

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201791874 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2018.01.31

(22) Дата подачи заявки  
2016.03.03

(51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 213/22 (2006.01)  
C07D 213/36 (2006.01)  
A61K 31/444 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61P 19/00 (2006.01)

---

(54) ФТОРИРОВАННЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЛИЗИЛОКСИДАЗОПОДОБНОГО ФЕРМЕНТА-2  
И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

---

(31) 62/129,543

(32) 2015.03.06

(33) US

(86) PCT/US2016/020732

(87) WO 2016/144703 2016.09.15

(71) Заявитель:

ФАРМАКЕА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Роуботтом Мартин В., Хатчинсон

Джон Ховард, Калдерон Имелда (US)

(74) Представитель:

Строкова О.В. (RU)

(57) В данной заявке описаны соединения, которые являются ингибиторами LOXL2, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие эти соединения, и способы применения таких соединений для лечения состояний, заболеваний или расстройств, ассоциированных с активностью LOXL2.

A1

201791874

201791874

A1

# **ФТОРИРОВАННЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЛИЗИЛОКСИДАЗОПОДОБНОГО ФЕРМЕНТА-2 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

## **РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

[0001] Настоящая заявка претендует на положительный эффект предварительной заявки США на патент № 62/129,543, поданной 6 марта 2015 г, которая полностью включена в данную заявку посредством отсылки.

## **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

[0002] В настоящей заявке описаны соединения, которые представляют собой фторированные ингибиторы лизилоксидазоподобного фермента-2 (LOXL2), способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные вещества, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений при лечении состояний, заболеваний и расстройств, ассоциированных с активностью LOXL2.

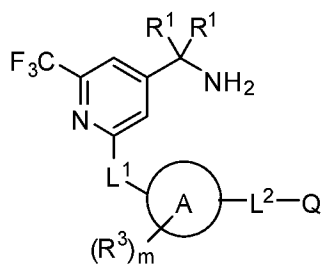
## **СВЕДЕНИЯ О ПРЕДШЕСТВУЮЩЕМ УРОВНЕ ТЕХНИКИ**

[0003] Лизилоксидазоподобный фермент-2 (LOXL2) является аминоксидазой, которая катализирует сшивание белков внеклеточного матрикса. LOXL2 также участвует во внутриклеточных процессах, таких как опосредование эпителиально-мезенхимального перехода клеток. Сигнальные пути LOXL2 задействованы, например, в развитии фибротических заболеваний и раковых заболеваний.

## **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0004] Согласно одному из аспектов в настоящей заявке описаны ингибиторы LOXL2 и их применение. Согласно некоторым вариантам ингибиторы LOXL2, описанные в данной заявке, имеют структуру, представленную Формулой (I), или являются их фармацевтически приемлемыми солями.

[0005] Согласно одному из аспектов в настоящей заявке описано соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (I),

где

каждый R<sup>1</sup> независимо обозначает H, D или F;

L<sup>1</sup> отсутствует или обозначает X<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен;

X<sup>1</sup> обозначает -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>C(=O)- или -NR<sup>2</sup>-;

R<sup>2</sup> обозначает H, замещённый или незамещённый C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> фторалкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил;

каждый R<sup>3</sup> независимо обозначает H, D, галоген, -CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -S(=O)R<sup>4</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -OC(=O)R<sup>4</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>, -NR<sup>2</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гетероалкил, замещённый или незамещённый C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, замещённый или незамещённый C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-гетероциклоалкил, замещённый или незамещённый арил или замещённый или незамещённый гетероарил;

m обозначает 0, 1 или 2;

каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-дейтероалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гетероалкила, замещённого или незамещённого C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, замещённого или незамещённого C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>гетероциклоалкила, замещённого или незамещённого арила и замещённого или незамещённого гетероарила;

каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-дейтероалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, замещённого или незамещённого C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-

циклоалкила, замещённого или незамещённого C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>гетероциклоалкила, замещённого или незамещённого арила и замещённого или незамещённого гетероарила; или два R<sup>5</sup> у одного и того же атома N вместе с этим атомом N, к которому они присоединены, образуют замещённый или незамещённый N-содержащий гетероцикл;

кольцо A обозначает моноциклический карбоцикл, бициклический карбоцикл, моноциклический гетероцикл или бициклический гетероцикл;

L<sup>2</sup> отсутствует или обозначает -X<sup>2</sup>- или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-X<sup>2</sup>-;

X<sup>2</sup> обозначает -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>6</sup>-, -C(=O)NR<sup>6</sup>O-, -NR<sup>6</sup>C(=O)-, -NR<sup>6</sup>S(=O)<sub>2</sub>- или -NR<sup>6</sup>-;

R<sup>6</sup> обозначает H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> фторалкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил;

Q обозначает H, замещённый или незамещённый C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещённый или незамещённый C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкил, замещённый или незамещённый C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, замещённый или незамещённый C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилен-(замещённый или незамещённый C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил), замещённый или незамещённый C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен-(замещённый или незамещённый C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>гетероциклоалкил), замещённый или незамещённый арил, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен-(замещённый или незамещённый арил), замещённый или незамещённый гетероарил или -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилен-(замещённый или незамещённый гетероарил); при этом, если Q является замещённым, то тогда Q замещён одним или более R<sup>8</sup>;

или Q и R<sup>6</sup> у одного и того же атома N вместе с этим атомом N, к которому они присоединены, образуют кольцо B, при этом кольцо B является замещённым или незамещённым N-содержащим гетероциклом, и, если кольцо B является замещённым, то тогда кольцо B замещено 1-3 R<sup>8</sup>;

каждый R<sup>8</sup> независимо обозначает D, галоген, CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -S(=O)R<sup>4</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C(=O)R<sup>4</sup>, OC(=O)R<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, OCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>4</sup>, -NHC(=O)OR<sup>4</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенил,



$C_1$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ фторалкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_1$ - $C_6$ гетероалкил, замещённый или незамещённый  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкил, замещённый или незамещённый  $C_2$ - $C_{10}$ гетероциклоалкил, замещённый или незамещённый арил или замещённый или незамещённый гетероарил;  
или две группы  $R^8$ , присоединённые к одному и тому же атому углерода, вместе в атоме углерода, к которому они присоединены, образуют или замещённый, или незамещённый карбоцикл или замещённый или незамещённый гетероцикл.

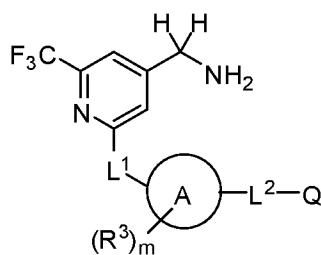
[0006] Для любого и всех вариантов изобретения заместители выбираются из ряда перечисленных альтернатив. Например, согласно некоторым вариантам каждый  $R^1$  независимо обозначает H, D или F. Согласно нескольким другим вариантам каждый  $R^1$  независимо обозначает H или F. Согласно другим вариантам каждый  $R^1$  обозначает H. Согласно некоторым вариантам каждый  $R^1$  обозначает D. Согласно некоторым вариантам каждый  $R^1$  обозначает F.

[0007] Согласно некоторым вариантам каждый  $R^1$  обозначает H;  $L^1$  отсутствует или обозначает  $X^1$  или  $X^1$ - $C_1$ - $C_6$  алкилен.

[0008] Согласно некоторым вариантам  $X^1$  обозначает -O-.

[0009] Согласно некоторым вариантам  $L^1$  отсутствует или обозначает -O- или -O-CH<sub>2</sub>-.

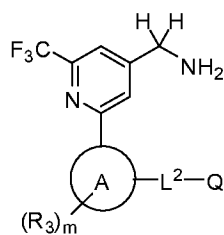
[0010] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (II), или является его фармацевтически приемлемой солью:



Формула (II).

[0011] Согласно некоторым вариантам,  $L^1$  обозначает -O- или -O-CH<sub>2</sub>-.

Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (III), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:



Формула (III).

[0012] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-карбоцикл, бициклический C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл, моноциклический C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>гетероцикл, бициклический C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> гетероцикл.

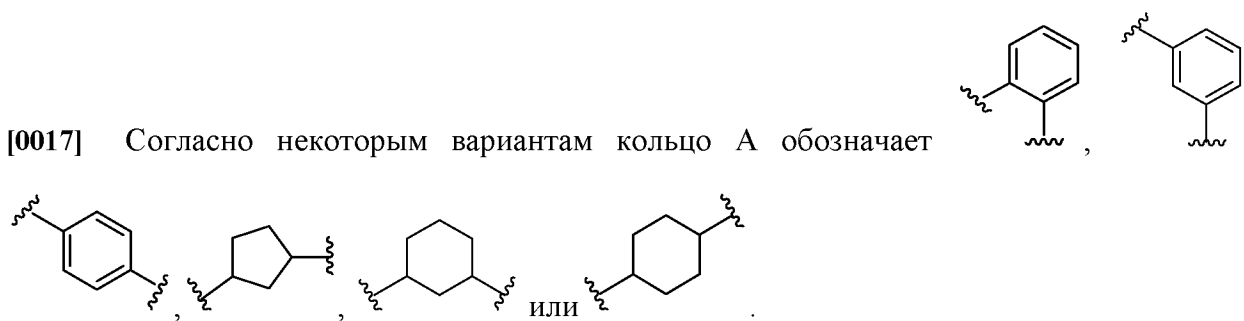
[0013] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-карбоцикл, бициклический C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>карбоцикл, моноциклический C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>гетероцикл, бициклический C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub> гетероцикл.

[0014] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> карбоцикл.

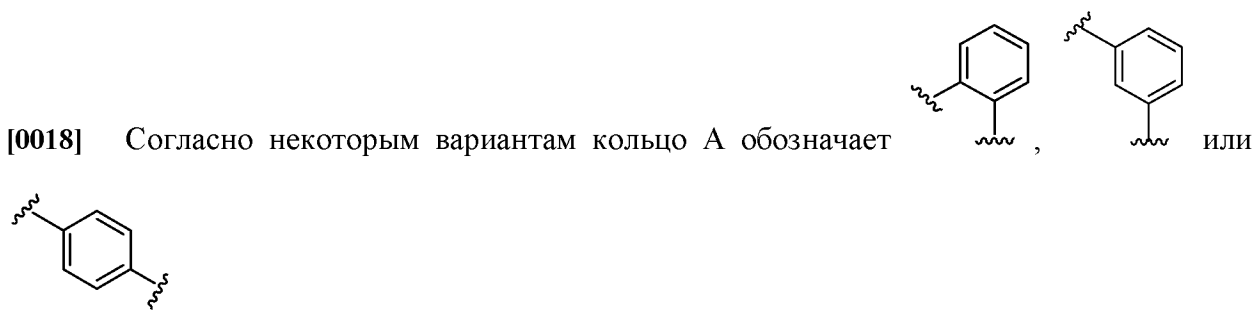
[0015] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает фенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

[0016] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает фенил.

[0017] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает



[0018] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает



[0019] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает бициклический C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-карбоцикл. Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает бициклический C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-карбоцикл, который представляет собой конденсированный C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл, мостиковый C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл или спироциклический C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл.

[0020] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает бициклический C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>-карбоцикл.

[0021] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает нафтил, инданил, инденил или тетрагидронафтил.

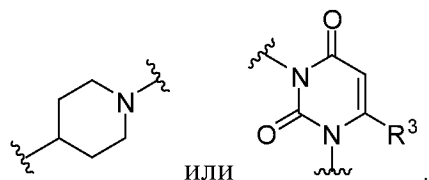
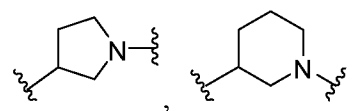
[0022] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает моноциклический гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом О или S, моноциклический гетероцикл, содержащий 0-4 атома N и 1 атом О или S, бициклический гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом О или S или бициклический гетероцикл, содержащий 0-4 атома N и 1 атом О или S.

[0023] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает пирролидинил, пирролидинонил, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуранонил, дигидрофуранонил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, оксазолидинонил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, азиридилин, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидро- пиридинил, индолинил, индолинонил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4- тетрагидроизохинолинил, 3,4-дигидро-2(1H)-хинолинонил, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, придазинил, триазинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридилин, индолил, индазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиазолил, бензимидазолил, пуринил, циннолинил, фталазинил, птеридинил, пиридопиримидинил или азаиндолил.

