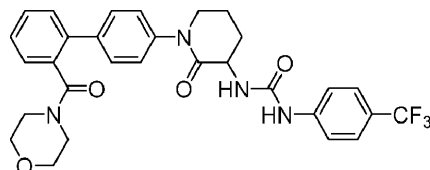
MS(ESI) m/z 554 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,15 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,66 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,55 (dd, $J=8,4$, 6,0 Гц, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 7,20 (dd, $J=9,8$, 2,1 Гц, 1H), 7,10 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,99 - 6,79 (m, 2H), 6,32 (s, 2H), 4,32 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,14 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,58 (d, $J=4,6$ Гц, 3H), 2,03 - 1,59 (m, 4H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,74 мин (способ А).

Пример 51. 5-Фтор-N-метил-4'-(2-оксо-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид



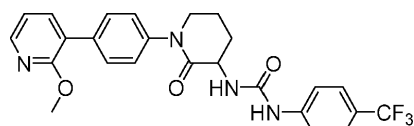
MS(ESI) m/z 528,8 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,15 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,59 (s, 4H), 7,49 - 7,09 (m, 7H), 6,69 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,44 - 4,24 (m, 1H), 3,86 - 3,53 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,28 (dd, $J=12,1$, 5,7 Гц, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,69 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,69 мин (способ В).

Пример 52. 1-(1-(2'-(Морфолин-4-карбонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина



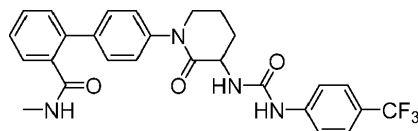
MS(ESI) m/z 567,2 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 7,68 - 7,26 (m, 12H), 6,81 - 6,59 (m, 1H), 4,34 (br. s., 1H), 3,74 - 3,49 (m, 2H), 3,31 - 3,05 (m, 2H), 3,00 - 2,87 (m, 2H), 2,80 - 2,63 (m, 2H), 2,42 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,28 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 2H), 1,89 - 1,72 (m, 2H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,88 мин (способ В).

Пример 53. 1-(1-(4-(2-Метоксипиперидин-3-ил)фенил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина

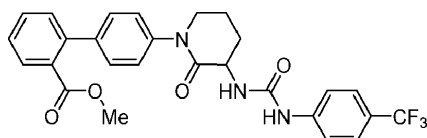


MS(ESI) m/z 484,9 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,26 - 8,10 (m, 1H), 7,85 - 7,72 (m, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 6H), 7,35 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,15 - 6,94 (m, 1H), 6,77 - 6,63 (m, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73 - 3,58 (m, 2H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 2,10 - 1,96 (m, 2H), 1,87 - 1,68 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=2,01 мин (способ В).

Пример 54. N-Метил-4'-(2-оксо-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид

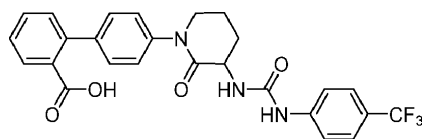


Пример 54А. Метил 4'-(2-оксо-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат



Пример 54А синтезировали из примера 3А и 2-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты путем, сходным с путем, описанным в получении примера 3. MS (ESI) m/z 512,5 (M+H).

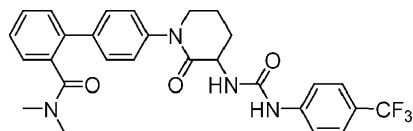
Пример 54В. 4'-(2-Оксо-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



К раствору примера 54А (100 мг, 0,20 ммоль) в THF (1,0 мл), MeOH (1,0 мл) и H₂O (0,20 мл) добавляли LiOH·H₂O (41 мг, 0,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляли с помощью EtOAc и 1н. HCl, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Комбинированные экстракты отмывали рассолом, высушивали на Na₂SO₄ и концентрировали с получением сырого продукта (80 мг, 0,16 ммоль). MS (ESI) m/z 498,4 (M+H).

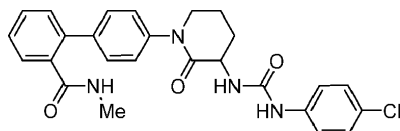
Пример 54. Смесь примера 54В (40 мг, 0,080 ммоль), метанамина (0,015 мл, 0,40 ммоль), HATU (61 мг, 0,16 ммоль) и Et₃N (0,11 мл, 0,80 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционный раствор фильтровали и продукт очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением заявляемого соединения (2,0 мг, 0,0038 ммоль). MS (ESI) m/z 511,0 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,18 - 8,07 (m, 1H), 7,61 (m, 5H), 7,36 (m, 7H), 6,86 - 6,65 (m, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 1H), 3,81 - 3,63 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 2,01 (m, 2H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,649 мин (способ А).

Пример 55. N,N-Диметил-4'-(2-оксо-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид

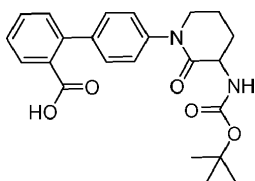


Пример 55 синтезировали с использованием процедур, описанных в примере 54. MS(ESI) m/z 525,2 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,58 (s, 1H), 7,79 - 7,29 (m, 12H), 7,10 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,46 - 4,28 (m, 1H), 3,80 - 3,57 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,27 (d, J=6,1 Гц, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=1,76 мин (способ А).

Пример 56. 4'-(3-(3-(4-Хлорфенил)уреидо)-2-оксопиперидин-1-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид

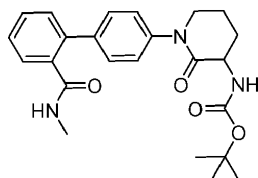


Пример 56А. 4'-(3-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-2-оксопиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



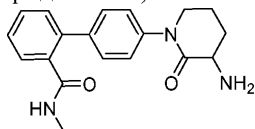
Пример 56А получали из 1-хлор-4-йодбензола и 2-боронобензойной кислоты путем, сходным с путем, описанным в получении примера 1А и примера 1В. MS (ESI) m/z 411,3 (M+H).

Пример 56В. трет-Бутил-(1-(2'-(метилкарбамоил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)карбамат



Пример 56В получали из примера 56А с использованием условий амидного сочетания, описанных в получении примера 4. MS (ESI) m/z 424,3 (M+H).

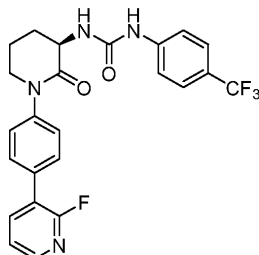
Пример 56С. 4'-(3-Амино-2-оксопиперидин-1-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид



Пример 56С получали из примера 56В с использованием условий снятия защитных групп, описанных в получении примера 1С. MS (ESI) m/z 324,1 (M+H).

Пример 56 получали из примера 5С и 1-хлор-4-изоцианатбензола с использованием условий, описанных в получении примера 1. MS (ESI) m/z 477,4 (M+H).

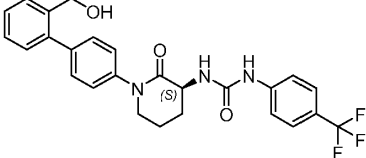
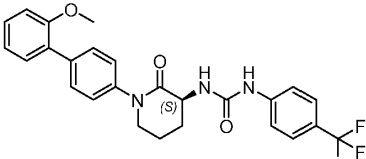
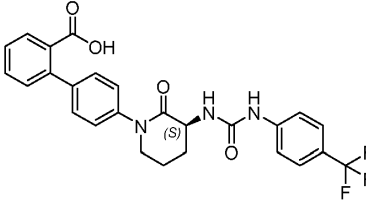
Пример 57. (R)-1-(1-(4-(2-Фторпиридин-3-ил)фенил)-2-оксопиперидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина

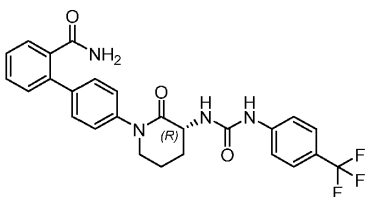
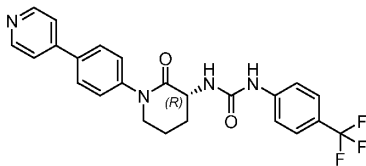
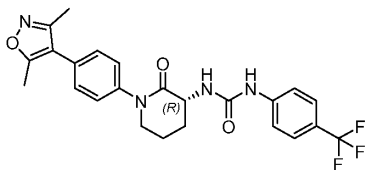
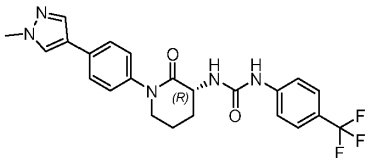


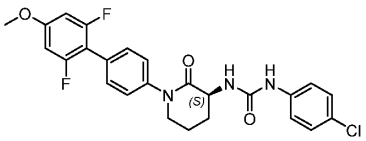
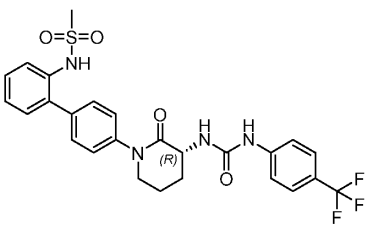
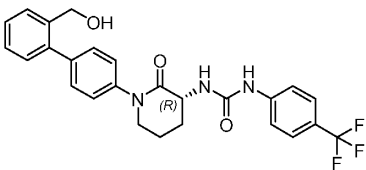
К раствору промежуточного соединения 1 в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли фосфат калия, трехосновный (23 мг, 0,13 ммоль) и (2-фторпиридин-3-ил)бороновую кислоту (11 мг, 0,079 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и загружали аддуктом Pd(dppf)Cl₂·DCM (5,4 мг, 6,6 мкмоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин и нагревали при 60°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали, фильтровали через целитовую прокладку и фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением сырого продукта, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением заявляемого соединения (11 мг, 34%, 0,023 ммоль) в виде грязно-белого твердого вещества. MS(ESI) m/z : 473,1 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,25 (d, J=5,14 Гц, 1H), 8,18-8,11 (m, 1H), 7,68-7,56 (m, 6H), 7,51-7,44 (m, 3H), 6,70 (d, J=6,60 Гц, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 3,82-3,68 (m, 2H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 1H). Аналитическая ВЭЖХ: RT=2,08 мин, (способ F).

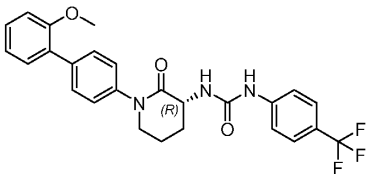
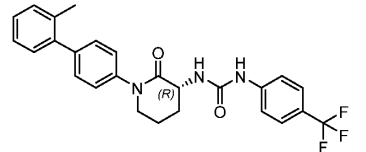
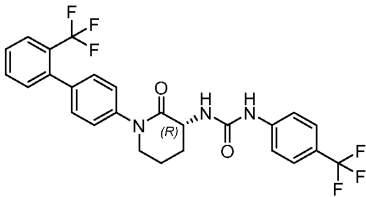
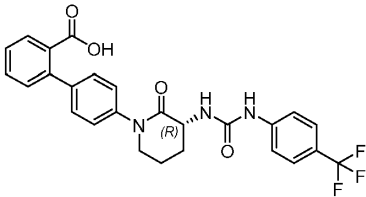
Следующие примеры в табл. 2 получали с использованием процедур, аналогичных показанным в примере 57, из промежуточных соединений 1-3 с использованием соответствующих бороновых кислот.

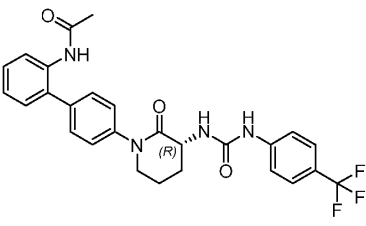
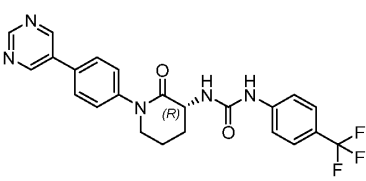
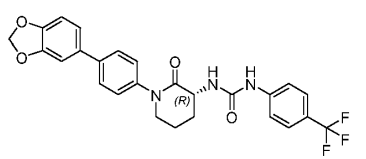
Таблица 2

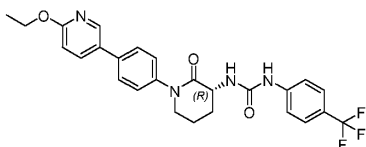
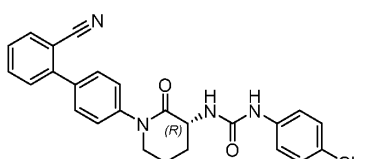
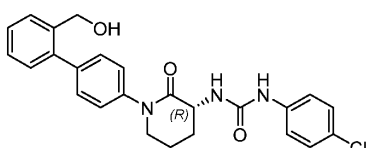
Пример	Структура	ЖХ/МС (M+H)+	Способ ВЭЖХ, RT (мин) и чистота	¹ H ЯМР
58		484,2	Способ Е, RT = 1,80 мин, 97,6%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 5H), 7,44 - 7,29 (m, 6H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 5,14 (t, <i>J</i> = 5,3Hz, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 3H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,89 - 1,75 (m, 1H)
59		484,2	Способ Е, RT = 2,12 мин, 96,3%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 4H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,38 - 7,27 (m, 4H), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 5H), 2,36 - 2,30 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,89 - 1,72 (m, 1H)
60		498,2	Способ Е, RT = 1,79 мин, 98%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,50 (br. s., 1H), 7,65 - 7,50 (m, 5H), 7,46 - 7,27 (m, 6H), 6,99 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 6,72 (br. s., 1H), 6,31 - 6,30 (m, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 1H)

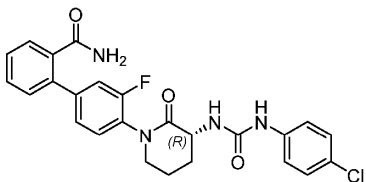
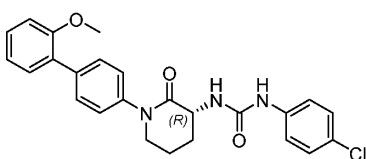
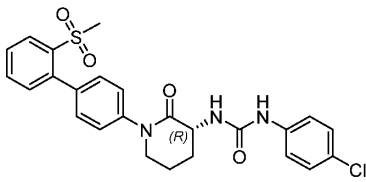
61		497,1	Способ F, RT = 1,811 мин, 99,2%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 4H), 7,51-7,29 (m, 9H), 6,69 (d, <i>J</i> = 6,60 Гц, 1H), 4,39-4,33 (s, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 1H).
62		455,2	Способ F, RT = 1,664 мин, 99,8%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,26 (s, 1H), 8,83 (d, <i>J</i> = 6,40 Гц, 2H), 8,15 (d, <i>J</i> = 6,40 Гц, 2H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,40 Гц, 2H), 7,63-7,59 (m, 4H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> = 6,80 Гц, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,84-3,71 (m, 2H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 1H).
63		473,1	Способ F, RT = 2,072 мин, 95,2%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,21 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 4 H), 7,42 (s, 4 H), 6,68 (d, <i>J</i> = 6,85 Гц, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,80-3,67 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,95 - 2,05 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 1H).
64		458,1	Способ F, RT = 1,858 мин, 99,1%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,54 - 7,64 (m, 6 H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,56 Гц, 2H), 6,68 (d, <i>J</i> = 6,60 Гц, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 - 3,61 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,03 -1,94 (m, 2H), 1,86 -1,74 (m, 1H).

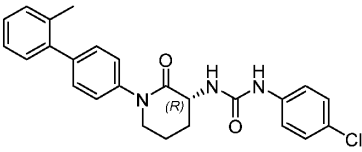
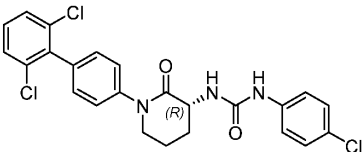
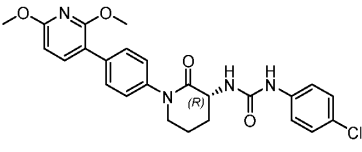
65		486,0	Способ F, RT = 2,284 мин, 99,5%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,94 - 8,91 (m, 1H) 7,46 - 7,38 (m, 6H) 7,30 - 7,24 (m, 2H) 6,90 - 6,83 (m, 2H) 6,59 - 6,54 (m, 1H) 4,38 - 4,29 (m, 1H) 4,06 - 4,03 (s, 3H) 3,80 - 3,66 (m, 2H) 2,35 - 2,24 (m, 1H) 2,05 - 1,96 (m, 2H) 1,88 - 1,74 (m, 1H)
66		547,2	Способ F, RT = 1,83 мин, 96,8%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 3H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,46 - 7,32 (m, 7H), 6,70 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 3,82 - 3,67 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,33 - 2,28 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,84 (m, 1H).
67		484,2	Способ F, RT = 1,804 мин, 98,6%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 5H), 7,45 - 7,30 (m, 6H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 5,18 - 5,11 (m, 1H), 4,45 - 4,31 (m, 3H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 2,32 - 2,27 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 1H)

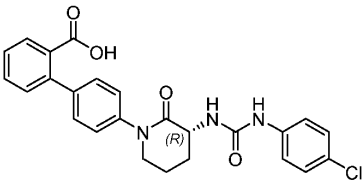
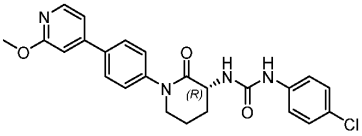
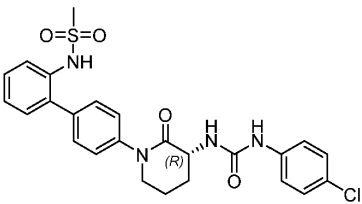
68		484,2	Способ Е, RT = 2,132 мин, 94,5%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 4H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 4H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,03 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 5H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,83 (m, 1H)
69		468,2	Способ Е, RT = 2,227 мин, 98,4%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 4H), 7,41 - 7,34 (m, 4H), 7,32 - 7,18 (m, 4H), 6,70 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 3,83 - 3,66 (m, 2H), 2,32 - 2,27 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,84 (m, 1H)
70		522,2	Способ F, RT = 2,25 мин, 96,6%	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄): δ 7,78 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 5H), 7,41 - 7,33 (m, 5H), 4,45 (dd, <i>J</i> = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 3,92 - 3,73 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 1H)
71		498,2	Способ F, RT = 1,286 мин, 94,9%	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄): δ 7,67 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 4H), 7,51 - 7,43 (m, 3H), 7,41 - 7,30 (m, 4H), 4,45 (dd, <i>J</i> = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 3,88 - 3,70 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,98 (m, 1H)

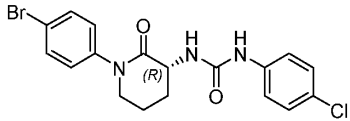
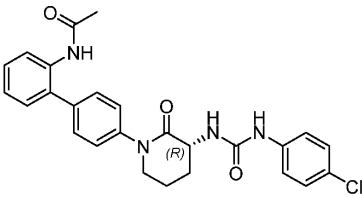
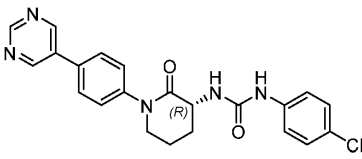
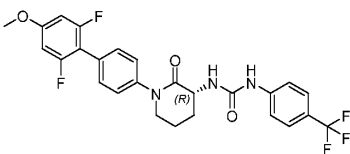
72		511,2	Способ F, RT = 1,712 мин, 93,5%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,31 (s, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 5H), 7,47 - 7,24 (m, 8H), 6,80 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 1H), 3,73 (tq, <i>J</i> = 12,1, 6,0 Гц, 2H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 4H).
73		456,2	Способ E, RT = 1,532 мин, 97,5%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 - 9,14 (m, 3H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,65 - 7,54 (m, 4H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 6,70 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,75 (d, <i>J</i> = 16,6 Гц, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,84 (m, 1H).
74		498,2	Способ F, RT = 2,064 мин, 91,9%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,21 (s, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 6H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,26 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 3,71 (dt, <i>J</i> = 16,6, 6,5 Гц, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,82 (m, 1H).

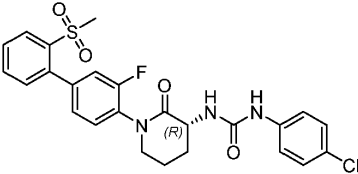
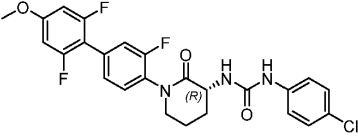
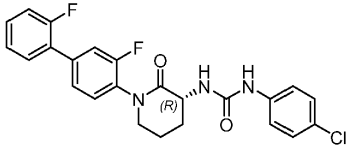
75		499,2	Способ Е, RT = 1,975 мин, 97,8%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,63 - 7,55 (m, 4H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 3H), 3,81 - 3,64 (m, 2H), 2,32 - 2,27 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 1,37 - 1,30 (m, 3H)
76		445,2	Способ С, RT = 1,85 мин, 96,9%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,92 (s, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 4H), 7,51 - 7,39 (m, 4H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 6,56 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 3,84 - 3,65 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 1H)
77		450,2	Способ D, RT = 1,67 мин, 98,1%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 8H), 7,30 - 7,21 (m, 3H), 6,57 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 5,14 (t, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 1H)

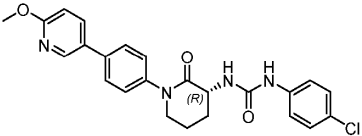
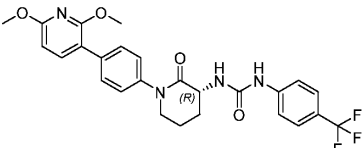
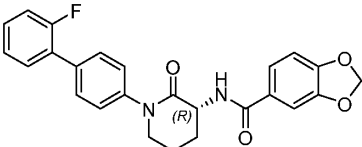
78		481,1	Способ Е, RT = 1,708 мин, 100,0%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,92 - 8,87 (m, 1H) 7,80 - 7,76 (m, 1H) 7,53 - 7,36 (m, 8 H) 7,35 - 7,24 (m, 4 H) 6,60 - 6,55 (m, 1H) 4,39 - 4,31 (m, 1H) 3,68 - 3,60 (m, 2H) 2,35 - 2,26 (m, 1H) 2,05 - 1,97 (m, 2H) 1,88 - 1,76 (m, 1H)
79		450,4	Способ С, RT = 2,007 мин, 96,3%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 4H), 7,38 - 7,23 (m, 6H), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,3Hz, 1H), 7,03 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 1H)
80		498,2	Способ D, RT = 1,673 мин, 94,5%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,96 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 9,3Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 7H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,60 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,35 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 1H), 3,84 - 3,69 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,83 (m, 1H)

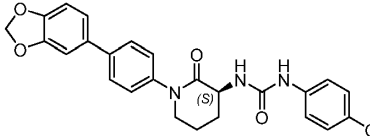
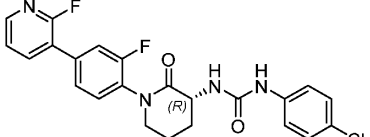
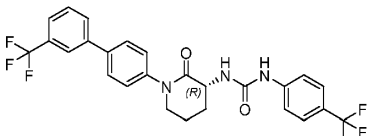
81		434,2	Способ D, RT = 2,12 мин, 96,8%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,92 (s, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 4H), 7,31 - 7,17 (m, 6H), 6,56 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 3,79 - 3,66 (m, 2H), 2,31 - 2,26 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,72 (m, 1H)
82		489,1	Способ D, RT = 2,173 мин, 96,9%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 5H), 7,32 - 7,23 (m, 4H), 6,56 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,84 - 3,69 (m, 2H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,87 - 1,74 (m, 1H)
83		481,2	Способ D, RT = 2,097 мин, 97,1%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,92 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 4H), 6,55 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 6,48 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 1H), 3,90 (d, <i>J</i> = 1Hz, 6H), 3,77 - 3,63 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,72 (m, 1H)