[0024] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает пирролидинил, пирролидинонил, пиперидинил, пиперазинил, индолил, индолинонил, 1,2,3,4-

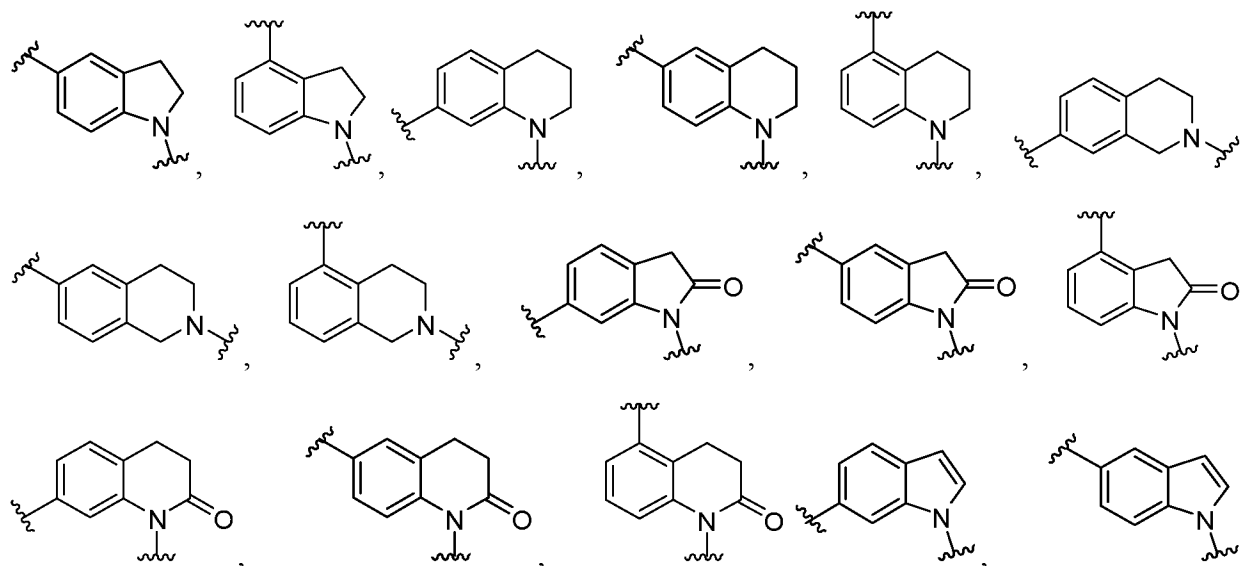
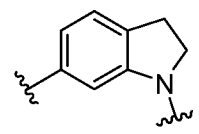
тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4- тетрагидроизохинолинил, 3,4-дигидро -2(1H)-хинолинонил, пирролил, имидазолил, пиразолил, пиридилил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, индолил, индазолил или бензимидазолил.

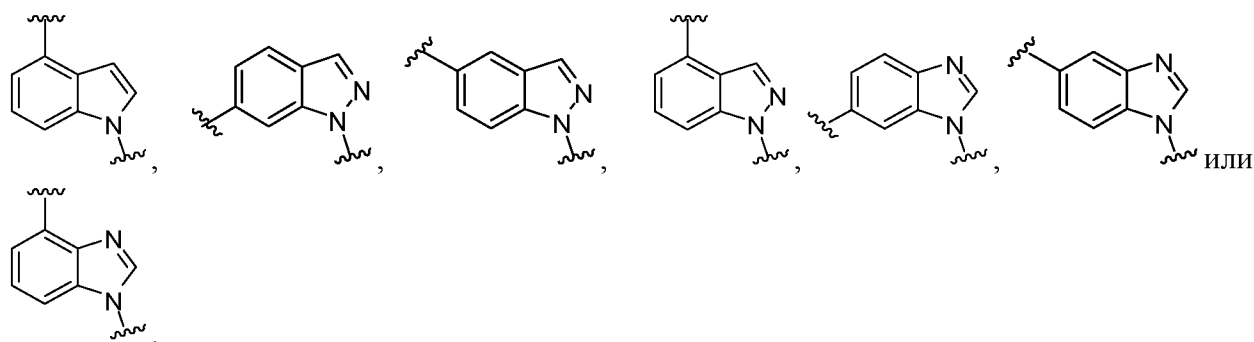
[0025] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает



[0026] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает бициклический C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом О или S, или бициклический гетероцикл, содержащий 0-4 атома N и 1 атом О или S, который представляет собой конденсированный бициклический C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероцикл, мостиковый бициклический C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-гетероцикл или спироциклический бициклический C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероцикл.

[0027] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает





**[0028]** Согласно некоторым вариантам  $L^2$  отсутствует или обозначает  $-O-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)NR^6-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6-$  или  $-CH_2-C(=O)NR^6-$ . Согласно некоторым вариантам  $L^2$  отсутствует или обозначает  $-O-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)NR^6-$ ,  $-NR^6-$  или  $-CH_2-C(=O)NR^6-$ .

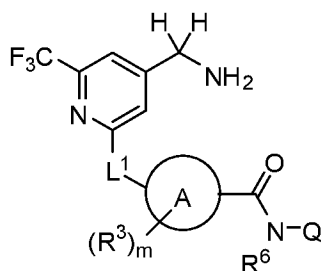
**[0029]** Согласно некоторым вариантам  $Q$  обозначает  $H$ , замещённый или незамещённый  $C_1-C_6$ алкил, замещённый или незамещённый  $C_1-C_6$ фторалкил, замещённый или незамещённый  $C_1-C_6$ гетероалкил, замещённый или незамещённый  $C_3-C_6$ циклоалкил,  $-C_1-C_2$  алкилен-(замещённый или незамещённый  $C_3-C_6$ циклоалкил), замещённый или незамещённый  $C_2-C_8$ гетероциклоалкил,  $-C_1-C_2$  алкилен-(замещённый или незамещённый  $C_2-C_8$ гетероциклоалкил), замещённый или незамещённый фенил,  $-C_1-C_2$  алкилен-(замещённый или незамещённый фенил), замещённый или незамещённый гетероарил или  $-C_1-C_2$ алкилен-(замещённый или незамещённый гетероарил); при этом, если  $Q$  является замещённым, то тогда  $Q$  замещён одним или более  $R^8$ ; или  $Q$  и  $R^6$ , взятые вместе с атомом  $N$ , к которому они присоединены, образуют кольцо  $B$ , и кольцо  $B$  является замещённым или незамещённым моноциклическим  $N$ -содержащим гетероциклом или замещённым или незамещённым бициклическим  $N$ -содержащим гетероциклом, причём, если кольцо  $B$  является замещённым, оно замещено 1-3  $R^8$ .

**[0031]** Согласно некоторым вариантам  $Q$  обозначает замещённый или незамещённый  $C_3-C_6$ циклоалкил,  $-C_1-C_2$ алкилен-(замещённый или незамещённый  $C_3-C_6$ циклоалкил), замещённый или незамещённый  $C_2-C_8$ гетероциклоалкил,  $-C_1-C_2$  алкилен-(замещённый или незамещённый  $C_2-C_8$ гетероциклоалкил), замещённый или незамещённый фенил,  $-C_1-C_2$ алкилен-(замещённый или незамещённый фенил), замещённый или незамещённый гетероарил или  $-C_1-C_2$  алкилен-(замещённый или незамещённый гетероарил); при этом,

если Q является замещённым, то тогда Q замещён одним или более R<sup>8</sup>; или Q и R<sup>6</sup>, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют кольцо В, при этом кольцо В является замещённым или незамещённым моноциклическим N-содержащим гетероциклом или замещённым или незамещённым бициклическим N-содержащим гетероциклом и, если кольцо В является замещённым, то тогда кольцо В замещено 1-3 R<sup>8</sup>.

**[0032]** Согласно некоторым вариантам L<sup>2</sup> обозначает -C(=O)NR<sup>6</sup>- или -CH<sub>2</sub>-C(=O)NR<sup>6</sup>-; Q обозначает H, замещённый или незамещённый C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещённый или незамещённый C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкил, замещённый или незамещённый C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гетероалкил, замещённый или незамещённый C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(замещённый или незамещённый C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил), замещённый или незамещённый C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>- гетероциклоалкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(замещённый или незамещённый C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>- гетероциклоалкил), замещённый или незамещённый фенил, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкилен-(замещённый или незамещённый фенил), замещённый или незамещённый гетероарил или -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(замещённый или незамещённый гетероарил); при этом, если Q является замещённым, то тогда Q замещён одним или более R<sup>8</sup>; или Q и R<sup>6</sup>, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют кольцо В, причём кольцо В является замещённым или незамещённым моноциклическим N-содержащим гетероциклом или замещённым или незамещённым бициклическим N-содержащим гетероциклом и, если кольцо В является замещённым, то тогда кольцо В замещено 1-3 R<sup>8</sup>.

**[0033]** Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (IV), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:

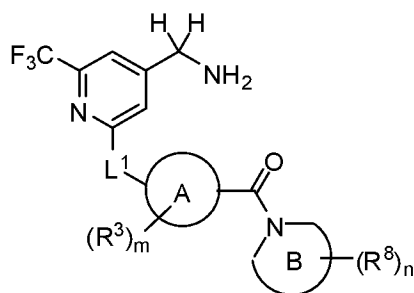


Формула (IV).

**[0034]** Согласно некоторым вариантам  $-L^2-Q$  обозначает  $-C(=O)NR^6-Q$ ; Q и  $R^6$  Q и  $R^6$ , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют кольцо В, при этом кольцо В является замещённым или незамещённым моноциклическим N-содержащим гетероциклом или замещённым или незамещённым бициклическим N-содержащим гетероциклом и, если кольцо В является замещённым, то тогда кольцо В замещено 1-3  $R^8$ .

**[0030]** Согласно некоторым вариантам Q и  $R^6$ , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют кольцо В, при этом кольцо В является замещённым или незамещённым азиридином, замещённым или незамещённым азетидином, замещённым или незамещённым пирролидином, замещённым или незамещённым пирролидиноном, замещённым или незамещённым пиперидином, замещённым или незамещённым пиперидиноном, замещённым или незамещённым морфолином, замещённым или незамещённым тиоморфолином, замещённым или незамещённым пиперазином, замещённым или незамещённым пиперазиноном, замещённым или незамещённым индолином, замещённым или незамещённым индолиноном, замещённым или незамещённым 1,2,3,4-тетрагидрохинолином, замещённым или незамещённым 1,2,3,4-тетрагидроизохинолином, замещённым или незамещённым 3,4-дигидро-2(1H)-хинолиноном, при этом, если кольцо В является замещённым, то тогда кольцо В замещено 1-3  $R^8$ .

**[0036]** Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (V), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:

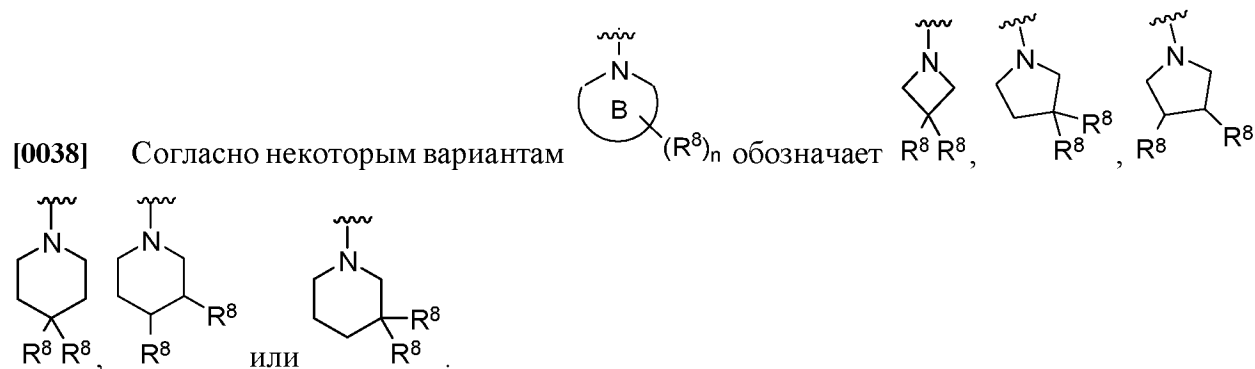
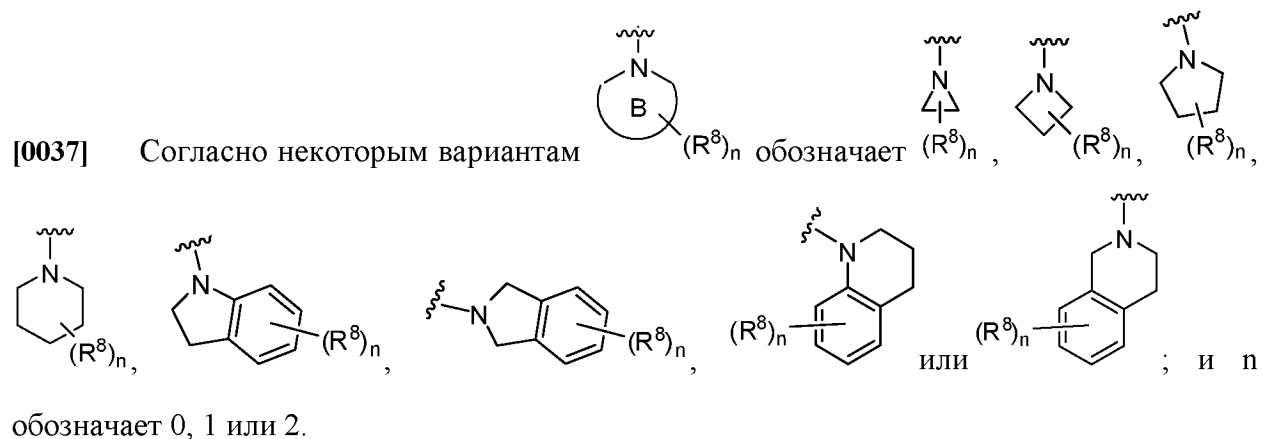


Формула (V)

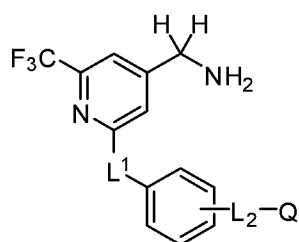
где

кольцо В обозначает моноциклический N-содержащий гетероцикл или бициклический N-содержащий гетероцикл;

n обозначает 0, 1, 2 или 3.