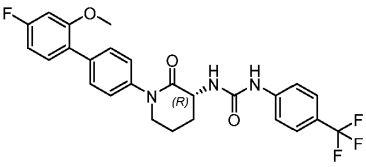
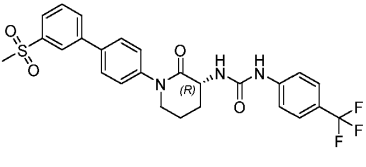
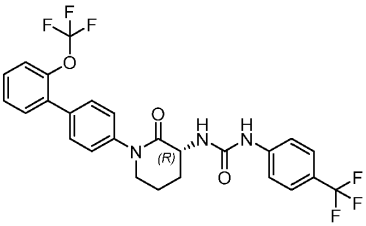
84		464,1	Способ С, RT = 1,658 мин, 97,6%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,01 (s, 1H), 7,63 (br. s., 1H), 7,51 (br. s., 1H), 7,47 - 7,31 (m, 8H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 6,64 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 1H)
85		451,2	Способ С, RT = 1,537 мин, 96,8%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 5,5, 0,6 Гц, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 4H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 5,5, 1,6 Гц, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 1,6, 0,6 Гц, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 1H)
86		513,1	Способ D, RT = 1,705 мин, 97,4%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,19 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,72 - 7,47 (m, 10H), 6,83 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 1H), 4,07 - 3,92 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,06 (m, 1H)

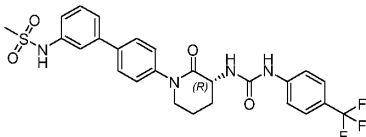
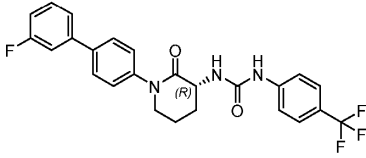
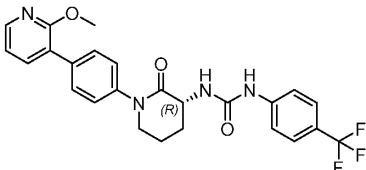
87		423,9	Способ F, RT = 1,975 мин, 100,0%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,92 - 8,88 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 4 H), 6,57 - 6,51 (m, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 3,75 - 3,59 (m, 2H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 1H).
88		477,2	Способ D, RT = 1,565 мин, 97,8%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,32 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,49 - 7,22 (m, 12H), 6,64 - 6,55 (m, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 3,74 (dq, <i>J</i> = 12,0, 6,1 Hz, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,87 - 1,73 (m, 1H)
89		422,2	Способ D, RT = 1,369 мин, 97,1%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,20 - 9,12 (m, 3H), 8,92 (s, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,51 - 7,38 (m, 4H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 6,56 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 3,82 - 3,65 (m, 2H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 1H)
90		520,1	Способ E, RT = 2,413 мин, 96,7%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 (s, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 4H), 7,46 - 7,37 (m, 4H), 6,92 - 6,82 (m, 2H), 6,71 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 - 3,67 (m, 2H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H).

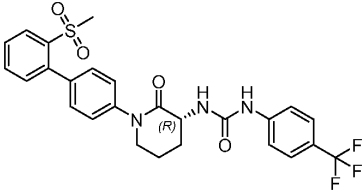
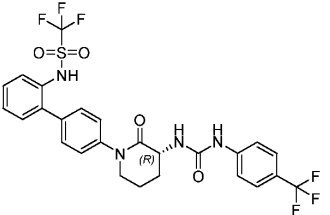
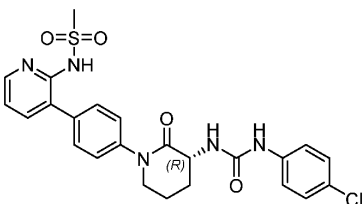
91		516,0	Способ F, RT = 1,939 мин, 97,7%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,91 - 8,86 (m, 1H) 8,14 - 8,08 (m, 1H) 7,82 - 7,67 (m, 2H) 7,51 - 7,34 (m, 5 H) 7,32 - 7,24 (m, 3H) 6,60 - 6,55 (m, 1H) 4,41 - 4,31 (m, 1H) 3,75 - 3,62 (m, 2H) 2,93 (s, 3H) 2,34 - 2,24 (m, 1H) 2,08 - 1,97 (m, 2H) 1,90 - 1,77 (m, 1H).
92		504,0	Способ E, RT = 2,374 мин, 95,2%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,94 (s, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 5 H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 6,59 - 6,54 (m, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,80 - 3,66 (m, 2H), 2,35 - 2,44 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 1H)
93		456,0	Способ E, RT = 2,277 мин, 93,7%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,94 (s, 1H), 7,50 - 7,48 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 6 H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 6,59 - 6,54 (m, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 1H)

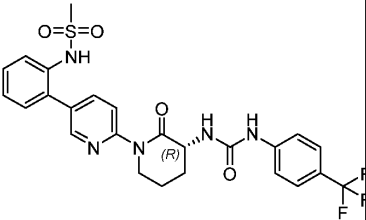
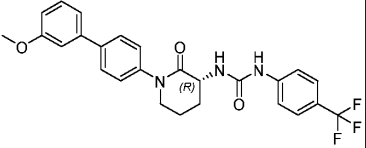
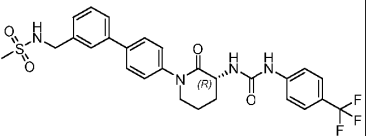
94		451,2	Способ D, RT = 1,817 мин, 95,7%	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,96 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,47 - 7,35 (m, 4H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,79 - 3,63 (m, 2H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 1,87 - 1,72 (m, 1H)
95		515,3	Способ E, RT = 2,185 мин, 95,6%	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ 7,64 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 6H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 6,42 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 1H), 4,44 (dd, <i>J</i> = 11,2, 6,1Hz, 1H), 3,95 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 6H), 3,88 - 3,69 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 1H)
96		433,2	Способ F, RT = 1,784 мин, 97,8%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,58 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 3H), 7,49 - 7,37 (m, 5H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,3Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,63 - 4,53 (m, 1H), 3,84 - 3,63 (m, 2H), 2,15 - 1,97 (m, 4H)

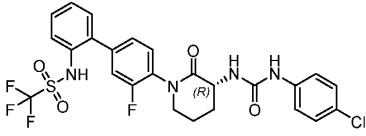
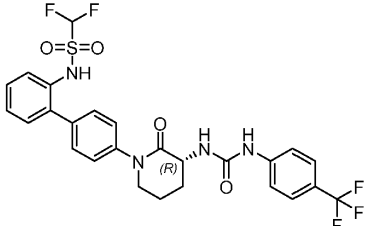
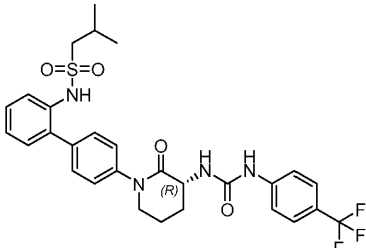
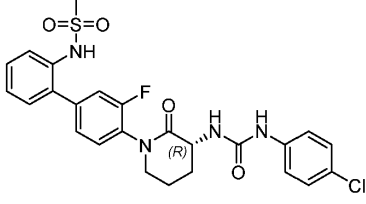
97		464,2	Способ D, RT = 1,938 мин, 94,6%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,91 (s, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 3H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 1H)
98		457,0	Способ F, RT = 1,981 мин, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,90 (s, 1H), 8,29 - 8,25 (m, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 1H), 7,63 - 7,47 (m, 4H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 6,61 - 6,56 (m, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 1H)
99		522,2	Способ E, RT = 2,29 мин, 95,8%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,48 (s, 1H), 8,30 - 8,22 (m, 2H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,91 - 7,80 (m, 4H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,95 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,63 (d, <i>J</i> = 12,0 Гц, 1H), 4,12 - 3,90 (m, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 2H), 2,11 (m, 1H)

100		502,2	Способ F, RT = 2,15 мин, 97,4%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,48 (s, 1H), 7,90 - 7,79 (m, 4H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 11,5, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (td, <i>J</i> = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,61 (dd, <i>J</i> = 11,4, 6,2 Hz, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 3H), 4,02 - 3,91 (m, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 2,08 (m, 1H)
101		532,2	Способ F, RT = 1,79 мин, 99,5%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,48 (s, 1H), 8,43 (t, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 8,31 (dt, <i>J</i> = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 8,17 (dt, <i>J</i> = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 8,10 - 7,97 (m, 3H), 7,91 - 7,79 (m, 4H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 6,96 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,69 - 4,57 (m, 1H), 4,11 - 3,90 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 1H)
102		538,2	Способ F, RT = 2,29 мин, 98,7%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,47 (s, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 5H), 7,79 - 7,72 (m, 5H), 7,71 - 7,67 (m, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,66 - 4,58 (m, 1H), 4,08 - 3,95 (m, 2H), 2,58 - 2,53 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 2H), 2,09 (m, 1H)

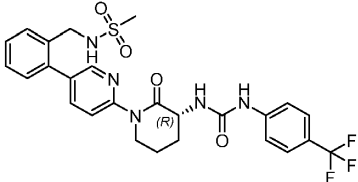
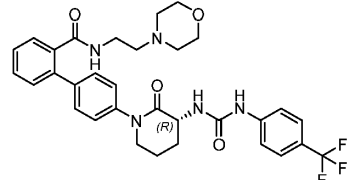
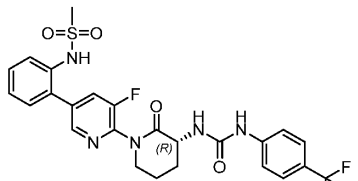
103		547,2	Способ Е, RT = 1,8 мин, 97,7%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,08 (br. s., 1H), 9,47 (s, 1H), 7,94 - 7,80 (m, 6H), 7,76 - 7,61 (m, 5H), 7,47 (dt, <i>J</i> = 7,4, 1,9 Гц, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,69 - 4,54 (m, 1H), 4,08 - 3,89 (m, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 3H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 2H), 2,15 - 2,01 (m, 1H)
104		472,2	Способ F, RT = 2,14 мин, 96,5%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,47 (s, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,95 - 7,71 (m, 7H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,51 - 7,38 (m, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,69 - 4,55 (m, 1H), 4,09 - 3,89 (m, 2H), 2,58 - 2,49 (m, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 1H)
105		485,2	Способ Е, RT = 1,94 мин, 99,3%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,48 (s, 1H), 8,44 (dd, <i>J</i> = 4,9, 2,0 Гц, 1H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 7,3, 2,0 Гц, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 6H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 7,3, 4,9 Гц, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,67 - 4,55 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,07 - 3,91 (m, 2H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 2H), 2,17 - 2,02 (m, 1H)

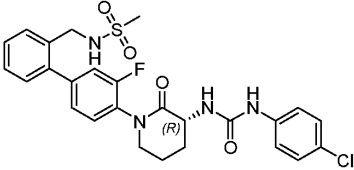
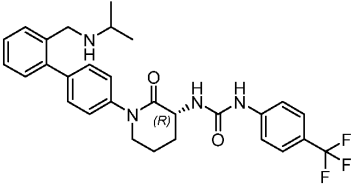
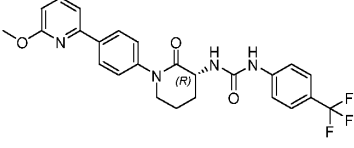
106		532,2	Способ F, RT = 1,8 мин, 99,3%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,47 (s, 1H), 8,40 - 8,33 (m, 1H), 8,02 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,3Hz, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 4H), 7,74 - 7,62 (m, 5H), 6,95 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,63 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 1H), 4,11 - 3,92 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,16 - 2,02 (m, 1H)
107		601,0	Способ F, RT = 2,215 мин, 97,05%,	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 - 9,19 (m, 1H) 7,64 - 7,55 (m, 4 H) 7,49 - 7,33 (m, 8 H) 6,72 - 6,66 (m, 1H) 4,42 - 4,31 (m, 1H) 3,81 - 3,67 (m, 2H) 2,37 - 2,26 (m, 1H) 2,06 - 1,97 (m, 2H) 1,89 - 1,74 (m, 1H)
108		514,1	Способ F, RT = 2,022 мин, 98,77%,	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,6 (bs, 1H) 8,97 - 8,87 (m, 2H) 7,47 - 7,39 (m, 4 H) 7,31 - 7,24 (m, 6 H) 6,61 - 6,54 (m, 1H) 4,39 - 4,29 (m, 1H) 4,06 - 4,03 (m, 2H) 3,0 (s, 3H) 2,35 - 2,26 (m, 1H) 2,03 - 1,96 (m, 2H) 1,86 - 1,75 (m, 1H)