[0039] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (VI), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:



Формула (VI),

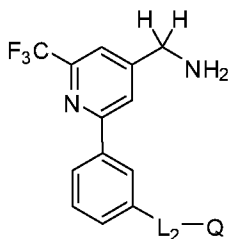
где

L<sup>1</sup> отсутствует или обозначает -O- или -O-CH<sub>2</sub>-;

L<sup>2</sup> отсутствует или обозначает -O-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(=O)-, -C(=O)NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>- или -CH<sub>2</sub>-C(=O)NR<sup>6</sup>-.



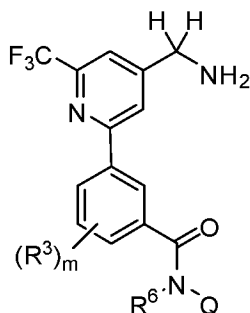
[0040] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (VII), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:



Формула (VII).

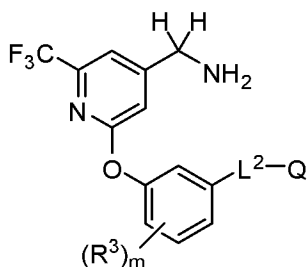
[0041] Согласно некоторым вариантам  $L^2$  отсутствует или обозначает  $-O-$ ,  $-C(=O)NR^6-$  или  $-CH_2-C(=O)NR^6-$ .

[0042] Согласно некоторым вариантам, соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (VIII), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:



Формула (VIII).

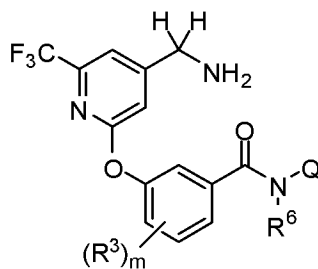
[0043] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (IX), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:



## Формула (IX).

[0044] Согласно некоторым вариантам  $L^2$  отсутствует или обозначает  $-O-$ ,  $-C(=O)NR^6-$  или  $-CH_2-C(=O)NR^6-$ .

[0045] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (X), или является его фармацевтически приемлемой солью:



## Формула (X).

[0046] В данной заявке предусмотрена любая комбинация групп, описанных выше, для различных переменных. Во всей заявке группы и заместители выбраны специалистом в данной области для получения стабильных фрагментов и соединений.

[0047] Согласно одному из аспектов, описанных в данной заявке, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в данной заявке, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция изготавливается для введения млекопитающему внутривенно, подкожно, перорально, путём ингаляции, введения в нос, дермального или офтальмологического введения. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция изготавливается для внутривенного введения, подкожного введения или перорального введения млекопитающему. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция изготавливается для перорального введения млекопитающему. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция изготавливается в виде таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция изготавливается в виде таблетки, пилюли или капсулы.

[0048] Согласно одному из аспектов, описанных в данной заявке, предусмотрен способ лечения заболевания или состояния у млекопитающего, на которое окажет благотворное воздействие ингибирование или снижение активности лизилоксидазоподобного фермента-2 (LOXL2), включающий введение замещённого трифторметилпиридинилметиламина или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом. Согласно некоторым вариантам заболевание или состояние представляет собой фиброз или рак. Согласно некоторым вариантам фиброз включает фиброз лёгкого, фиброз печени, фиброз почки, фиброз сердца, перитонеальный фиброз, фиброз глаза или фиброз кожи. Согласно некоторым вариантам фиброз представляет собой миелофиброз. Согласно некоторым вариантам замещённое соединение, трифторметилпиридинилметиламин или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват является ингибитором лизилоксидазоподобного фермента-2 (LOXL2). Согласно некоторым вариантам замещённое соединение, трифторметилпиридинилметиламин (пропущен конец предложения).

[0049] Согласно одному из аспектов, описанных в данной заявке, предусмотрен способ лечения или профилактики любого из заболеваний или состояний, описанных в данной заявке, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данной заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом.

[0050] Согласно одному из аспектов, описанных в данной заявке, предусмотрен способ лечения или профилактики фиброза у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данной заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом. Согласно другим вариантам фиброз поддаётся лечению при помощи ингибиторов LOXL2. Согласно некоторым вариантам фиброз является фиброзом лёгкого. Согласно некоторым вариантам этот способ включает также, в дополнение к соединению, описанному в данной заявке, введение млекопитающему второго терапевтического агента или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата.

[0051] Согласно любому из описанных выше аспектов предусмотрены другие варианты, в соответствии с которыми эффективное количество соединения, описанного в данной заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата: (a) системно вводится млекопитающему; и/или (b) вводится млекопитающему перорально; и/или (c) вводится млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводится путём ингаляции; и/или (e) вводится в нос; и/или (f) вводится млекопитающему путём инъекции; и/или (g) вводится млекопитающему топическим путём и/или (h) вводится офтальмологическим путём и/или вводится млекопитающему ректально; и/или (j) вводится млекопитающему несистемно или локально.

[0052] Согласно любому из описанных выше аспектов предусмотрены другие варианты, которые включают единичное введение эффективного количества соединения, описанного в данной заявке, предусмотрены другие варианты, в которых соединение вводится млекопитающему один раз в день или соединение вводится млекопитающему несколько раз в течение одного дня. Согласно некоторым вариантам соединение вводится по схеме непрерывного дозирования. Согласно некоторым вариантам соединение вводится по схеме непрерывного дозирования ежедневно.

[0053] Согласно любому из описанных выше аспектов, включающих лечение заболевания или состояния, предусмотрены другие варианты, включающие введение по меньшей мере одного дополнительного агента в дополнение к введению соединения Формулы (I), описанного в данной заявке, или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно различным вариантам каждый агент вводится в любом порядке, включая одновременное введение.

[0054] Согласно любому из вариантов, описанных в данной заявке, млекопитающее является человеком.

[0055] Согласно некоторым вариантам соединения, предусмотренные данным изобретением, вводятся человеку.

[0056] Согласно некоторым вариантам соединения, предусмотренные данным изобретением, вводятся перорально.

[0057] Предусмотрены также изделия, которые включают упаковочный материал, соединение, описанное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль внутри этого упаковочного материала, и этикетку, которая указывает, что это соединение или композиция, или фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый метаболит, фармацевтически приемлемое пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват этого соединения используются для ингибирования активности LOXL2 или для лечения, или профилактики, предотвращения или ослабления одного или более симптомов заболевания или состояния, при этом они будут оказывать благотворное воздействие в результате ингибирования или снижения активности LOXL2.

[0058] Другие цели, признаки и преимущества соединений, способов и композиций, описанных в данной заявке, станут очевидными из следующего подробного описания. Однако следует иметь в виду, что подробное описание и конкретные примеры, касающиеся конкретных вариантов, приведены только с целью иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в объёме данного изобретения будут очевидными для специалистов в данной области после ознакомления с этим подробным описанием.

## **СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0059] Лизилоксидазоподобный фермент-2 (LOXL2) является членом семейства лизилоксидаз (LOX), которое включает  $\text{Cu}^{2+}$  и лизинтирозилхинин (LTQ)-зависимые аминоксидазы. Семейство включает пять генов: *lox* (LOX), *lox1* (лизилоксидазоподобный фермент-1, LOXL1), *lox2* (LOXL2), *lox3* (лизилоксидазоподобный фермент-3, LOXL3) и *lox4* (лизилоксидазоподобный фермент-4, LOXL4). Известно, что семейство LOX катализирует окислительное дезаминирование  $\epsilon$ -аминогруппы лизинов и гидроксизинов в составе коллагена и эластина, что ускоряет сшивание этих молекул. Сшивание коллагена и эластина является существенным для сохранения прочности внеклеточного матрикса.

[0060] Было показано, что LOXL2 обладает внутриклеточными функциями наряду с его ролью в ремоделировании внеклеточного матрикса. LOXL2 положительно регулирует эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) трансдуктора, Snail1, повышая

стабильность Snail1 и его функциональную активность. LOXL2 вносит положительный вклад в активацию сигнальных путей фокальной киназы адгезии (FAK) и участвует в организации комплексов фокальной адгезии. Сайленсинг гена *LOXL2* приводит к появлению повторной полярности эпителиальных клеток и уменьшает мигрирующую и инвазивную способность клеточных линий млекопитающих. Сообщалось, что модуляция клеточной адгезии и полярности клеток опосредована внутриклеточным LOXL2. LOXL2 вызывает транскрипционную регрессию E-кадгерина, а также плотный контакт и полярность генов по Snail1-зависимому и Snail1-независимому механизмам. Недавно было описано, что LOXL2 ассоциирован с хроматином и участвует в дезаминировании гистона H2, функции, которая зависит от каталитического домена LOXL2.

[0061] Согласно некоторым вариантам способы, описанные в данной заявке, являются способами ингибирования внутриклеточного LOXL2. Согласно некоторым вариантам способы, описанные в данной заявке, являются способами ингибирования внеклеточного (секретированного) LOXL2. Согласно некоторым вариантам способы, описанные в данной заявке, являются способами ингибирования внеклеточного и внутриклеточного LOXL2.

### **Фиброз**

[0062] Было установлено, что LOXL2 принимает участие в фибротических процессах. Фибротические процессы включают избыточное отложение компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген, которое изменяет физические, биохимические и биомеханические свойства матрикса, что приводит к возникновению дефектной функции органа и органной недостаточности. Фиброз тканей связан также с развитием раковых заболеваний за счёт прямого ускорения клеточной трансформации и появления метастазов. Опухоли обычно плотнее, чем нормальная ткань и жёсткость опухолей влияет на метастазирование опухолей.

[0063] Избыточная активность фермента LOXL связана с повышенной ригидностью опухолей. Повышение содержания LOXL2 связано также с фибротическими поражениями в печени пациентов, страдающих от болезни Вильсона и первичного билиарного цирроза. Дополнительно можно отметить, что введение LOXL2-специфического моноклонального

антитела АВ0023 оказалось эффективным при ослаблении заболевания на модели фиброза. Было показано, что АВ0023 ингибирует продуцирование факторов роста и сшитой коллагеновой матрицы и сигнальных путей TGF-бета.

[0064] Согласно некоторым вариантам, описанным в данной заявке, предусмотрены способы лечения фиброза с помощью соединения, описанного в настоящей заявке.

[0065] Термин “фиброз”, используемый в данной заявке, относится к накоплению компонентов внеклеточного матрикса, которое возникает после травмы, воспаления, восстановления ткани, иммунологических реакций, клеточной гиперплазии и неоплазии.

[0066] Согласно некоторым вариантам, описанным в данной заявке, предусмотрен способ уменьшения фиброза в ткани, включающий контактирование фибротической клетки или ткани с соединением, описанным в настоящей заявке, взятым в количестве, достаточном для уменьшения или ингибирования фиброза. Согласно некоторым вариантам фиброз включает фибротическое состояние.

[0067] Согласно некоторым вариантам фиброз включает фиброз лёгкого, фиброз печени, фиброз почки, фиброз сердца, перитонеальный фиброз, фиброз глаза или фиброз кожи. Согласно некоторым вариантам фиброз включает фиброз лёгкого. Согласно некоторым вариантам фиброз включает фиброз печени. Согласно некоторым вариантам фиброз включает фиброз почки. Согласно некоторым вариантам фиброз включает фиброз сердца. Согласно некоторым вариантам фиброз включает перитонеальный фиброз. Согласно некоторым вариантам фиброз включает фиброз глаза. Согласно некоторым вариантам фиброз включает фиброз кожи.

[0068] Согласно некоторым вариантам уменьшение фиброза или лечение фибротического состояния включает уменьшение или ингибирование одного или более явлений: образования отложений белков внеклеточного матрикса; количества видов профибротических клеток (например, количества фибробластов или иммунных клеток); содержания клеточного коллагена или гидроксипролина в фибротическом поражении; экспрессии или активности фиброгенного белка; или уменьшение фиброза, связанного с воспалительным ответом.

[0069] Согласно некоторым вариантам фибротическое состояние является фибротическим состоянием лёгкого.

[0070] Согласно некоторым вариантам фибротическое состояние является фибротическим состоянием печени.

[0071] Согласно некоторым вариантам фибротическое состояние является фибротическим состоянием сердца.

[0072] Согласно некоторым вариантам фибротическое состояние является фибротическим состоянием почки.

[0073] Согласно некоторым вариантам фибротическое состояние является фибротическим состоянием кожи.

[0074] Согласно некоторым вариантам фибротическое состояние является фибротическим состоянием глаза.

[0075] Согласно некоторым вариантам фибротическое состояние является фибротическим состоянием желудочно-кишечного тракта.

[0076] Согласно некоторым вариантам фибротическое состояние является фибротическим состоянием костного мозга.

[0077] Согласно некоторым вариантам фибротическое состояние является идиопатическим. Согласно некоторым вариантам фибротическое состояние ассоциируется (например, является вторичным) с определённым заболеванием (например, инфекционным заболеванием, воспалительным заболеванием, аутоиммунным заболеванием, раковым заболеванием и/или заболеванием соединительной ткани); заболеванием, вызванным токсинами; инсультом (например, при факторах риска окружающей среды (например, при наличии асбеста, угольной пыли, полициклических ароматических углеводородов), дымом от сигарет, раной); вызванным медицинским лечением (например, вследствие хирургической операции, химиотерапии или облучения), или при наличии комбинации этих факторов.

[0078] Согласно некоторым вариантам, описанным в данной заявке, предусмотрен способ лечения или профилактики фиброза у млекопитающего, включающий введение ингибитора



LOXL2, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в этом.

**[0079]** Согласно некоторым вариантам, описанным в данной заявке, предусмотрен способ улучшения лёгочной функции у млекопитающего, включающий введение ингибитора LOXL2, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в этом. Согласно некоторым вариантам у млекопитающего уже был диагностирован фиброз лёгкого.

**[0080]** Согласно некоторым вариантам, описанным в данной заявке, предусмотрен способ лечения идиопатического фиброза лёгких у млекопитающего, включающий введение ингибитора LOXL2, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в этом.

**[0081]** Согласно некоторым вариантам, описанным в данной заявке, предусмотрен способ регулирования аномального накопления или активации клеток, фибронектина, коллагена или повышенного рекрутинга фибробластов в ткани млекопитающего, включающий введение ингибитора LOXL2, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в этом. Согласно некоторым вариантам аномальное накопление или активация клеток, фибронектина, коллагена или повышенный рекрутинг фибробластов в ткани приводит к развитию фиброза.

**[0082]** Согласно некоторым вариантам, описанным в данной заявке, предусмотрен способ лечения или профилактики склеродермии у млекопитающего, включающий введение ингибитора LOXL2, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в этом.

**[0083]** Согласно некоторым вариантам предусмотрен способ уменьшения нежелательного или аномального дермального утолщения у млекопитающего, включающий введение ингибитора LOXL2, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в этом. Согласно некоторым вариантам дермальное утолщение связано со склеродермией.

[0084] Согласно некоторым вариантам предусмотрен способ регулирования аномального накопления или активации клеток, фибронектина, коллагена или повышенного рекрутинга фибробластов в ткани млекопитающего, включающий введение ингибитора LOXL2, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в этом. Согласно некоторым вариантам аномальное накопление или активация клеток, фибронектина, коллагена или повышенный рекрутинг фибробластов в ткани приводит к развитию фиброза. Согласно некоторым вариантам, описанным в данной заявке, предусмотрен способ уменьшения содержания гидроксипролина в тканях млекопитающего, больного фиброзом, включающий введение ингибитора LOXL2, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в этом.

### **Раковые заболевания**

[0085] Как было установлено, LOXL2 принимает участие в активации сигнального пути, связанного с адгезией, подвижностью и инвазией раковых клеток. Конкретно, LOXL2 индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) клеток, промотируя инвазию опухолей. LOXL2 также активируется в гипоксическом окружении опухоли, что приводит к повышенной инвазии опухолевых клеток. Было также показано, что LOXL2 ускоряет ангиогенез в гипоксическом окружении опухоли.

[0086] Повышенная экспрессия LOXL2 ассоциируется с плохим прогнозом для пациентов с раком толстой кишки, опухолями пищевода, оральными плоскоклеточными карциномами, плоскоклеточными карциномами гортани и плоскоклеточными карциномами головы и шеи. Было высказано предположение, что LOXL2 участвует в развитии рака молочной железы, толстой кишки, желудка, головы и шеи, лёгкого и меланомы.

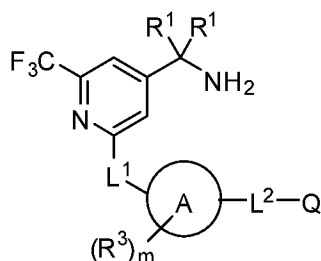
[0087] Согласно некоторым вариантам, описанным в данной заявке, предусмотрены способы лечения ракового заболевания с помощью соединения, описанного в данной заявке.

[0088] Термин "рак", используемый в данной заявке, относится к аномальному росту клеток, которые имеют тенденцию к пролиферации неконтролируемым образом и, в некоторых случаях, к метастазированию (распространению). Виды раковых заболеваний включают, но без ограничения, солидные опухоли (такие как опухоли мочевого пузыря, кишечника, мозга, молочной железы, эндометрия, сердца, почки, лёгкого, печени, матки, лимфатической ткани (лимфому), яичника, поджелудочной железы или другого эндокринного органа (щитовидной железы), простаты, кожи (меланому или рак базальных клеток) или гематологические опухоли (например, в случае лейкоза и лимфомы) на любой стадии заболевания с метастазами или без них.

### Соединения

[0089] Соединения, описанные в данной заявке, включающие их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты фармацевтически приемлемые сольваты, являются ингибиторами LOXL2.

[0090] Согласно одному из аспектов предусмотрено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (I)

где

каждый  $R^1$  независимо обозначает H, D или F;

$L^1$  отсутствует или обозначает  $X^1$ ,  $X^1$ - $C_1$ - $C_6$ алкилен или  $C_1$ - $C_6$ алкилен;

$X^1$  обозначает -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>C(=O)- или -NR<sup>2</sup>-;

$R^2$  обозначает H, замещённый или незамещённый  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$  фторалкил или  $C_1$ - $C_6$  дейтероалкил;

каждый  $R^3$  независимо обозначает H, D, галоген,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{SR}^5$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^4$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{NR}^2\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^4$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $-\text{OCO}_2\text{R}^4$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ дейтероалкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, замещённый или незамещённый  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил, замещённый или незамещённый  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  - гетероциклоалкил, замещённый или незамещённый арил или замещённый или незамещённый гетероарил;

$m$  обозначает 0, 1 или 2;

каждый  $R^4$  независимо выбран из  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ дейтероалкила,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, замещённого или незамещённого  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, замещённого или незамещённого  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ гетероциклоалкила, замещённого или незамещённого арила и замещённого или незамещённого гетероарила;

каждый  $R^5$  независимо выбран из H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ дейтероалкила,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, замещённого или незамещённого  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, замещённого или незамещённого  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ гетероциклоалкила, замещённого или незамещённого арила и замещённого или незамещённого гетероарила; или два  $R^5$  у одного и того же атома N вместе с этим атомом N, к которому они присоединены, образуют замещённый или незамещённый N-содержащий гетероцикл;

кольцо A обозначает моноциклический карбоцикл, бициклический карбоцикл, моноциклический гетероцикл или бициклический гетероцикл;

$L^2$  отсутствует или обозначает  $-\text{X}^2-$  или  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен- $\text{X}^2-$ ;

$\text{X}^2$  обозначает  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^6-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^6\text{S}(=\text{O})_2-$  или  $-\text{NR}^6-$ ;

$R^6$  обозначает H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  фторалкил или  $\text{C}_1\text{-C}_6$  дейтероалкил;

Q обозначает H, замещённый или незамещённый  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил, замещённый или незамещённый  $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкил, замещённый или незамещённый  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -

гетероалкил, замещённый или незамещённый  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил,  $-C_1$ - $C_4$  алкилен-(замещённый или незамещённый  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил), замещённый или незамещённый  $C_2$ - $C_8$  гетероциклоалкил,  $-C_1$ - $C_4$  алкилен-(замещённый или незамещённый  $C_2$ - $C_8$  гетероциклоалкил), замещённый или незамещённый арил,  $-C_1$ - $C_4$  алкилен-(замещённый или незамещённый арил), замещённый или незамещённый гетероарил или  $-C_1$ - $C_4$  алкилен-(замещённый или незамещённый гетероарил); при этом, если Q является замещённым, тогда Q замещён одним или более  $R^8$ ;

или Q и  $R^6$  у одного и того же атома N вместе с этим атомом N, к которому они присоединены, образуют кольцо B, при этом кольцо B является замещённым или незамещённым N-содержащим гетероциклом, и, если кольцо B является замещённым, то тогда кольцо B замещено 1-3  $R^8$ ;

каждый  $R^8$  независимо обозначает D, галоген, CN,  $-OR^5$ ,  $-SR^5$ ,  $-S(=O)R^4$ ,  $-S(=O)_2R^4$ ,  $-S(=O)_2N(R^5)_2$ ,  $NR^5S(=O)_2R^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $OC(=O)R^4$ ,  $CO_2R^5$ ,  $OCO_2R^4$ ,  $N(R^4)_2$ ,  $OC(=O)N(R^5)_2$ ,  $-NHC(=O)R^4$ ,  $-NHC(=O)OR^4$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  алкенил,  $C_1$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$  фторалкил,  $C_1$ - $C_6$  дейтероалкил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил, замещённый или незамещённый  $C_3$ - $C_{10}$  циклоалкил, замещённый или незамещённый  $C_2$ - $C_{10}$  гетероциклоалкил, замещённый или незамещённый арил или замещённый или незамещённый гетероарил;

или две группы  $R^8$ , присоединённые к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют или замещённый, или незамещённый карбоцикл или замещённый или незамещённый гетероцикл.

[0091] Для любого и всех вариантов заместители выбираются из ряда перечисленных альтернатив. Например, согласно нескольким другим вариантам каждый  $R^1$  независимо обозначает H или F. Согласно другим вариантам каждый  $R^1$  обозначает H. Согласно некоторым вариантам каждый  $R^1$  обозначает D. Согласно некоторым вариантам каждый  $R^1$  обозначает F.

[0092] Согласно некоторым вариантам каждый  $R^1$  обозначает H;  $L^1$  отсутствует или обозначает  $X^1$  или  $X^1$ -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен.

[0093] Согласно некоторым вариантам  $L^1$  отсутствует или обозначает  $X^1$ ,  $X^1$ -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>-;

[0094] Согласно некоторым вариантам  $L^1$  отсутствует или обозначает -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>C(=O)-, -NR<sup>2</sup>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -S(=O)-CH<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -C(=O)-CH<sub>2</sub>-, -C(=O)O-CH<sub>2</sub>-, -C(=O)NR<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>2</sup>C(=O)-CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>-.

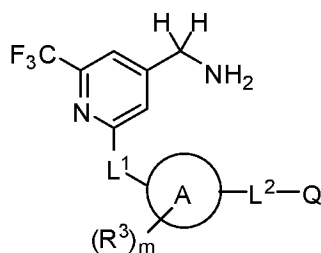
[0095] Согласно некоторым вариантам  $L^1$  отсутствует или обозначает -O-, -S-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>C(=O)-, -NR<sup>2</sup>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>-.

[0096] Согласно некоторым вариантам  $X^1$  обозначает -O-.

[0097] Согласно некоторым вариантам  $L^1$  отсутствует или обозначает  $X^1$ ,  $X^1$ -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>-;

[0098] Согласно некоторым вариантам  $L^1$  отсутствует или обозначает -O- или -O-CH<sub>2</sub>-.

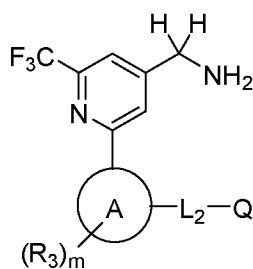
[0099] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (II), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:



Формула (II).

[00100] Согласно некоторым вариантам  $L^1$  отсутствует или обозначает -O- или -O-CH<sub>2</sub>-.

[00101] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (III), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:



Формула (III).

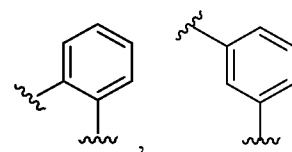
[00102] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает моноциклический  $C_3$ - $C_6$ -карбоцикл, бициклический  $C_5$ - $C_{12}$ карбоцикл, моноциклический  $C_1$ - $C_5$ гетероцикл, бициклический  $C_5$ - $C_{10}$  гетероцикл.

[00103] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает моноциклический  $C_3$ - $C_6$ -карбоцикл, бициклический  $C_9$ - $C_{10}$ карбоцикл, моноциклический  $C_1$ - $C_5$ гетероцикл, бициклический  $C_6$ - $C_9$ гетероцикл.

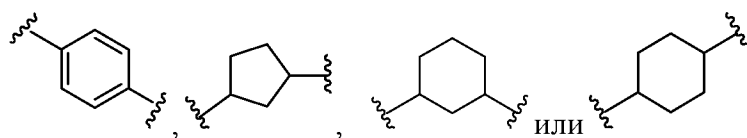
[00104] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает моноциклический  $C_3$ - $C_6$ -карбоцикл

[00105] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает фенил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

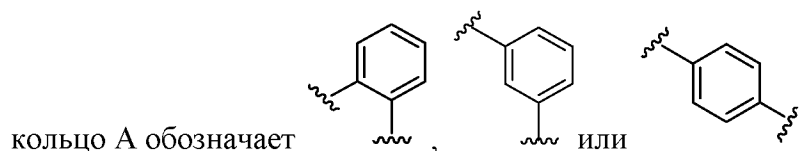
[00106] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает фенил.