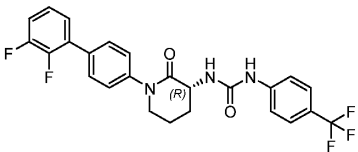
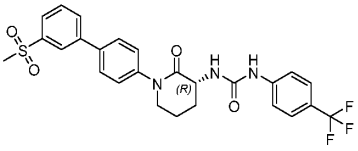
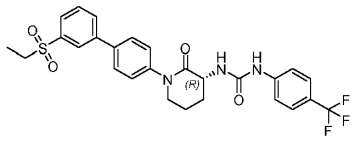
109		548,1	Способ Е, RT = 2,25 мин, 96,0%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,28 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,88-7,87 (m, 2H), 7,63-7,57 (m, 4H), 7,47-7,39 (m, 4H), 6,73 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,36-2,31 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,79-1,77 (m, 1H)
110		484,2	Способ Е, RT = 2,11 мин, 94,5%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,65-7,54 (m, 4H), 7,44-7,34 (m, 4H), 7,28-7,16 (m, 1H), 6,94 (dt, <i>J</i> = 8,2, 1,3Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 4,43-4,29 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,81-3,66 (m, 2H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 1H)
111		561,2	Способ Е, RT = 1,812 мин, 98,1%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,73-7,64 (m, 3H), 7,63-7,53 (m, 6H), 7,49-7,40 (m, 3H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,83-3,66 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 1H)

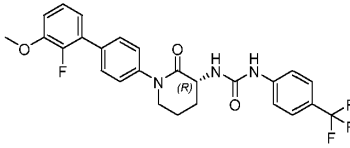
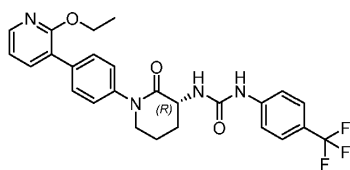
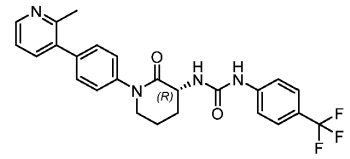
112		585,0	Способ F, RT = 1,891 мин, 98,6%,	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,89 (s, 1H) 7,49 - 7,37 (m, 8 H) 7,33 - 7,24 (m, 4 H) 6,58 (s, 1H) 4,41 - 4,31 (m, 1H) 3,66 (d, <i>J</i> = 4,22Hz, 2H) 2,37 - 2,28 (m, 1H) 2,08 - 1,98 (m, 2H) 1,88 - 1,74 (m, 1H)
113		583,0	Способ F, RT = 2,022 мин, 98,6%,	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,45 (s, 1H) 9,22 (s, 1H) 7,60 (d, <i>J</i> = 5,26 Гц, 4 H) 7,51 - 7,34 (m, 8 H) 6,88 - 6,56 (m, 2H) 4,45 - 4,31 (m, 1H) 3,74 (m, 2H) 2,37 - 2,26 (m, 1H) 2,02 (br. s., 2H) 1,89 - 1,74 (m, 1H)
114		589,1	Способ F, RT = 2,365 мин, 99,1%,	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 - 9,2 (m, 1H) 8,97 - 8,93 (m, 1H) 7,64 - 7,55 (m, 4 H) 7,51 - 7,46 (m, 2H) 7,42 - 7,31 (m, 6 H) 6,72 - 6,67 (m, 1H) 4,41 - 4,30 (m, 1H) 3,79 - 3,67 (m, 2H) 2,69 - 2,63 (m, 2H) 2,37 - 2,24 (m, 1H) 2,05 - 1,89 (m, 3H) 1,87 - 1,76 (m, 1H) 0,92 - 0,84 (m, 6 H)
115		531,0	Способ D, RT = 1,993 мин, 97,56%,	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,18 - 9,08 (m, 1H) 8,88 (s, 1H) 7,51 - 7,23 (m, 11H) 6,58 (d, <i>J</i> = 6,91Hz, 1H) 4,41 - 4,34 (m, 1H) 3,83 - 3,72 (m, 2H) 2,79 (s, 3H) 2,36 - 2,27 (m, 1H) 2,08 - 1,99 (m, 2H) 1,92 - 1,75 (m, 1H).

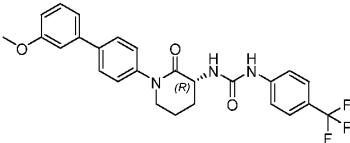
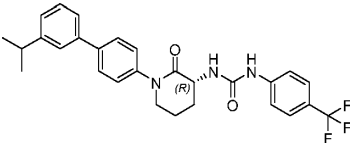
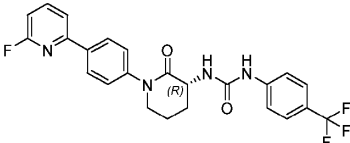
116		548,1	Способ Е, RT = 1,91 мин, 94,30%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,26 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 2,2Hz, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,67 - 7,56 (m, 4H), 7,50 - 7,28 (m, 4H), 6,73 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 4,29 (dt, <i>J</i> = 12,9, 6,4 Гц, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 1H).
117		566,0	Способ F, RT = 1,94 мин, 96,6%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ м.д. 9,20 (s, 1H) 8,40 (d, <i>J</i> = 0,98 Гц, 1H) 7,91 (dd, <i>J</i> = 10,88, 1,83Hz, 1H) 7,55 - 7,64 (m, 5 H) 7,42 - 7,51 (m, 3H) 7,31 - 7,38 (m, 1H) 6,71 (d, <i>J</i> = 7,09 Гц, 1H) 4,42 - 4,51 (m, 1H) 3,68 - 3,77 (m, 2H) 2,84 (s, 3H) 2,27 - 2,36 (m, 1H) 2,01 - 2,11 (m, 2H) 1,83 - 1,95 (m, 1H)
118		553,2	Способ F, RT = 1,934 мин, 97,8%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,15 (t, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 4H), 7,54 - 7,37 (m, 6H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 6,69 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 2H), 2,88 (t, <i>J</i> = 6,5 Гц, 2H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,87 - 1,74 (m, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 1H), 0,71 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 6H)

119		562,1	Способ Е, RT = 1,94 мин, 94,30%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,25 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,65 - 7,56 (m, 5H), 7,51 - 7,38 (m, 3H), 7,29 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 7,1Hz, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 2H), 4,11 (d, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 1H).
120		610,3	Способ F, RT = 1,649 мин, 98,1%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 4H), 7,49 (d, <i>J</i> = 4,5 Гц, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 5H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 6,69 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,73 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 2H), 3,55 - 3,47 (m, 4H), 3,19 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 4H), 2,31 - 2,20 (m, 5H), 2,00 (m, 2H), 1,89 - 1,86 (m, 1H)
121		566,0	Способ F, RT = 1,95 мин, 96,6%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ м.д. 9,20 (s, 1H) 8,40 (d, <i>J</i> = 0,98 Гц, 1H) 7,91 (dd, <i>J</i> = 10,88, 1,83Hz, 1H) 7,55 - 7,64 (m, 5 H) 7,42 - 7,51 (m, 3H) 7,31 - 7,38 (m, 1H) 6,71 (d, <i>J</i> = 7,09 Гц, 1H) 4,42 - 4,51 (m, 2H) 3,68 - 3,77 (m, 1H) 2,84 (s, 3H) 2,27 - 2,36 (m, 1H) 2,01 - 2,11 (m, 2H) 1,83 - 1,95 (m, 1H)

122		545	Способ F, RT = 2,096 мин, 94,83%, ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,90 - 8,87 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 5H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 4H), 6,60 - 6,55 (m, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 3H), 3,71 - 3,63 (m, 2H), 3,19 - 3,13 (m, 3H), 2,85 - 2,78 (m, 4H)
123		525,2	Способ E, RT = 1,697 мин, 99,02%, ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,67 (br. s., 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 4H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 5H), 6,73 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 1H), 4,10 (br. s., 2H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 3,22 - 3,21 (m, 1H), 2,32 - 2,28 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 6H).
124		485,2	Способ E, RT = 2,073 мин, 97,8%, ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 5H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 6,79 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 1H), 3,97 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 3H), 3,85 - 3,66 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,84 (m, 1H)

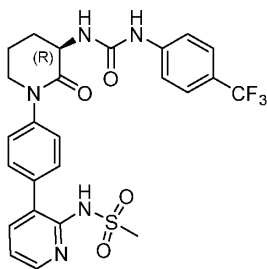
125		490,2	Способ F, RT = 2,167 мин, 93,0%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 6H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 3H), 7,42 - 7,27 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,38 (d, <i>J</i> = 5,1Hz, 1H), 3,85 - 3,68 (m, 2H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,84 (m, 1H)
126		532,2	Способ F, RT = 1,8 мин, 95,8%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,17 (t, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 9,5, 1,0 Гц, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 3H), 7,65 - 7,55 (m, 4H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,85 (m, 1H)
127		546,2	Способ F, RT = 1,89 мин, 95,9%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,15 - 8,05 (m, 2H), 7,89 (br. s., 1H), 7,84 - 7,74 (m, 3H), 7,60 (d, <i>J</i> = 4,6 Гц, 4H), 7,49 (s, 2H), 6,72 (br. s., 1H), 4,40 (m, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 2,33 - 2,27 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,2Hz, 3H)

128		502,2	Способ F, RT = 2,103 мин, 98,6%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 6H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,26 - 7,13 (m, 2H), 7,06 (td, <i>J</i> = 7,2, 2,3Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 2,31 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H)
129		499,2	Способ E, RT = 2,073 мин, 94,9%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 4,9, 2,0 Гц, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 6H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,3Hz, 2H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 7,3, 4,9 Гц, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 3H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 2,32 - 2,27 (m, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,38 - 1,27 (m, 3H)
130		469,0	Способ F, RT = 1,96 мин, 98,3%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,68 - 8,61 (m, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 5H), 7,49 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 4H), 6,71 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 3,85 - 3,69 (m, 2H), 2,57 (m, 3H), 2,33 - 2,27 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,92 - 1,78 (m, 1H)

131		498,1	Способ F, RT = 2,48 мин, 96,2%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,3Hz, 2H), 7,65 - 7,56 (m, 4H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,32 - 2,27 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 1H)
132		496,2	Способ E, RT = 2,715 мин, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,65 - 7,56 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 3H), 7,26 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 3,84 - 3,65 (m, 2H), 2,98 (dt, <i>J</i> = 13,8, 7,0 Гц, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 6H)
133		473,2	Способ F, RT = 1,95 мин, 95,2%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,97 (br. s., 1H), 7,65 - 7,56 (m, 4H), 7,47 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 7,15 (br. s., 1H), 6,72 (br. s., 1H), 4,36 (m, 1H), 3,84 - 3,64 (m, 2H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 1H)

134		561,1	Способ Е, RT = 2,21 мин, 94,9%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 4H), 7,65 - 7,55 (m, 4H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 6,71 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 3,85 - 3,67 (m, 2H), 2,71 - 2,64 (m, 6H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (m, 1H)
135		513,1	Способ F, RT = 2,47 мин, 96,7%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 5,0, 2,0 Гц, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 6H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 5,37 (quin, <i>J</i> = 6,3Hz, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 2,33 - 2,28 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 6H)
136		501,1	Способ F, RT = 1,67 мин, 97,8%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,25 (s, 1H), 7,67 - 7,47 (m, 7H), 7,46 - 7,38 (m, 3H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,76 (ddt, <i>J</i> = 18,7, 12,3, 6,3Hz, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 1H)
137		511,3	Способ F, RT = 1,7 мин, 97,3%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,64 - 7,54 (m, 6H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 3,81 - 3,66 (s, 2H), 2,58 - 2,53 (s, 6H), 2,31 - 2,15 (m, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,85 (m, 1H)

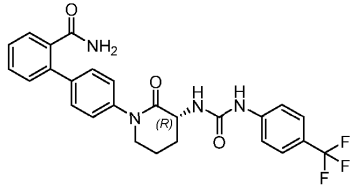
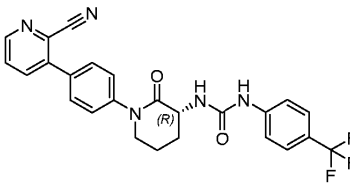
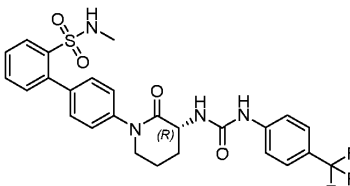
Пример 138. (R)-N-(3-(4-(2-Оксо-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)уреидо)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2-ил)метансульфонамид

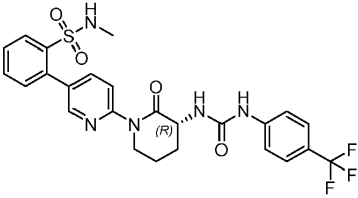
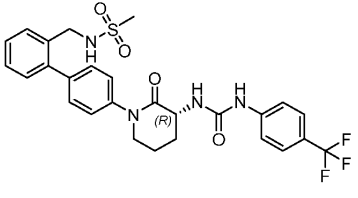
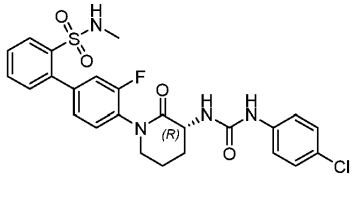
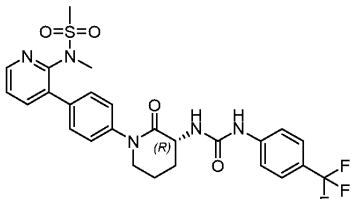


К раствору промежуточного соединения 4 (0,050 г, 0,099 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли N-(3-бромпиридин-2-ил)метансульфонамид (0,025 г, 0,099 ммоль) и фосфат калия, трехосновный (0,042 г, 0,20 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и загружали аддуктом Pd(dppf)Cl₂·DCM (8,1 мг, 9,9 мкмоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин и нагревали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через целитовую прокладку и фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ с получением (19 мг, 0,035 ммоль, 35% выход). MS(ESI) m/z: 548 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,67 (s, 1H), 9,26 - 9,19 (s, 1H), 8,41 - 8,35 (m, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 6 H), 7,54 - 7,4 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,73 - 6,66 (m, 1H), 4,45 - 4,31 (m, 1H), 3,82 - 3,7 (m, 2H), 3,0 - 2,8 (m, 4 H), 2,04 - 1,97 (m, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 1H). RT=1,859 мин (способ F).