[00107] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает



. Согласно некоторым вариантам



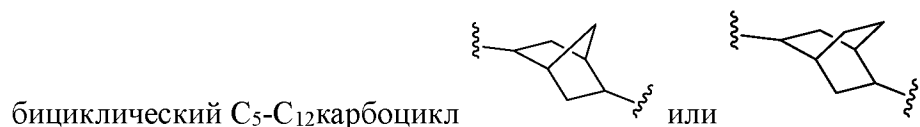
[00108] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает бициклический  $C_5$ - $C_{12}$ -карбоцикл. Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает бициклический  $C_5$ - $C_{12}$ -

карбоцикл, который представляет собой конденсированный  $C_5$ - $C_{12}$ карбоцикл, мостиковый  $C_5$ - $C_{12}$ карбоцикл или спироциклический  $C_5$ - $C_{12}$ карбоцикл.

**[00109]** Согласно некоторым вариантам кольцо А представляет собой бициклический  $C_9$ - $C_{10}$  карбоцикл.

**[00110]** Согласно некоторым вариантам кольцо А представляет собой нафтил, инданил, инденил или тетрагидронафтил.

**[00111]** Согласно некоторым вариантам кольцо А представляет собой мостиковый

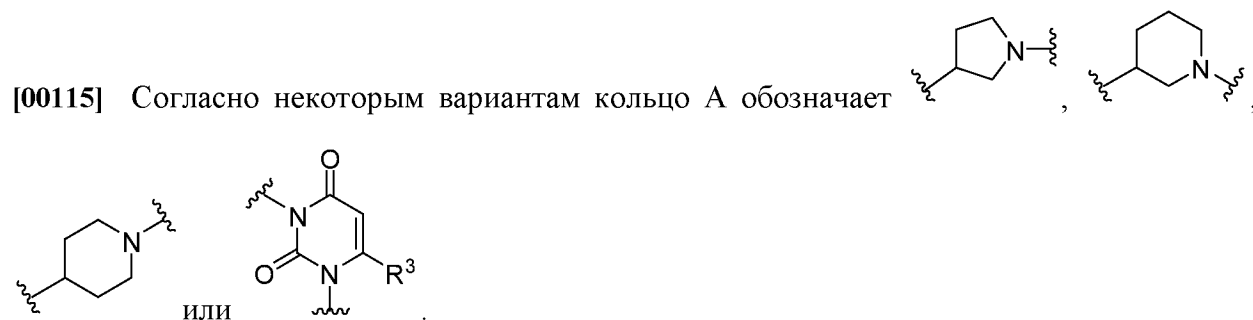


**[00112]** Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает моноциклический гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S, моноциклический гетероцикл, содержащий 0-4 атома N и 1 атом O или S, бициклический гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S, или бициклический гетероцикл, содержащий 0-4 атома N и 1 атом O или S.

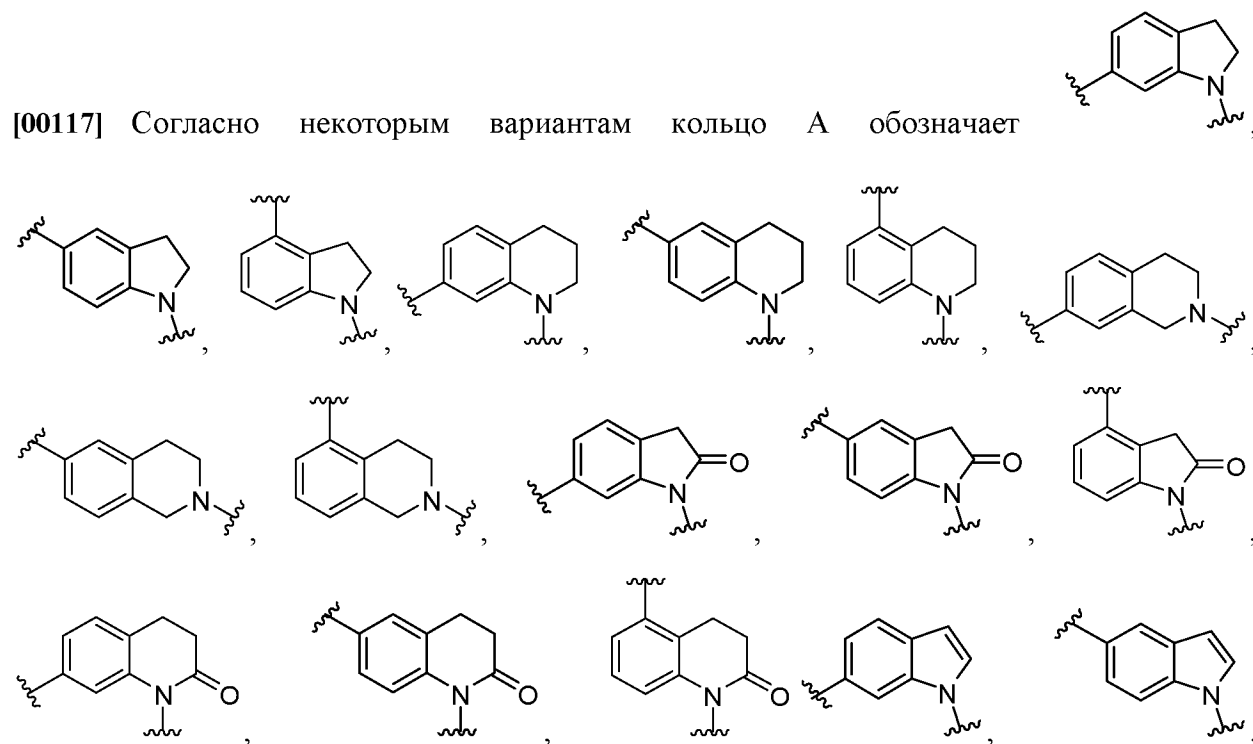
**[00113]** Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает пирролидинил, пирролидинонил, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуранонил, дигидрофуранонил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, оксазолидинонил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, азиридирил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидро- пиридинил, индолинил, индолинонил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4- тетрагидроизохинолинил, 3,4-дигидро-2(1H)-хинолинонил, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридирил, индолил, индазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиазолил, бензимидазолил, пуринил, циннолинил, фталазинил, птеридинил, пиридопиримидинил или азаиндолил.

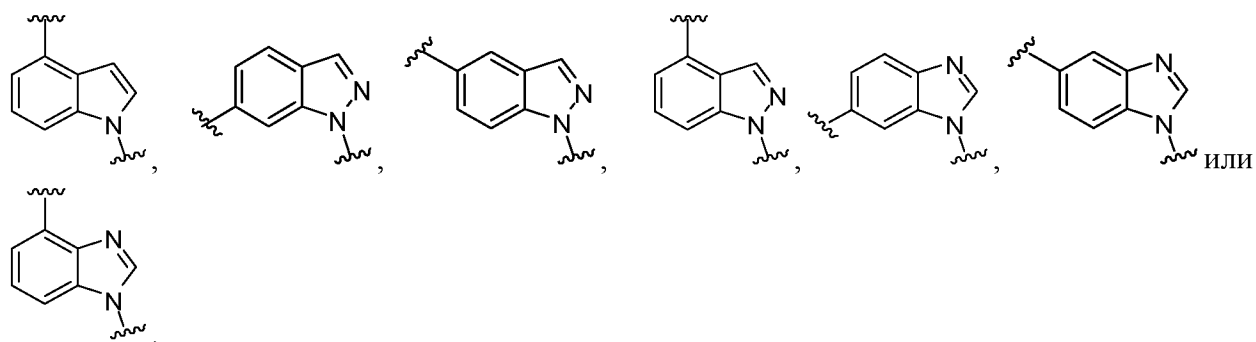


[00114] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает пирролидинил, пирролидинонил, пиперидинил, пиперазинил, индолил, индолинонил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 3,4-дигидро-2(1H)-хинолинонил, пирролил, имидазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, индолил, индазолил или бензимидазолил.



[00116] Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает бициклический C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S, или бициклический гетероцикл, содержащий 0-4 атома N и 1 атом O или S, который является конденсированным бициклическим C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероциклом, мостиковым бициклическим C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероциклом или спироциклическим C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероциклом.



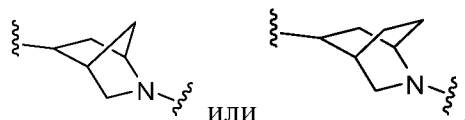


**[00118]** Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает бициклический гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом О или S, или бициклический гетероцикл, содержащий 0-4 атома N и 1 атом О или S.

**[00119]** Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает бициклический C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> – гетероциклоалкил, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом О или S, или бициклический гетероцикл, содержащий 0-4 атома N и 1 атом О или S, который является конденсированным бициклическим C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероциклоалкилом, мостиковым бициклическим C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероциклоалкилом или спироциклическим C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероциклоалкилом.

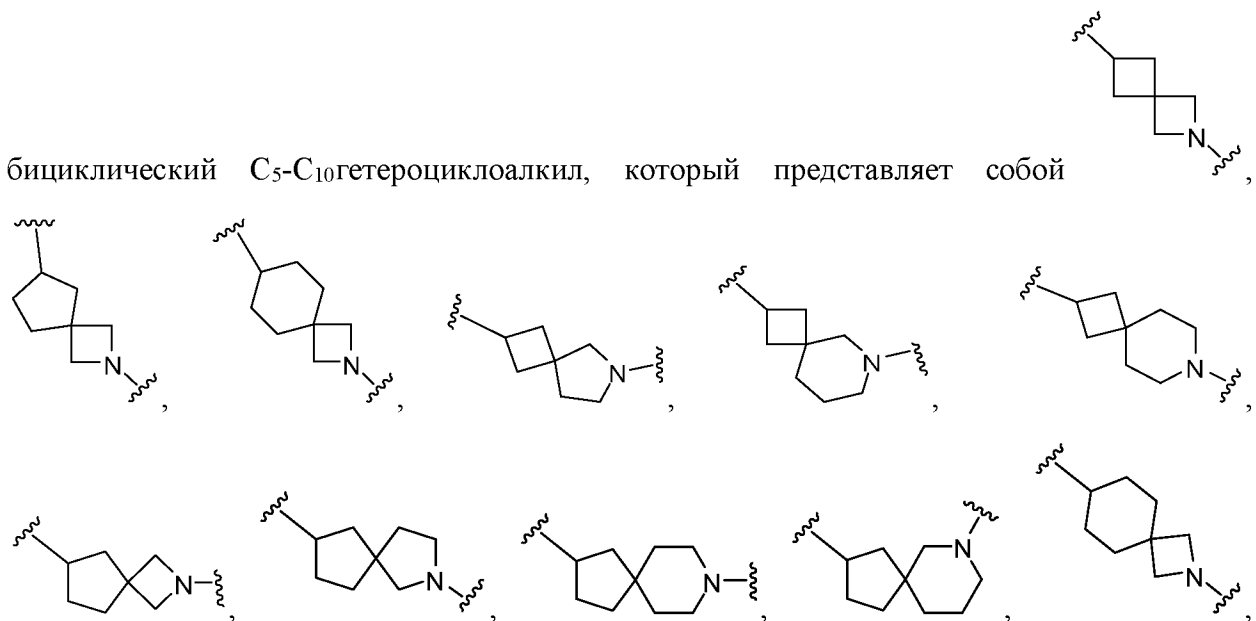
**[00120]** Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает мостиковый бициклический

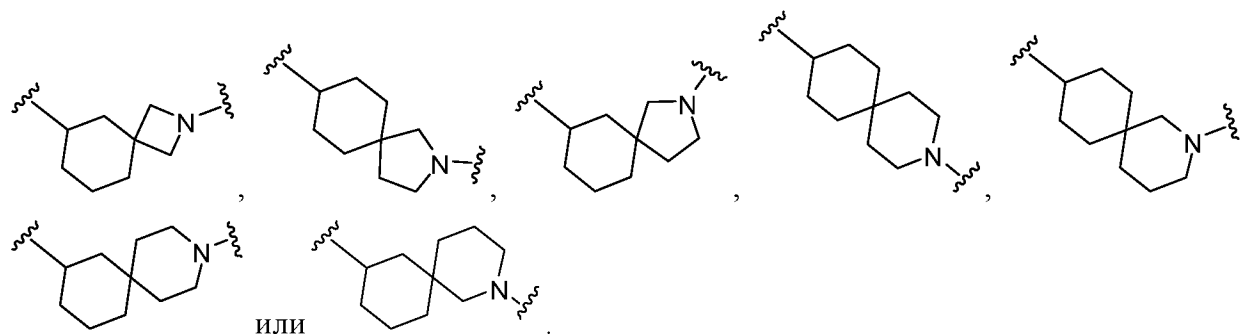
C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероциклоалкил, который представляет собой



**[00121]** Согласно некоторым вариантам кольцо А обозначает спироциклический

бициклический C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероциклоалкил, который представляет собой





**[00122]** Согласно некоторым вариантам  $L^2$  отсутствует или обозначает  $-O-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)NR^6-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6-$  или  $-CH_2-C(=O)NR^6-$ . Согласно некоторым вариантам  $L^2$  отсутствует или обозначает  $-O-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)NR^6-$ ,  $-NR^6-$  или  $-CH_2-C(=O)NR^6-$ .

**[00123]** Согласно некоторым вариантам Q обозначает H, замещённый или незамещённый  $C_1-C_6$ алкил, замещённый или незамещённый  $C_1-C_6$ фторалкил, замещённый или незамещённый  $C_1-C_6$ гетероалкил, замещённый или незамещённый  $C_3-C_6$ циклоалкил,  $-C_1-C_2$ алкилен-(замещённый или незамещённый  $C_3-C_6$ циклоалкил), замещённый или незамещённый  $C_2-C_8$ гетероциклоалкил,  $-C_1-C_2$ алкилен-(замещённый или незамещённый  $C_2-C_8$ гетероциклоалкил), замещённый или незамещённый фенил,  $-C_1-C_2$ алкилен-(замещённый или незамещённый фенил), замещённый или незамещённый гетероарил или  $-C_1-C_2$ алкилен-(замещённый или незамещённый гетероарил); при этом, если Q является замещённым, то тогда Q замещён одним или более  $R^8$ ; или Q и  $R^6$ , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют кольцо В, и кольцо В является замещённым или незамещённым моноциклическим N-содержащим гетероциклом или замещённым или незамещённым бициклическим N-содержащим гетероциклом, при этом, если кольцо В является замещённым, то тогда кольцо В замещено 1-3  $R^8$ .

**[00124]** Согласно некоторым вариантам Q обозначает H, замещённый или незамещённый  $C_1-C_6$ алкил, замещённый или незамещённый  $C_1-C_6$ фторалкил, замещённый или незамещённый  $C_1-C_6$ гетероалкил, замещённый или незамещённый  $C_3-C_6$ циклоалкил,  $-C_1-C_2$ алкилен-(замещённый или незамещённый  $C_3-C_6$ циклоалкил), замещённый или незамещённый  $C_2-C_8$ гетероциклоалкил,  $-C_1-C_2$ алкилен-(замещённый или незамещённый  $C_2-C_8$ гетероциклоалкил), замещённый или незамещённый фенил,  $-C_1-C_2$ алкилен-

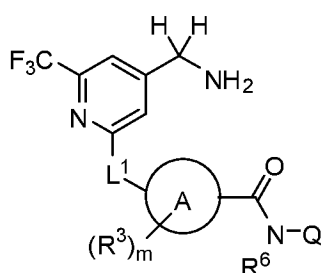
(замещённый или незамещённый фенил), замещённый или незамещённый гетероарил или -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-( замещённый или незамещённый гетероарил); при этом, если Q является замещённым, то тогда Q замещён одним или более R<sup>8</sup>; или Q и R<sup>6</sup>, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют кольцо В, при этом кольцо В является замещённым или незамещённым моноциклическим N-содержащим гетероциклом или замещённым или незамещённым бициклическим N-содержащим гетероциклом и, если кольцо В является замещённым, то тогда кольцо В замещено 1-3 R.

**[00125]** Согласно некоторым вариантам Q обозначает замещённый или незамещённый C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(замещённый или незамещённый C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил), замещённый или незамещённый C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-( замещённый или незамещённый C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>гетероциклоалкил), замещённый или незамещённый фенил, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(замещённый или незамещённый фенил), замещённый или незамещённый гетероарил или -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкилен-( замещённый или незамещённый гетероарил); при этом, если Q является замещённым, то тогда Q замещён одним или более R<sup>8</sup>; или Q и R<sup>6</sup>, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют кольцо В, при этом кольцо В является замещённым или незамещённым моноциклическим N-содержащим гетероциклом или замещённым или незамещённым бициклическим N-содержащим гетероциклом и, если кольцо В является замещённым, то тогда кольцо В замещено 1-3 R<sup>8</sup>.

**[00125]** Согласно некоторым вариантам L<sup>2</sup> обозначает -C(=O)NR<sup>6</sup>- или -CH<sub>2</sub>-C(=O)NR<sup>6</sup>-; Q обозначает H, замещённый или незамещённый C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещённый или незамещённый C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкил, замещённый или незамещённый C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гетероалкил, замещённый или незамещённый C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(замещённый или незамещённый C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил), замещённый или незамещённый C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>- гетероциклоалкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(замещённый или незамещённый C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>- гетероциклоалкил), замещённый или незамещённый фенил, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкилен-(замещённый или незамещённый фенил), замещённый или незамещённый гетероарил или -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(замещённый или незамещённый гетероарил); при этом, если Q является замещённым, тогда Q замещён одним или более R<sup>8</sup>; или Q и R<sup>6</sup>, взятые вместе с атомом N,

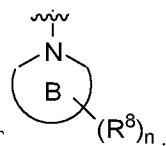
к которому они присоединены, образуют кольцо В, при этом кольцо В является замещённым или незамещённым моноциклическим N-содержащим гетероциклом или замещённым или незамещённым бициклическим N-содержащим гетероциклом и, если кольцо В является замещённым, то тогда кольцо В замещено 1-3 R<sup>8</sup>.

[00126] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (IV), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:



Формула (IV).

[00127] Согласно некоторым вариантам -L<sup>2</sup>-Q обозначает -C(=O)NR<sup>6</sup>-Q; Согласно некоторым вариантам -L<sup>2</sup>-Q обозначает -C(=O)NR<sup>6</sup>-Q; Q и R<sup>6</sup> Q и R<sup>6</sup>, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют кольцо В, при этом кольцо В является замещённым или незамещённым моноциклическим N-содержащим гетероциклом или замещённым или незамещённым бициклическим N-содержащим гетероциклом и, если кольцо В является замещённым, то тогда кольцо В замещено 1-3 R<sup>8</sup>.

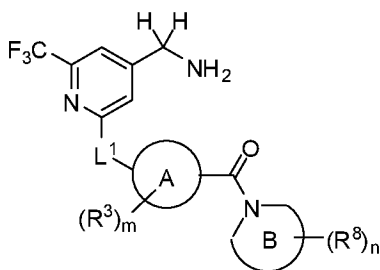


[00128] Согласно некоторым вариантам -NR<sup>6</sup>Q обозначает

[00129] Согласно некоторым вариантам Q and R<sup>6</sup>, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют кольцо В, при этом кольцо В является замещённым или незамещённым азиридином, замещённым или незамещённым азетидином, замещённым или незамещённым пирролидином, замещённым или незамещённым пирролидиноном, замещённым или незамещённым пиперидином, замещённым или

незамещённым пиперидинонилом, замещённым или незамещённым морфолинилом, замещённым или незамещённым тиоморфолинилом, замещённым или незамещённым пиперазинилом, замещённым или незамещённым пиперазинонилом, замещённым или незамещённым индолинилом, замещённым или незамещённым индолинонилом, замещённым или незамещённым 1,2,3,4-тетрагидрохинолинилом, замещённым или незамещённым 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинилом, замещённым или незамещённым 3,4-дигидро-2(1H)-хинолинонилом, при этом, если кольцо В является замещённым, то тогда кольцо В замещено 1-3  $R^8$ .

[00130] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (V), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:



Формула (V),

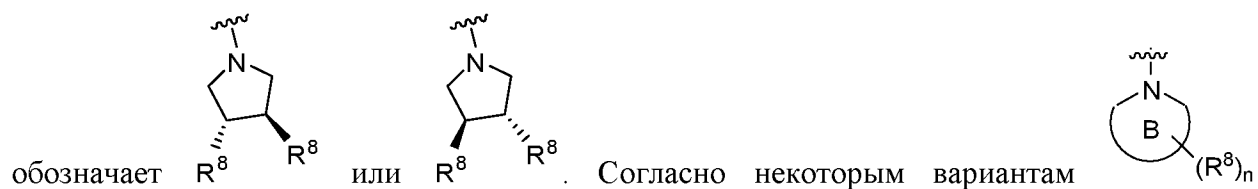
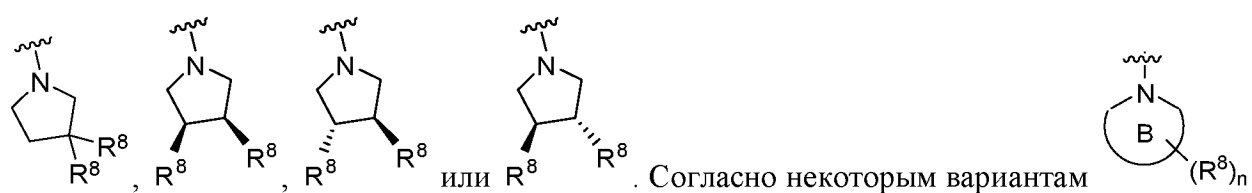
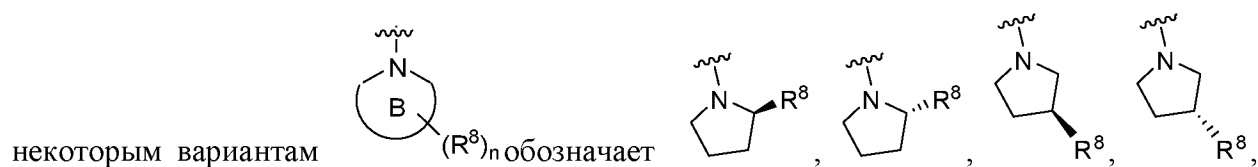
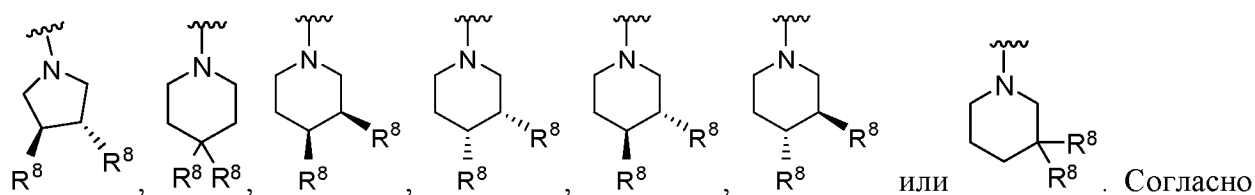
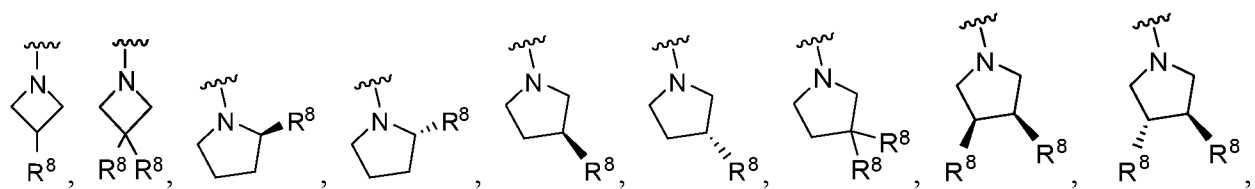
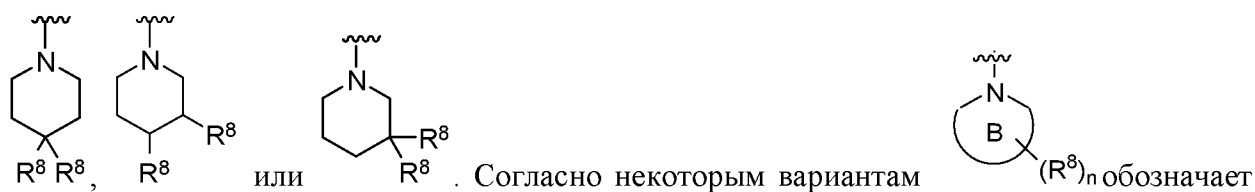
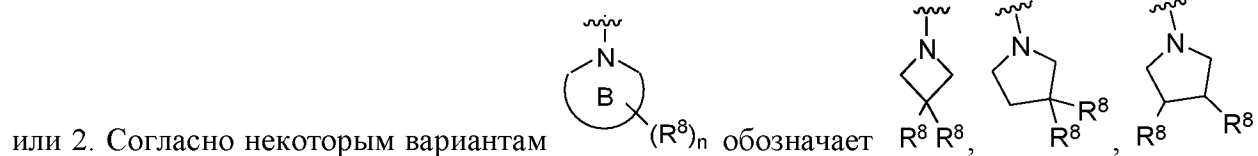
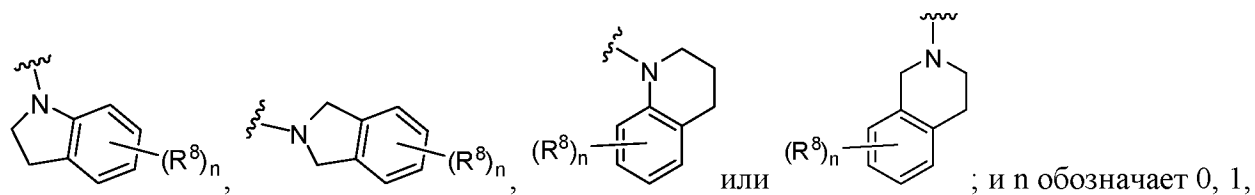
где

кольцо В обозначает моноциклический N-содержащий гетероцикл или бициклический N-содержащий гетероцикл;

n обозначает 0, 1, 2 или 3.