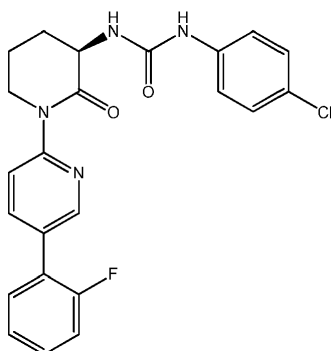
Следующие примеры в табл. 3 получали с использованием процедур, аналогичных показанным примере 138, из промежуточных соединений 4 или 5.

Таблица 3

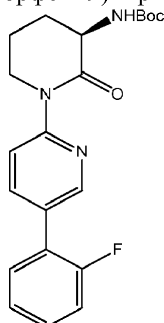
Пример	Структура	ЖХ/МС (M+H) ⁺	Способ ВЭЖХ, RT (мин) и чистота	¹ H ЯМР
139		497,1	Способ Е, RT = 1,810 мин, 97,6%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 9,26 - 9,20 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,59 (d, J = 4,95 Гц, 4 H), 7,52 - 7,28 (m, 9 H), 6,73 - 6,66 (m, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,79 - 3,66 (m, 2H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 1H).
140		480,2	Способ F, RT = 1,765 мин, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 9,26 - 9,21 (m, 1H) 8,79 - 8,74 (m, 1H) 8,19 - 8,10 (m, 1H) 7,86 - 7,8 (m, 1H) 7,73 - 7,67 (m, 2H) 7,64 - 7,49 (m, 6 H) 6,73 - 6,68 (m, 1H) 4,44 - 4,33 (m, 1H) 3,86 - 3,69 (m, 2H) 2,35 - 2,26 (m, 1H) 2,06 - 1,97 (m, 2H) 1,91 - 1,77 (m, 1H)
141		547,0	Способ F, RT = 2,106 мин, 95,9%,	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 9,24 - 9,19 (s, 1H) 7,67 - 7,54 (m, 7 H) 7,32 - 7,43 (m, 5 H) 7,0 (bs, 1H) 6,65 - 6,72 (m, 1H) 3,76 - 3,62 (m, 2H) 2,40 - 2,35 (m, 4 H) 2,06 - 1,98 (m, 2H) 1,83 - 1,81 (m, 1H)

142		548,1	Способ Е, RT = 1,98 мин, 98,0%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,26 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,81-7,78(m,1H), 7,74 - 7,56 (m, 6H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,3Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 4,6 Гц, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 2,40 (d, <i>J</i> = 5,1Hz, 3H), 2,35 - 2,31 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 1H).
143		561,1	Способ F, RT = 2,059 мин, 97,96%,	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 - 9,18 (m, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 5H), 7,47 - 7,33 (m, 7H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 6,73 - 6,66 (m, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 2H), 3,81 - 3,66 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H)
144		531,0	Способ F, RT = 1,99 мин, 94,37%,	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,96 - 8,88 (m, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,72 - 7,59 (m, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 4H), 7,33 - 7,22 (m, 5H), 6,62 - 6,55 (m, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 2H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,36 - 2,24 (m, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 1H)
145		562,0	Способ F, RT = 2,041 мин, 97,41%,	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,25 - 9,19 (m, 1H), 8,54 - 8,49 (m, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 7H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 6,72 - 6,65 (m, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 3,84 - 3,68 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 1H)

Пример 146. (R)-1-(4-Хлорфенил)-3-(1-(5-(2-фторфенил)пиридин-2-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)мочевина

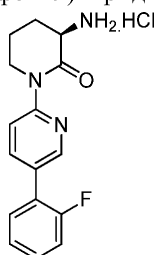


Пример 146а. трет-Бутил-(R)-(1-(5-(2-фторфенил)пиридин-2-ил)-2-оксопиперидин-3-ил)карбамат



К раствору промежуточного соединения 7 (150 мг, 0,41 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли фосфат калия, трехосновный (170 мг, 0,81 ммоль) и (2-фторфенил)бороновую кислоту (57 мг, 0,41 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин и загружали аддуктом Pd(dppf)Cl₂·DCM (33 мг, 0,041 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 мин и нагревали при 60°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через целитовую прокладку и отмывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат концентрировали в условиях вакуума и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением примера 146а (120 мг, 0,31 ммоль, 77% выход) в виде коричневого твердого вещества. MS(ESI) m/z: 386 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,61 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,43 - 7,51 (m, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,08 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 3,76 - 3,85 (m, 1H), 2,03 - 2,13 (m, 1H), 1,90 - 1,99 (m, 2H), 1,89 - 1,73 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Пример 146В. (R)-3-Амино-1-(5-(2-фторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-2-он гидрохлорид



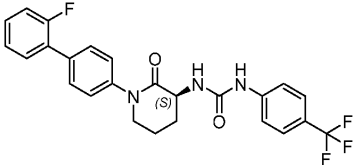
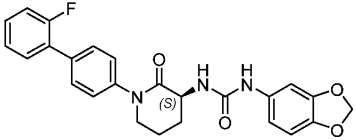
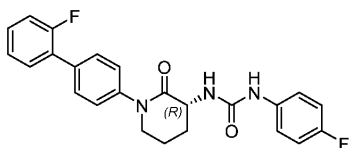
К охлажденному раствору примера 146А (120 мг, 0,31 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 4н. HCl в 1,4-диоксане (1,6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель испаряли и смесь растирали в порошок с простым диэтиловым эфиром (10 мл × 2) с получением примера 146В (80 мг, 0,25 ммоль, 80% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS(ESI) m/z: 286,2 (M+H).

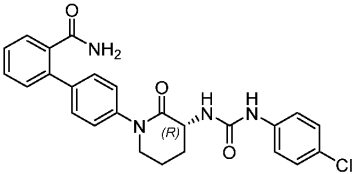
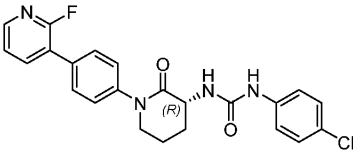
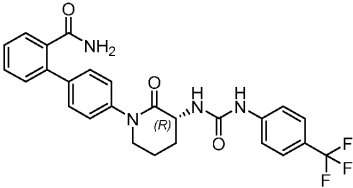
Пример 146.

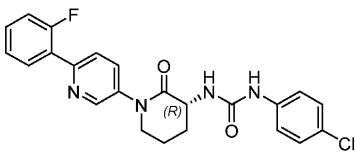
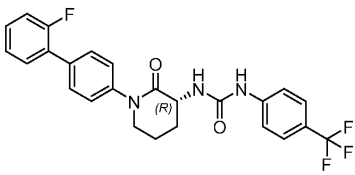
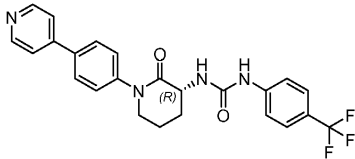
К охлажденному раствору примера 146В (40 мг, 0,12 ммоль) в THF (5 мл) добавляли TEA (0,052 мл, 0,37 ммоль) и 1-хлор-4-изоцианатбензол (19 мг, 0,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Растворитель испаряли в условиях вакуума и сырое соединение очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ с получением примера 146 (10 мг, 18% выход). MS(ESI) m/z: 439 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,94 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 1H), 7,89 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,62 (td, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 6,60 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,48 (dt, J=12,0, 6,9 Гц, 1H), 4,26 (dt, J=13,0, 6,5 Гц, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 1H). RT=2,116 мин (способ В).

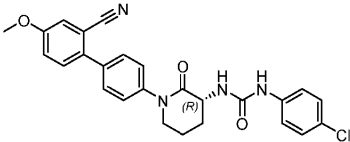
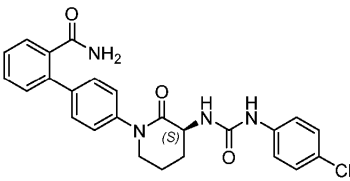
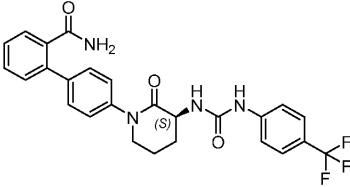
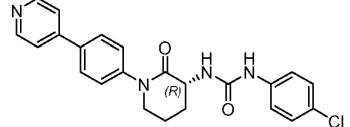
Следующие примеры в табл. 4 получали с использованием процедур, аналогичных показанным в примере 146, начиная с промежуточного соединения 1а, трет-бутил-(R)-(1-(4-бромфенил)-2-оксопиперидин-3-ил)карбамата (полученного во время синтеза промежуточного соединения 1а), или промежуточных соединений 7-10.

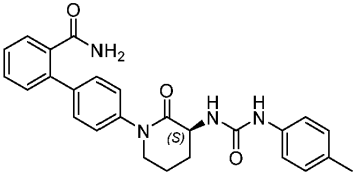
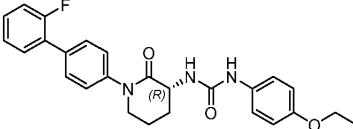
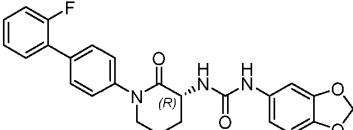
Таблица 4

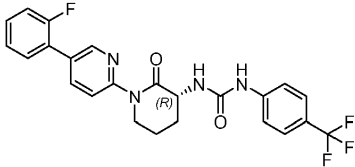
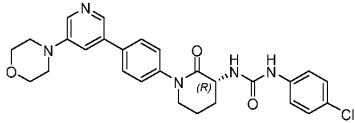
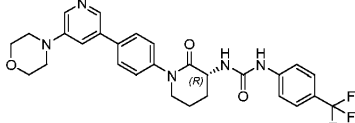
Пример	Структура	ЖХ/МС (М+Н)+	Способ ВЭЖХ, RT (мин) и чистота	¹ H ЯМР
147		472,2	Способ F, RT = 2,121 мин, 100,0%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d ₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,53 - 7,64 (m, 7 H), 7,43 (d, J = 8,56 Гц, 3H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 6,70 (d, J = 6,85 Гц, 1H), 4,31 - 4,42 (m, 1H), 3,68 - 3,83 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,97 - 2,06 (m, 2H), 1,76 - 1,90 (m, 1H).
148		448,8	Способ E, RT = 1,76 мин, 96,5%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d ₆): δ 8,68 (s, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 3H), 7,47 - 7,39 (m, 3H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,19 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 5,97 - 5,93 (m, 2H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,80 (m, 1H).
149		422,1	Способ F, RT = 2,080 мин, 95,4%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d ₆): δ 8,81 (s, 1H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,45-7,37 (m, 5H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,51 (d, J = 6,80 Гц, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 2H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 1H).

150		463,0	Способ F, RT = 1,654 мин, 98,1%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,94 (s, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 8 H), 7,40 - 7,33 (m, 3H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 6,60 - 6,54 (m, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 2,34 - 2,27 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 1H)
151		439,0	Способ F, RT = 1,900 мин, 99,3%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,94 (s, 1H), 8,25 - 8,24 (d, <i>J</i> = 4,89 Гц, 1H), 8,17-8,12 (ddd, <i>J</i> = 10,09, 7,76, 1,96 Гц, 1H), 7,66-7,63 (dd, <i>J</i> = 8,56, 1,47 Гц, 2H), 7,51 - 7,41 (m, 5 H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 6,58 - 6,57 (d, <i>J</i> = 6,60 Гц, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 1H), 3,82 - 3,68 (m, 2H), 2,34 - 2,28 (m, 1H), 2,04 - 1,97 (m, 2H), 1,87 - 1,80 (m, 1H).
152		497,1	Способ F, RT = 1,813 мин, 99,1%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 (s, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,62 - 7,60 (dd, <i>J</i> = 4,40 Гц, 4 H), 7,52 - 7,30 (m, 9 H), 6,72 - 6,67 (m, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 2H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,89 - 1,74 (m, 1H)

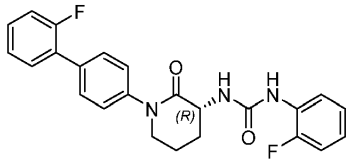
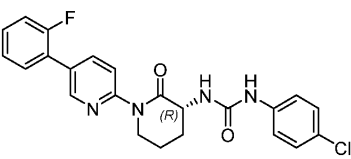
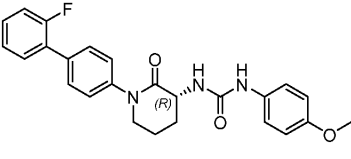
154		439,0	Способ F, RT = 2,103 мин, 98,9%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 6,61 (d, <i>J</i> = 7,09 Гц, 1H), 4,53 - 4,45 (m, 1H), 4,27 (dt, <i>J</i> = 12,72, 6,36 Гц, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,83 - 1,73 (m, 1H)
155		472,0	Способ F, RT = 2,464 мин, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,73 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,40 Гц, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,00 Гц, 2H), 7,45 (t, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 3H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,67 (d, <i>J</i> = 8,40 Гц, 2H), 5,90 (t, <i>J</i> = 5,60 Гц, 1H), 4,33 - 4,30 (m, 1H), 3,15 - 3,10 (m, 2H), 1,98 - 1,93 (m, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 3H).
156		455,2	Способ F, RT = 1,665 мин, 95,3%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,68 (m, 2H), 7,92 - 7,77 (m, 4H), 7,67 - 7,56 (m, 4H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 1H), 3,85 - 3,66 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,92 - 1,75 (m, 1H).

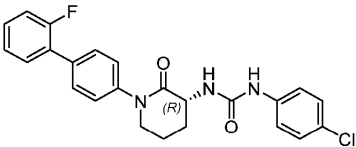
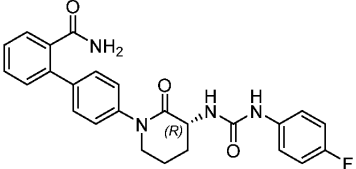
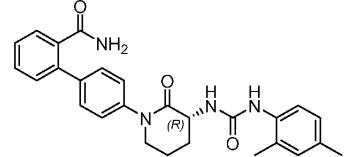
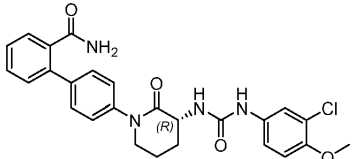
157		475,1	Способ F, RT = 2,126 мин, 99,7%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 4H), 7,48 - 7,40 (m, 4H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 6,57 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,40 - 4,27 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 - 3,67 (m, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,82 - 1,80 (m, 1H).
158		463,0	Способ F, RT = 1,668 мин, 97,7%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 - 7,23 (m, 13H), 6,56 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 3,72 (tq, <i>J</i> = 12,5, 6,3 Hz, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 1H).
159		497,2	Способ F, RT = 1,590 мин, 99,0%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 4H), 7,52 - 7,27 (m, 9H), 6,69 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 3,73 (tq, <i>J</i> = 12,7, 6,2 Hz, 2H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 1H).
160		421,2	Способ F, RT = 1,506 мин, 96,8%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 8,69 - 8,60 (m, 2H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,51 - 7,39 (m, 4H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 6,57 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 3,83 - 3,63 (m, 2H), 2,37 - 2,22 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,89 - 1,73 (m, 1H).

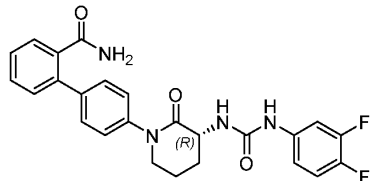
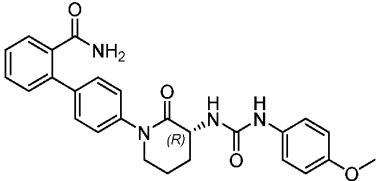
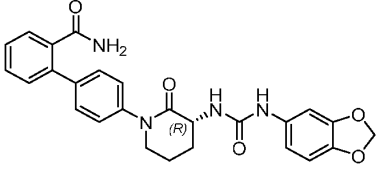
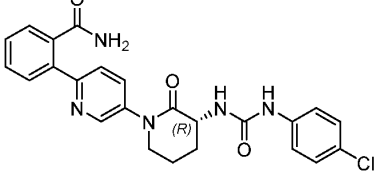
161		443,2	Способ F, RT = 1,346 мин, 99,8%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,65 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 - 7,23 (m, 11H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 6,46 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,78 (m, 1H).
162		448,3	Способ F, RT = 1,9 мин, 96,9%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,55 (s, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,25 (m, 3H), 7,00 (br. s., 1H), 6,83 - 6,76 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,40 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 3,95 (q, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3,81 - 3,66 (m, 2H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,72 (m, 1H), 1,29 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H).
163		448,2	Способ F, RT = 1,768 мин, 93,22%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,66 (s, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 1H), 6,68 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,43 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 3,82 - 3,64 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,80 (m, 1H).

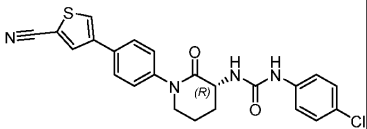
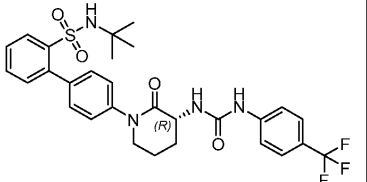
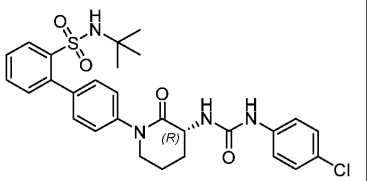
164		473,1	Способ Е, RT = 2,292 мин, 93,7%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,06 - 7,98 (m, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 5H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 6,72 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 1H)
165		506,3	Способ F, RT = 1,783 мин, 98,3%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 5H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 6,57 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 3,79 - 3,62 (m, 6H), 3,29 - 3,23 (m, 4H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,82 (m, 1H)
166		540,1	Способ F, RT = 1,929 мин, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,32 (dd, <i>J</i> = 11,0, 2,2 Hz, 2H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,64 - 7,51 (m, 5H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 6,71 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 3,81 - 3,66 (m, 6H), 3,30 - 3,23 (m, 4H), 2,31 (dd, <i>J</i> = 11,9, 6,7 Гц, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 1H)

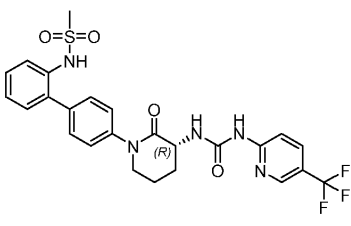
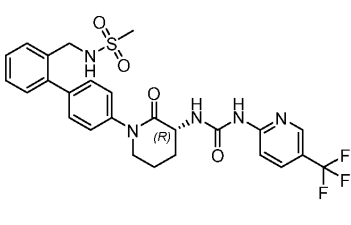
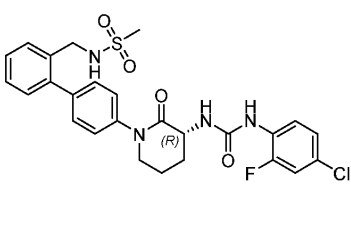
167		417,1	Способ F, RT = 1,485 мин, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d ₆): δ 8,90 (d, J = 2,00 Гц, 1H), 8,57-8,56 (m, 2H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,40 Гц, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,40 Гц, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 6,83 (d, J = 5,20 Гц, 2H), 6,41 (d, J = 6,80 Гц, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,36- 2,20 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,74-1,72 (m, 1H).
168		421,1	Способ F, RT = 1,739 мин, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d ₆): δ 8,93-8,91 (m, 2H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,40 Гц, 2H), 7,51-7,41 (m, 5H), 7,27 (d, J = 8,80 Гц, 2H), 6,58 (d, J = 6,80 Гц, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 2H), 2,31-2,29 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 1H).
169		455	Способ F, RT = 1,897 мин, 98,2%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d ₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,91 (d, J = 2,00 Гц, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,40 Гц, 2H), 7,62-7,57 (m, 4H), 7,51-7,44 (m, 3H), 6,70 (d, J = 6,80 Гц, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 2H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 1H).

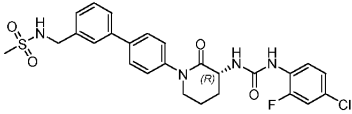
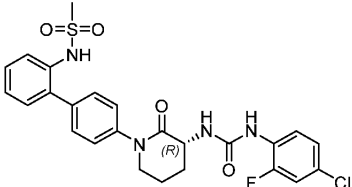
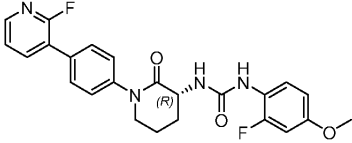
170		422,2	Способ Е, RT = 1,906 мин, 98,4%	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄): δ 9,04 (br. s., 1H), 8,60 (br. s., 2H), 8,21 - 8,09 (m, 2H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,94 (br. s., 1H), 6,53 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,83 - 3,66 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,80 (m, 1H)
171		439	Способ Е, RT = 2,116 мин, 94,95%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,94 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,62 (td, <i>J</i> = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 6,60 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 4,48 (dt, <i>J</i> = 12,0, 6,9 Гц, 1H), 4,26 (dt, <i>J</i> = 13,0, 6,5 Гц, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 1H).
172		434,2	Способ F, RT = 1,778 мин, 98,8%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,55 (s, 1H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 4H), 6,83 (d, <i>J</i> = 6,80 Гц, 2H), 6,40 (d, <i>J</i> = 6,80 Гц, 1H), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 1H).