[00131] Согласно некоторым вариантам  $-NR^6Q$  обозначает



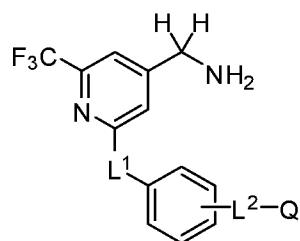


[00132] Согласно некоторым вариантам каждый  $R^8$  независимо обозначает D, F, Cl, CN, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, OC(=O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C≡CH, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> или -OCH<sub>2</sub>OH.

[00133] Согласно некоторым вариантам каждый  $R^8$  независимо обозначает D, F, Cl, CN, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> или -OCH<sub>2</sub>OH.

[00134] Согласно некоторым вариантам две группы  $R^8$ , присоединённые к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода, к которому они присоединены, образуют или замещённый, или незамещённый моноциклический 3 - 6-членный карбоцикл или замещённый, или незамещённый моноциклический 3 - 6-членный гетероцикл.

[00135] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (VI), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:



Формула (VI),

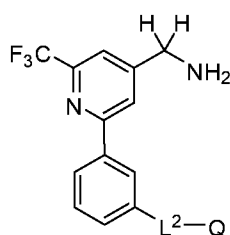
где

$L^1$  отсутствует или обозначает -O- или -O-CH<sub>2</sub>-;

$L^2$  отсутствует или обозначает -O-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(=O)-, -C(=O)NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup> или -CH<sub>2</sub>-C(=O)NR<sup>6</sup>-.

[00136] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (VII), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:

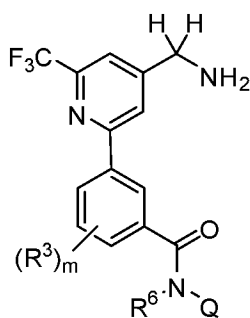




Формула (VII).

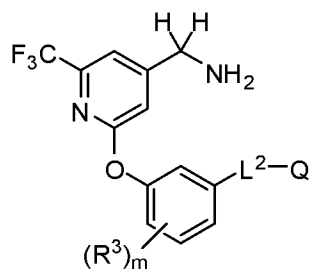
[00137] Согласно некоторым вариантам  $L^2$  отсутствует или обозначает -O-,  $-C(=O)NR^6$ - или  $-CH_2-C(=O)NR^6$ -.

[00138] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (VIII), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:



Формула (VIII).

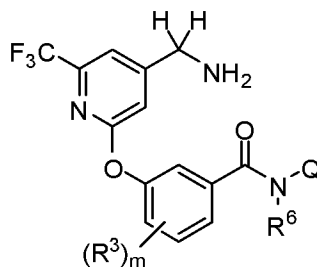
[00139] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (IX), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:



Формула (IX).

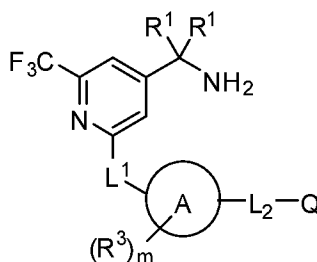
[00140] Согласно некоторым вариантам  $L^2$  отсутствует или обозначает  $-O-$ ,  $-C(=O)NR^6-$  или  $-CH_2-C(=O)NR^6-$ .

[00141] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет структуру, представленную Формулой (X), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:



Формула (X).

[00142] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы (I) имеет следующую структуру



или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения.

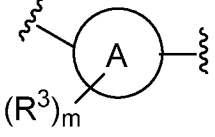
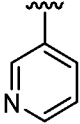
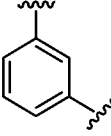
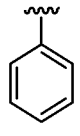
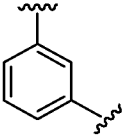
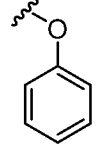
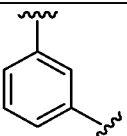
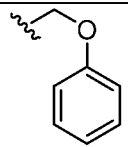
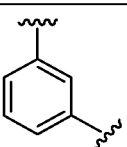
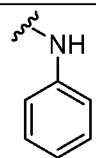
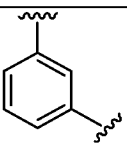
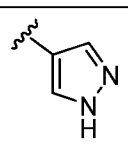
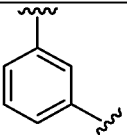
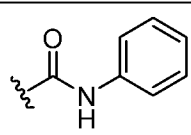
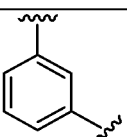
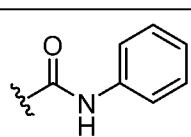
[00143] В некоторых случаях  $R^1$  имеет значение, указанное в Таблице 1. В некоторых

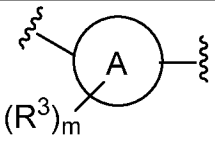
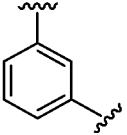
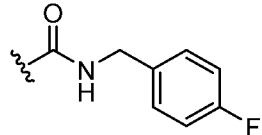
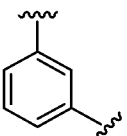
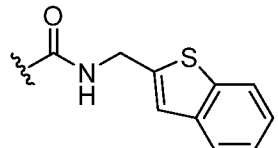
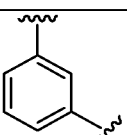
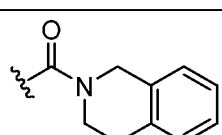
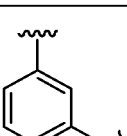
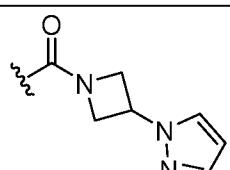
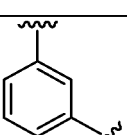
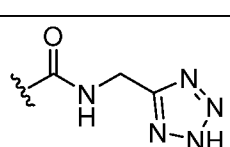
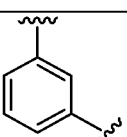
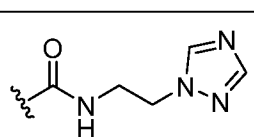
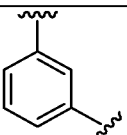
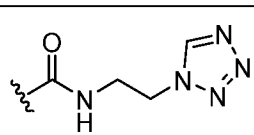
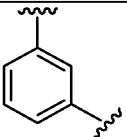
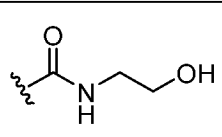
случаях  $-L^1-$  имеет значение, указанное в Таблице 1. В некоторых случаях  $(R^3)_m$  обозначает группу, указанную в Таблице 1. В некоторых случаях  $-L^2-Q$  имеет значение, указанное в Таблице 1. В некоторых случаях  $R^1$ ,  $-L^1-$ , и  $-L^2-Q$  имеют значения, указанные в

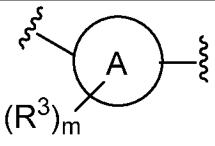
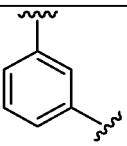
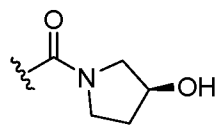
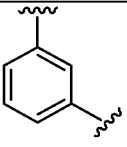
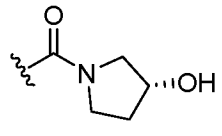
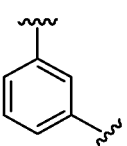
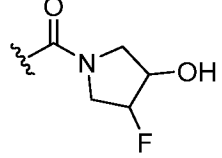
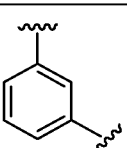
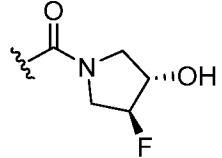
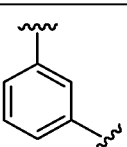
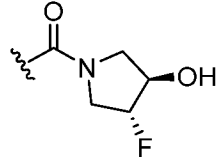
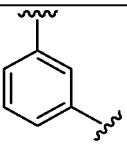
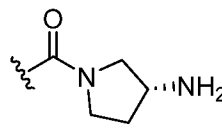
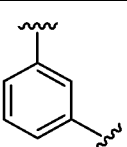
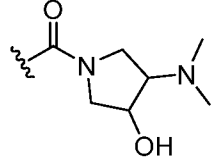
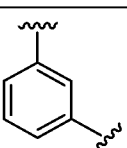
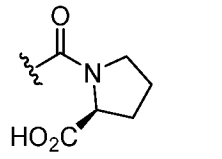
Таблице 1. В некоторых случаях  $R^1$ ,  $-L^1-$ ,  $(R^3)_m$  и  $-L^2-Q$  имеют значения, указанные в Таблице 1.

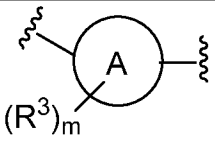
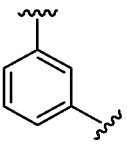
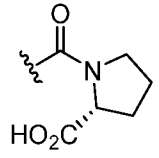
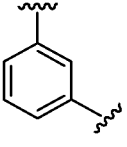
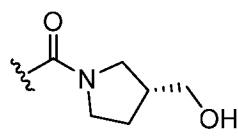
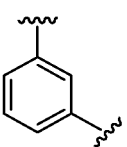
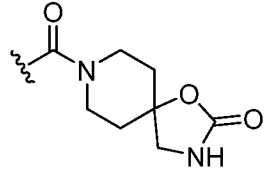
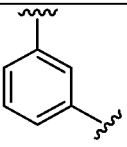
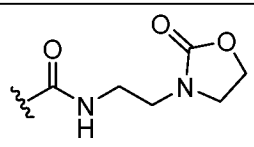
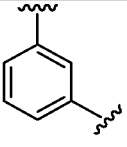
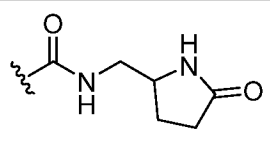
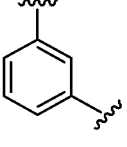
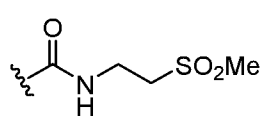
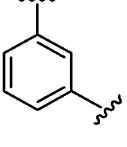
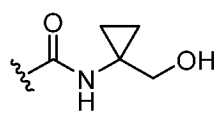
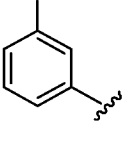
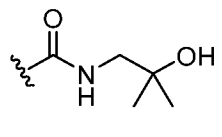
[00144] Согласно некоторым вариантам соединения Формулы (I) включают, но без ограничения, соединения, показанные в Таблице 1

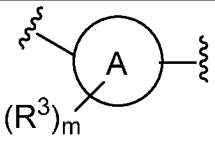
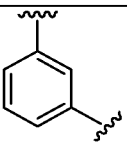
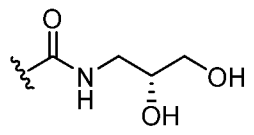
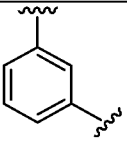
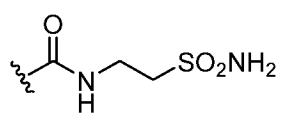
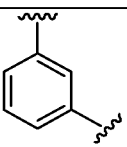
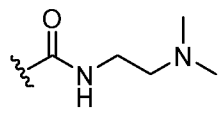
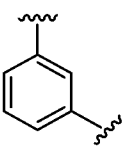
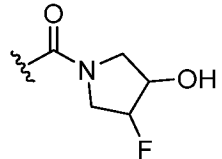
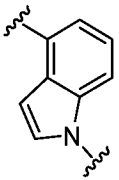
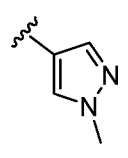
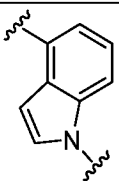
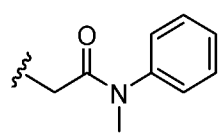
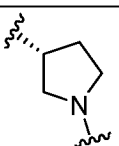
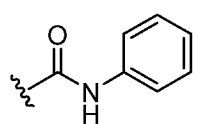
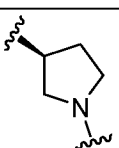
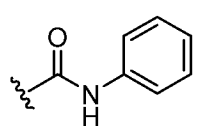
**Таблица 1**