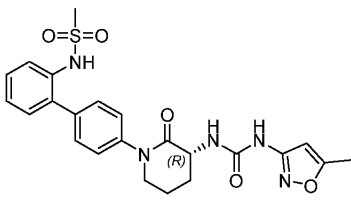
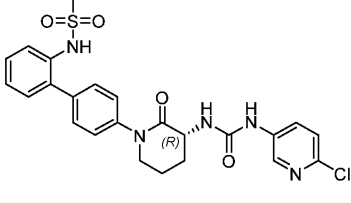
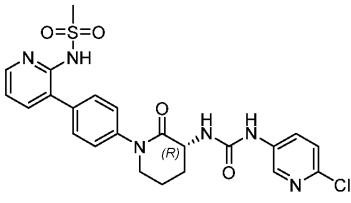
173		438	Способ F, RT = 2,252 мин, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,45-7,41 (m, 5H), 7,34-7,26 (m, 4H), 6,57 (d, <i>J</i> = 6,80 Гц, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 2H), 2,34-2,33 (m, 1H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 1H).
174		447,2	Способ E, RT = 1,292 мин, 99,3%	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄): δ 7,59 - 7,50 (m, 4H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 4H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 4,44 (dd, <i>J</i> = 11,5, 6,5 Гц, 1H), 3,90 - 3,70 (m, 2H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 2H), 2,01 (m, 1H)
175		457,3	Способ E, RT = 1,406 мин, 98,6%	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄): δ 7,60 - 7,49 (m, 4H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 4,43 (dd, <i>J</i> = 11,3, 6,3Hz, 1H), 3,88 - 3,69 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,16 - 2,07 (m, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 1H)
176		493,2	Способ E, RT = 1,384 мин, 97,5%	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄): δ 7,59 - 7,49 (m, 5H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 4,43 (dd, <i>J</i> = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 3,89 - 3,70 (m, 5H), 2,40 (m, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 2,05 - 1,93 (m, 1H)

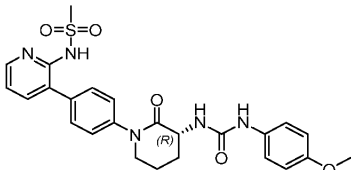
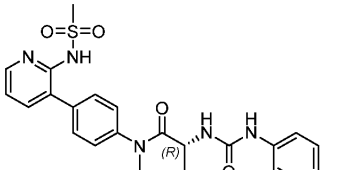
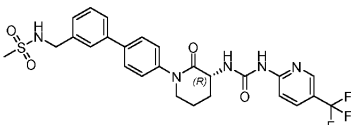
177		469,3	Способ Е, RT = 1,406 мин, 97,3%	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄): δ 7,60 - 7,49 (m, 5H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,19 - 7,09 (m, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 4,43 (dd, <i>J</i> = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 3,91 - 3,70 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,99 (m, 1H)
178		459,2	Способ Е, RT = 1,223 мин, 98,13%	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄): δ 7,58 - 7,48 (m, 4H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 6,87 - 6,81 (m, 2H), 4,41 (dd, <i>J</i> = 11,3, 6,8 Гц, 1H), 3,86 - 3,68 (m, 5H), 2,38 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,97 (m, 1H)
179		473,3	Способ Е, RT = 1,221 мин, 98,8%	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄): δ 7,58 - 7,48 (m, 4H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,05 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 6,73 - 6,65 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 11,3, 6,3 Гц, 1H), 3,86 - 3,67 (m, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 1H)
180		464,0	Способ F, RT = 1,570 мин, 97,5%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,47 - 8,42 (m, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 2H), 7,77 (br. s., 1H), 7,57 - 7,42 (m, 4H), 7,37 (br. s., 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 6,61 (d, <i>J</i> = 7,09 Гц, 1H), 4,55 - 4,43 (m, 1H), 4,29 (dd, <i>J</i> = 13,0, 5,9 Гц, 1H), 3,87 - 3,75 (m, 1H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 1H)

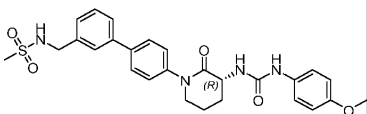
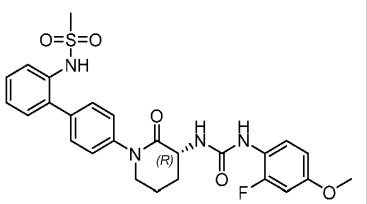
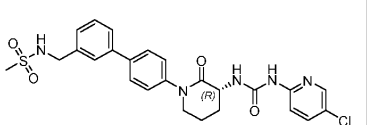
181		451,3	Способ F, RT = 2,095 мин, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 14,1, 8,7 Гц, 4H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,56 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 3,82 - 3,60 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,81 (m, 1H)
182		589,6	Способ F, RT = 2,498 мин, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,53 (m, 6H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 3,82 - 3,69 (m, 2H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 1,01 (s, 9H)
183		555,5	Способ F, RT = 2,105 мин, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 8,04 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 4H), 7,37 - 7,31 (m, 3H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 6,60 - 6,49 (m, 2H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 3,83 - 3,67 (m, 2H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,00 (s, 9H)

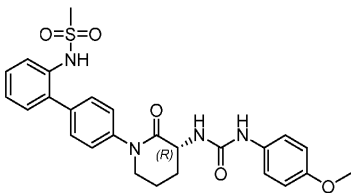
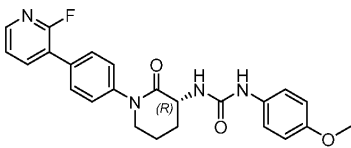
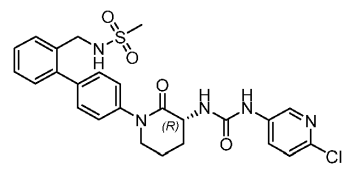
184		548,0	Способ F, RT = 1,96 мин, 98,67%,	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,86 (s, 1H), 9,01 - 8,96 (m, 1H), 8,58 - 8,52 (m, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,32 (m, 6H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 3,85 - 3,66 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,90 - 1,79 (m, 1H)
185		562,0	Способ F, RT = 1,97 мин, 96,7%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,82 (s, 1H) 9,48 (br. s., 1H) 8,56 (s, 1H) 8,18 (br. s., 1H) 8,06 (dd, <i>J</i> = 8,80, 2,45 Гц, 1H) 7,95 (s, 1H) 7,72 (d, <i>J</i> = 9,05 Гц, 1H) 7,59 (d, <i>J</i> = 7,83Hz, 1H) 7,29 - 7,49 (m, 3H) 7,20 - 7,27 (m, 1H) 7,03 - 7,11 (m, 2H) 4,40 - 4,50 (m, 1H) 4,12 (d, <i>J</i> = 6,36 Гц, 2H) 3,69 - 3,85 (m, 2H) 2,79 (s, 3H) 2,32 - 2,39 (m, 1H) 1,98 - 2,08 (m, 2H) 1,78 - 1,91 (m, 1H)
186		545,0	Способ F, RT = 2,01 мин, 97,9%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,71 (s, 1H) 8,16 (t, <i>J</i> = 9,05 Гц, 1H) 7,95 (s, 1H) 7,59 (d, <i>J</i> = 7,83Hz, 1H) 7,30 - 7,49 (m, 3H) 7,25 (d, <i>J</i> = 7,58 Гц, 1H) 7,18 (d, <i>J</i> = 9,05 Гц, 1H) 7,04 - 7,14 (m, 4 H) 6,51 (s, 1H) 4,32 - 4,41 (m, 1H) 4,12 (d, <i>J</i> = 6,11Hz, 2H) 3,67 - 3,81 (m, 2H) 2,79 (s, 3H) 2,32 (m, 1H) 1,96 - 2,05 (m, 2H) 1,74 - 1,86 (m, 1H)

187		545,1	Способ F, RT = 1,968 мин, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,71 (s, 1H), 8,16 (t, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 3H), 7,59 (d, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 7,49 - 7,32 (m, 5H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,73 (tt, <i>J</i> = 12,4, 6,1Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 1H)
188		531,0	Способ F, RT = 1,985 мин, 96%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,99 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,15 (t, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 2H), 7,45 - 7,32 (m, 7H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 3,82 - 3,64 (m, 2H), 2,75 - 2,70 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 1H)
189		453,1	Способ F, RT = 1,728 мин, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 4,6 Гц, 1H), 8,14 (ddd, <i>J</i> = 10,1, 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,85 (t, <i>J</i> = 9,2Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,1Hz, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 6,90 - 6,81 (m, 2H), 6,70 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,82 - 3,67 (m, 5H), 2,30 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 1H)

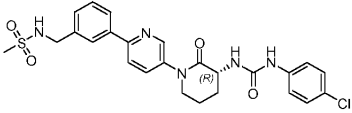
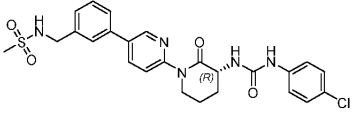
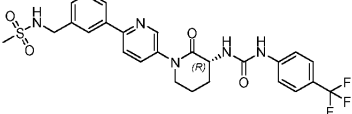
190		484,0	Способ F, RT = 1,607 мин, 97%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,50 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,44 - 7,33 (m, 6H), 7,00 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 2,74 - 2,68 (m, 3H), 2,35 - 2,23 (m, 4H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,81 (m, 1H)
191		514,0	Способ F, RT = 1,677 мин, 96%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,13 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,8 Гц, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,44 - 7,32 (m, 8H), 6,73 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 2H), 2,74 - 2,69 (m, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,84 (m, 1H)
192		516,9	Способ F, RT = 1,41 мин, 94,7%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,14 (s, 1H) 8,40 (d, <i>J</i> = 2,69 Гц, 1H) 8,21 (br. s., 1H) 7,93 (dd, <i>J</i> = 8,68, 2,81Hz, 1H) 7,72 (dd, <i>J</i> = 7,34, 1,71Hz, 1H) 7,54 (d, <i>J</i> = 8,56 Гц, 2H) 7,33 - 7,43 (m, 4 H) 7,12 (br. s., 1H) 6,74 (d, <i>J</i> = 6,85 Гц, 1H) 4,30 - 4,38 (m, 1H) 3,67 - 3,79 (m, 2H) 3,21 (s, 3H) 2,23 - 2,35 (m, 1H) 1,95 - 2,03 (m, 2H) 1,75 - 1,88 (m, 1H)

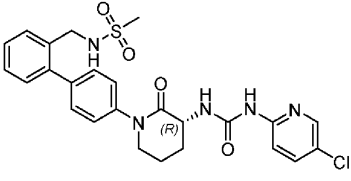
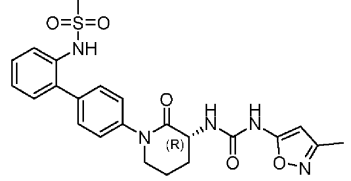
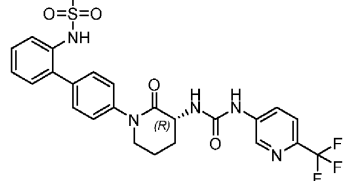
193		510,0	Способ F, RT = 1,43 мин, 99,1%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,65 (br. s, 1H) 8,55 (s, 1H) 8,33 (br. s., 1H) 7,93 (s, 1H) 7,74 (d, <i>J</i> = 7,09 Гц, 1H) 7,52 (d, <i>J</i> = 7,82Hz, 2H) 7,39 (d, <i>J</i> = 7,82Hz, 2H) 7,28 (d, <i>J</i> = 9,05 Гц, 2H) 6,82 (d, <i>J</i> = 9,05 Гц, 2H) 6,41 (d, <i>J</i> = 6,60 Гц, 1H) 4,28 - 4,37 (m, 1H) 3,70 - 3,79 (m, 2H) 3,68 (s, 3H) 3,30 (s, 3H) 2,28 (m, 1H) 1,95 - 2,04 (m, 2H) 1,72 - 1,84 (m, 1H)
194		532,0	Способ F, RT = 1,74 мин, 98,2%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,70 (s, 1H) 8,13 (t, <i>J</i> = 8,93Hz, 1H) 7,93 (s, 1H) 7,74 (d, <i>J</i> = 7,09 Гц, 1H) 7,53 (d, <i>J</i> = 7,83Hz, 2H) 7,34 - 7,43 (m, 3H) 7,17 (d, <i>J</i> = 9,29 Гц, 1H) 7,10 (d, <i>J</i> = 7,09 Гц, 1H) 4,31 - 4,40 (m, 1H) 3,68 - 3,79 (m, 5H) 2,30 (m, 1H) 1,95 - 2,04 (m, 2H) 1,73 - 1,86 (m, 1H)
195		562,0	Способ F, RT = 1,928 мин, 94%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,81 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 8,06 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 4H), 7,59 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 7,49 - 7,31 (m, 4H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,85 - 3,65 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 3H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,86 (m, 1H)

196		523,1	Способ F, RT = 1,665 мин, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,56 (s, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 3H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,49 - 7,25 (m, 6H), 6,86 - 6,77 (m, 2H), 6,41 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 3,81 - 3,66 (m, 5H), 2,88 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 1H)
197		527,1	Способ F, RT = 1,737 мин, 95%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,99 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 - 7,80 (m, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,45 - 7,32 (m, 6H), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 6,70 (dd, <i>J</i> = 9,5, 2,4 Гц, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 5H), 2,72 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,86 - 1,72 (m, 1H)
198		528,1	Способ F, RT = 1,816 мин, 97%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,48 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 3H), 7,63 - 7,55 (m, 3H), 7,48 - 7,38 (m, 3H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,83 - 3,65 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,37 - 2,27 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,90 - 1,77 (m, 1H)

199		509,1	Способ F, RT = 1,674 мин, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,98 (br. s., 1H), 8,59 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,3Hz, 2H), 7,45 - 7,26 (m, 8H), 6,86 - 6,78 (m, 2H), 6,43 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 5H), 2,72 (s, 3H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 1H)
200		435,0	Способ F, RT = 1,647 мин, 100%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,56 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 10,0, 8,1Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,1Hz, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 7,30 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,41 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 3,81 - 3,67 (m, 5H), 2,30 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 1H)
201		528,0	Способ F, RT = 1,69 мин, 95,5%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,14 (s, 1H) 8,41 (d, <i>J</i> = 2,69 Гц, 1H) 7,95 (dd, <i>J</i> = 8,80, 2,69 Гц, 1H) 7,59 (d, <i>J</i> = 7,34 Гц, 1H) 7,33 - 7,48 (m, 8 H) 7,25 (d, <i>J</i> = 7,34 Гц, 1H) 6,74 (d, <i>J</i> = 6,85 Гц, 1H) 4,31 - 4,40 (m, 1H) 4,12 (d, <i>J</i> = 5,87 Гц, 2H) 3,69 - 3,81 (m, 2H) 2,80 (s, 3H) 2,30 (m, 1H) 1,96 - 2,06 (m, 2H) 1,76 - 1,89 (m, 1H)

202		528,1	Способ F, RT = 1,646 мин, 98%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,14 (s, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 3H), 7,59 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 2H), 7,50 - 7,30 (m, 5H), 6,74 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,82 - 3,64 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,84 (m, 1H)
203		539,9	Способ F, RT = 1,79 мин, 95,46%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,86 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,58 - 8,52 (m, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,45 - 7,32 (m, 6H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 3,85 - 3,66 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,90 - 1,79 (m, 1H)
204		562,1	Способ E, RT = 1,916 мин, 97,167%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,11 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 6H), 7,49 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 7,1Hz, 1H), 4,54 - 4,46 (m, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 3H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 1H).

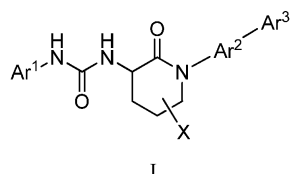
205		528,1	Способ Е, RT = 1,761 мин., 98,58%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,95 (s, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,10 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,73 - 7,57 (m, 3H), 7,51 - 7,37 (m, 4H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,61 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 3H), 3,86 - 3,77 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 1H).
206		528,1	Способ Е, RT = 1,758 мин., 97,024%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,95 (s, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> = 2,2Hz, 1H), 8,11 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,72 - 7,37 (m, 7H), 7,28 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 6,60 (d, <i>J</i> = 7,1Hz, 1H), 4,52 - 4,43 (m, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 3H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 2,91 - 2,86 (m, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,83 - 1,72 (m, 1H).
207		562,1	Способ Е, RT = 1,914 мин., 97,60%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,11 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,72 - 7,55 (m, 7H), 7,49 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 7,1Hz, 1H), 4,54 - 4,46 (m, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 3H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 1H).

208		528,0	Способ F, RT = 1,85 мин, 94,9%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 9,49 (s, 1H) 8,22 (d, J = 2,45 Гц, 1H) 8,01 (m, 1H) 7,80 (dd, J = 8,93, 2,81 Гц, 1H) 7,56 - 7,63 (m, 2H) 7,33 - 7,48 (m, 6H) 7,25 (d, J = 7,58 Гц, 1H) 6,51 (s, 1H) 4,37 - 4,47 (m, 1H) 4,12 (d, J = 5,87 Гц, 2H) 3,65 - 3,83 (m, 2H) 2,79 (s, 3H) 2,29 - 2,38 (m, 1H) 1,97 - 2,06 (m, 2H) 1,77 - 1,88 (m, 1H)
209		484,0	Способ F, RT = 1,606 мин, 99%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 10,22 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 7H), 6,82 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 1H), 3,82 - 3,63 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 1H)
210		548,0	Способ F, RT = 1,875 мин, 99%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 9,44 (s, 1H), 8,97 (br. s., 1H), 8,68 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 6H), 6,85 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 3,81 - 3,62 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,91 - 1,78 (m, 1H)

Специалисту в настоящей области техники будет очевидно, что изобретение не ограничено приведенными выше иллюстративными примерами и что его можно осуществить в других конкретных формах, не отклоняясь от его основных признаков. В связи с этим желательно, чтобы примеры рассматривали во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничительные, при этом ссылаясь на прилагаемую формулу изобретения, а не на предшествующие примеры, и, следовательно, подразумевается, что все изменения, которые входят в значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения, включены в нее.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



где Ar¹ представляет собой фенил, пиридинил, пиридазинил, изоксазол или бензодиоксил и является замещенным 1-2 заместителями, выбранными из циано, галогена, C₁₋₆алкила, галогенC₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогенC₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио и SO₂R⁶;

Ar² представляет собой фенил или пиридинил и является замещенным 0-1 заместителем, выбранным из циано или галогена;

Ar³ представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиридиноил, тиенил, пиразолил, изоксазол, бензодиоксил и является замещенным 0-3 заместителями, выбранными из циано, галогена, C₁₋₆алкила, галогенC₁₋₆алкила, гидроксигалогенC₁₋₆алкила, (NR¹R²)C₁₋₆алкила, (CO₂R³)C₁₋₆алкила, (CONR⁴R⁵)C₁₋₆алкила, (SO₂R⁶)C₁₋₆алкила, гидроксигалогенC₁₋₆алкокси, галогенC₁₋₆алкокси, NR¹R², CO₂R³, CONR⁴R⁵, SO₂R⁶, оксо;

R¹ представляет собой водород, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкилсульфонил или галогенC₁₋₆алкилсульфонил;

R² представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

или NR¹R², взятые вместе, образуют морфолинил; и

R³ представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

R⁴ представляет собой водород, C₁₋₆алкил или (R⁷R⁸N)алкил;

R^5 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;
или NR^4R^5 , взятые вместе, образуют морфолинил;
 R^6 представляет собой C_{1-6} алкил или R^7R^8N ;
 R^7 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;
 R^8 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;
или NR^7R^8 , взятые вместе, образуют морфолинил; и
X представляет собой водород;
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где

Ar^1 представляет собой фенил, пиридинил, пиридазинил, изоксазол или бензодиоксил и является замещенным 1-2 заместителями, выбранными из циано, галогена, C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио и SO_2R^6 ;

Ar^2 представляет собой фенил или пиридинил, замещенный 0-1 заместителем, выбранным из циано и галогена;

Ar^3 представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиридинонил, тиенил, пиразолил, изоксазол или бензодиоксил и является замещенным 0-3 заместителями, выбранными из циано, галогена, C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, гидрокси C_{1-6} алкила, $(NR^1R^2)C_{1-6}$ алкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси, NR^1R^2 , CO_2R^3 , $CONR^4R^5$ и SO_2R^6 ;

R^1 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилсульфонил или галоген C_{1-6} алкилсульфонил;

R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

или NR^1R^2 , взятые вместе, образуют морфолинил;

R^3 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или $(R^7R^8N)C_{1-6}$ алкил;

R^5 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

или NR^4R^5 , взятые вместе, образуют морфолинил;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил или R^7R^8N ;

R^7 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^8 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

или NR^7R^8 , взятые вместе, образуют морфолинил; и

X представляет собой водород;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.2, где Ar^1 представляет собой фенил, пиридинил, пиридазинил или бензодиоксил и является замещенным 1-2 заместителями, выбранными из циано, галогена, C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкилтио; Ar^2 представляет собой фенил или пиридинил и является замещенным 0-1 заместителем, выбранным из циано и галогена; Ar^3 представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиридинонил, тиенил, пиразолил, изоксазол, бензодиоксил и является замещенным 0-3 заместителями, выбранными из циано, галогена, C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, гидрокси C_{1-6} алкила, $(NR^1R^2)C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси, NR^1R^2 , CO_2R^3 , $CONR^4R^5$ и SO_2R^6 .

4. Соединение по п.1, где Ar^1 представляет собой фенил или пиридинил и является -1,4-замещенным 1 галоген-, C_{1-6} алкил-, галоген C_{1-6} алкил-, C_{1-6} алкокси-, галоген C_{1-6} алкокси- или C_{1-6} алкилтио заместителем по отношению к азоту, прикрепленному к Ar^1 , и также является замещенным 0-1 фтор- заместителем.

5. Соединение по п.1, где Ar^2 является -1,4-замещенным по отношению к азоту и Ar^3 , к которым он прикреплен.

6. Соединение по п.1, где Ar^2 представляет собой фенил или пиридинил и является -1,4-замещенным по отношению к азоту и Ar^3 , к которым он прикреплен, и является замещенным 0-1 заместителем, выбранным из циано и галогена.

7. Соединение по п.1, где Ar^3 представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиридинонил, тиенил, пиразолил, изоксазол, бензодиоксил и является замещенным 0-3 заместителями, выбранными из циано, галогена, C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, гидрокси C_{1-6} алкила, $(NR^1R^2)C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси, NR^1R^2 , CO_2R^3 , $CONR^4R^5$ и SO_2R^6 .

8. Соединение по п.1, где Ar^3 представляет собой фенил или пиридинил и является замещенным 0-3 заместителями, выбранными из циано, галогена, C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, гидрокси C_{1-6} алкила, $(NR^1R^2)C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси, NR^1R^2 , CO_2R^3 , $CONR^4R^5$ и SO_2R^6 .

9. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из следующего:

1-(4-хлорфенил)-3-[(3R)-1-{2'-метансульфонамидо-[1,1'-бифенил]-4-ил}-2-оксопиперидин-3-ил]мочевина;

1-[(3R)-1-{2'-метансульфонамидо-[1,1'-бифенил]-4-ил}-2-оксопиперидин-3-ил]-3-[4-(трифторметил)фенил]мочевина;

4'-[(3R)-3-{[(4-хлорфенил)карбамоил]амино}-2-оксопиперидин-1-ил]-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

- 1-(4-хлорфенил)-3-[(3R)-1-{2'-метансульфонил-[1,1'-бифенил]-4-ил}-2-оксопиперидин-3-ил]мочевина;
- 1-(4-хлорфенил)-3-[(3R)-1-{3-фтор-2'-метансульфонил-[1,1'-бифенил]-4-ил}-2-оксопиперидин-3-ил]мочевина;
- 3-[(3R)-1-[2'-(метансульфонамидометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]-1-[4-(трифторметил)фенил]мочевина;
- 3-(4-хлор-2-фторфенил)-1-[(3R)-1-[3'-(метансульфонамидометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]мочевина;
- 1-(4-хлорфенил)-3-[(3R)-1-[4-(2-метансульфонамидопиридин-3-ил)фенил]-2-оксопиперидин-3-ил]мочевина;
- 3-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[(3R)-1-{2'-метансульфонамидо-[1,1'-бифенил]-4-ил}-2-оксопиперидин-3-ил]мочевина;
- 3-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-[(3R)-1-[3'-(метансульфонамидометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]мочевина;
- 3-[(3R)-1-[4-(2-метансульфонамидопиридин-3-ил)фенил]-2-оксопиперидин-3-ил]-1-[4-(трифторметил)фенил]мочевина;
- 3-[(3R)-1-[5-(2-метансульфонамидофенил)пиридин-2-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]-1-[4-(трифторметил)фенил]мочевина;
- 3-[(3R)-1-[6-(2-метансульфонамидофенил)пиридин-3-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]-1-[4-(трифторметил)фенил]мочевина;
- 3-[(3R)-1-{2'-метансульфонамидо[1,1'-бифенил]-4-ил}-2-оксопиперидин-3-ил]-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]мочевина;
- 1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-[(3R)-1-[4-(2-метансульфонамидопиридин-3-ил)фенил]-2-оксопиперидин-3-ил]мочевина;
- 1-[(3R)-1-{2'-метансульфонамидо[1,1'-бифенил]-4-ил}-2-оксопиперидин-3-ил]-3-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)мочевина;
- 3-[(3R)-1-[5-(2-фторфенил)пиридин-2-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]-1-[4-(трифторметил)фенил]мочевина;
- 1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-[(3R)-1-[2'-(метансульфонамидометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]мочевина;
- 1-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-[(3R)-1-[2'-(метансульфонамидометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]мочевина; и
- 3-[(3R)-1-{2'-метансульфонамидо[1,1'-бифенил]-4-ил}-2-оксопиперидин-3-ил]-1-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]мочевина;
- или его фармацевтически приемлемая соль.
10. Композиция для лечения заболевания, связанного с активностью N-формилпептидных рецепторов (FPR2), содержащая соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.
11. Способ лечения заболевания сердца, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-9 в качестве агониста FPR2 нуждающемуся в этом пациенту.
12. Способ по п.11, при котором заболевание сердца выбрано из группы, состоящей из следующего: стенокардия, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, острая ишемическая болезнь сердца, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность и ятрогенное повреждение сердца.
13. Способ по п.11, при котором лечение проводят после инфаркта миокарда.