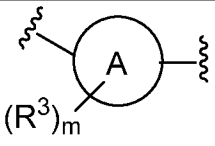
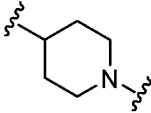
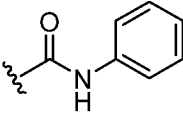
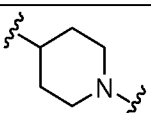
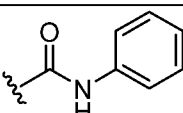
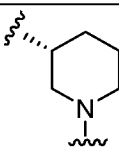
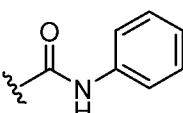
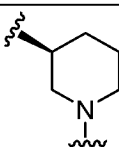
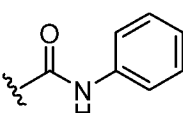
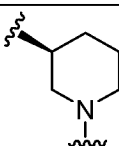
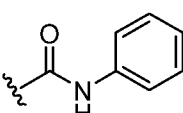
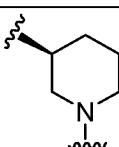
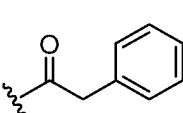
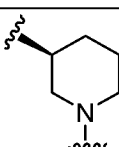
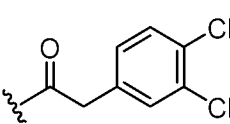
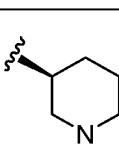
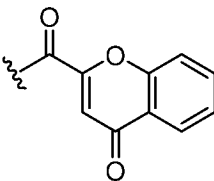
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-1             | H              | -                 |    | -                                                                                     |
| 1-2             | H              | -O-               |    |    |
| 1-3             | H              | -O-               |   |   |
| 1-4             | H              | -O-               |  |  |
| 1-5             | H              | -O-               |  |  |
| 1-6             | H              | -O-               |  |  |
| 1-7             | H              | -O-               |  |  |
| 1-8             | D              | -O-               |  |  |

| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-9             | H              | -O-               |    |    |
| 1-10            | H              | -O-               |    |    |
| 1-11            | H              | -O-               |    |    |
| 1-12            | H              | -O-               |   |   |
| 1-13            | H              | -O-               |  |  |
| 1-14            | H              | -O-               |  |  |
| 1-15            | H              | -O-               |  |  |
| 1-16            | H              | -O-               |  |  |

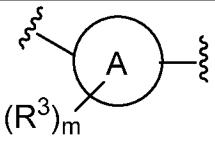
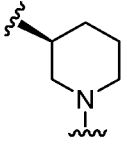
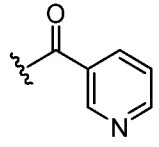
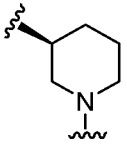
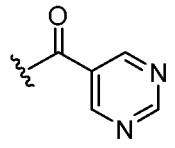
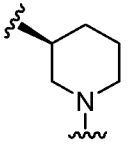
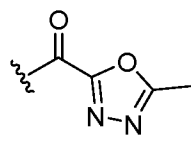
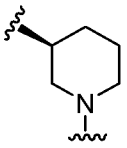
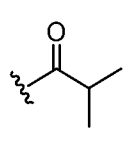
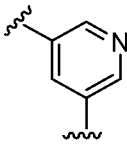
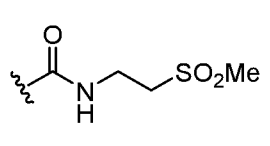
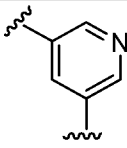
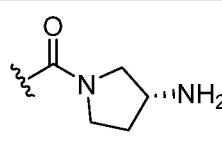
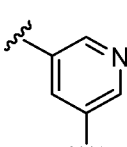
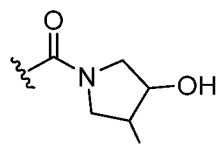
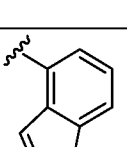
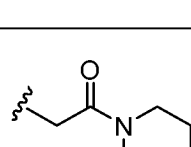
| Соединение<br>№                    | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-17                               | H              | -O-               |    |    |
| 1-18                               | H              | -O-               |    |    |
| 1-19<br>(рацемич.<br>транс-изомер) | H              | -O-               |    |    |
| 1-20                               | H              | -O-               |   |  |
| 1-21                               | H              | -O-               |  |  |
| 1-22                               | H              | -O-               |  |  |
| 1-23<br>(рацемич.<br>транс-изомер) | H              | -O-               |  |  |
| 1-24                               | H              | -O-               |  |  |

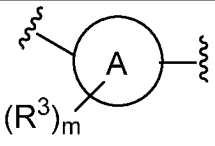
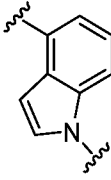
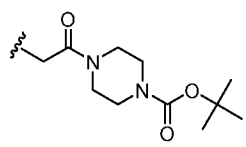
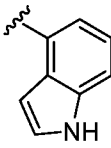
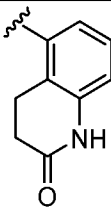
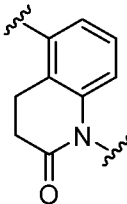
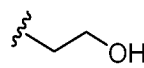
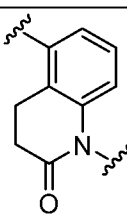
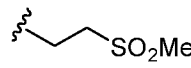
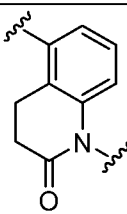
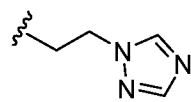
| Соединение<br>№    | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|--------------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-25               | H              | -O-               |    |    |
| 1-26               | H              | -O-               |    |    |
| 1-27               | H              | -O-               |    |    |
| 1-28               | H              | -O-               |  |  |
| 1-29<br>(рацемич.) | H              | -O-               |  |  |
| 1-30               | H              | -O-               |  |  |
| 1-31               | H              | -O-               |  |  |
| 1-32               | H              | -O-               |  |  |

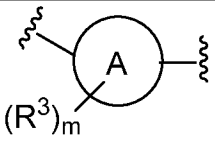
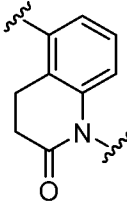
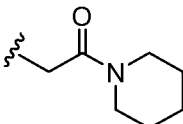
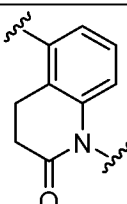
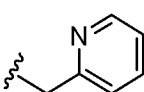
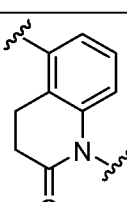
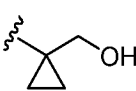
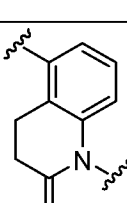
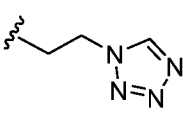
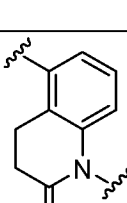
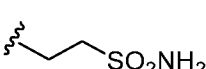
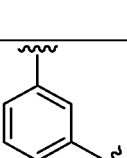
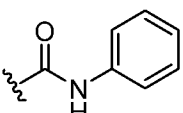
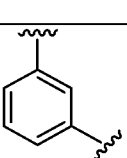
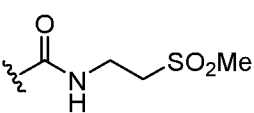
| Соединение<br>№                    | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> -   |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|------------------------------------|----------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-33                               | H              | -O-                 |    |    |
| 1-34                               | H              | -O-                 |    |    |
| 1-35                               | H              | -O-                 |    |    |
| 1-36<br>(рацемичю<br>транс-изомер) | H              | -OCH <sub>2</sub> - |   |   |
| 1-37                               | H              | -O-                 |  |  |
| 1-38                               | H              | -O-                 |  |  |
| 1-39                               | H              | -O-                 |  |  |
| 1-40                               | H              | -O-                 |  |  |

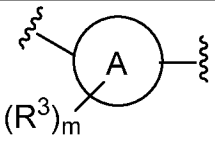
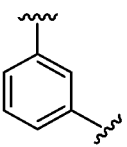
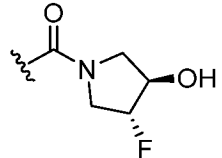
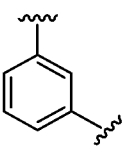
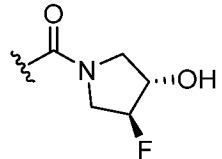
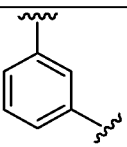
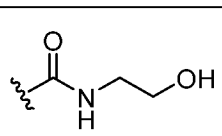
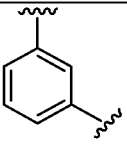
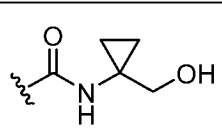
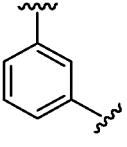
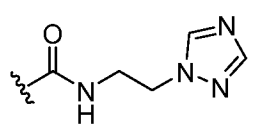
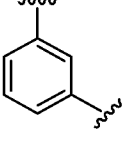
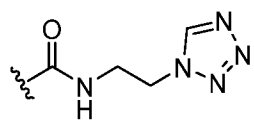
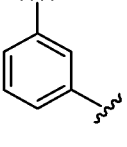
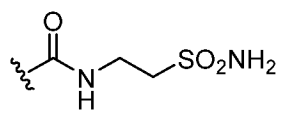
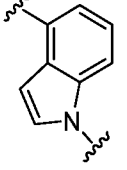
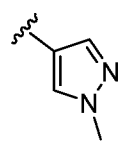
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> -   |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-41            | H              | -O-                 |    |    |
| 1-42            | H              | -OCH <sub>2</sub> - |    |    |
| 1-43            | H              | -O-                 |    |    |
| 1-44            | H              | -O-                 |   |   |
| 1-45            | H              | -OCH <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-46            | H              | -O-                 |  |  |
| 1-47            | H              | -O-                 |  |  |
| 1-48            | H              | -O-                 |  |  |

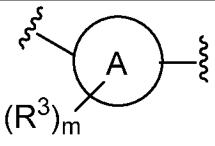
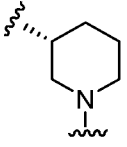
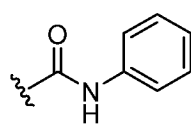
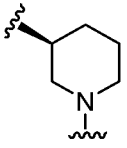
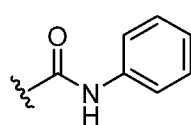
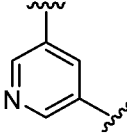
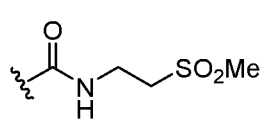
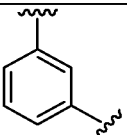
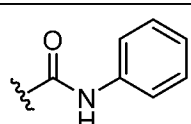
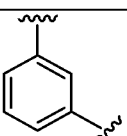
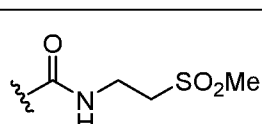
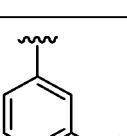
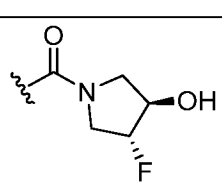
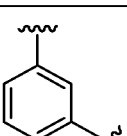
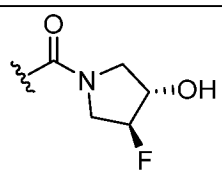
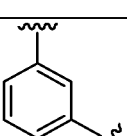
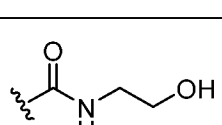


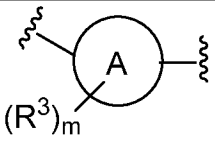
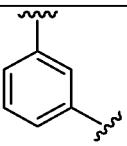
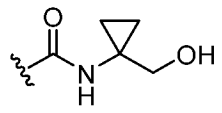
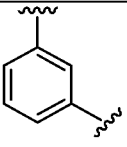
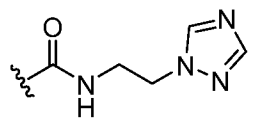
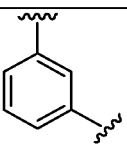
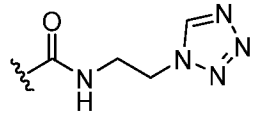
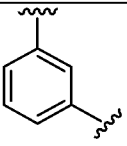
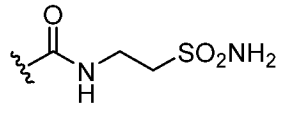
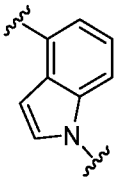
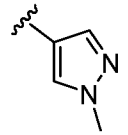
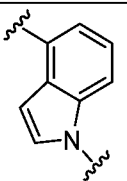
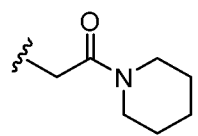
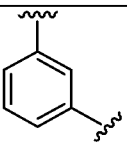
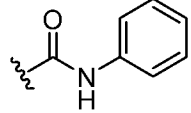
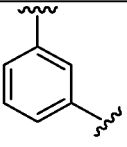
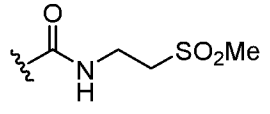
| Соединение<br>№                    | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-49                               | H              | -O-               |    |    |
| 1-50                               | H              | -O-               |    |    |
| 1-51                               | H              | -O-               |    |    |
| 1-52                               | H              | -O-               |   |   |
| 1-53                               | H              | -O-               |  |  |
| 1-54                               | H              | -O-               |  |  |
| 1-55<br>(рацемич.<br>транс-изомер) | H              | -O-               |  |  |
| 1-56                               | H              | -O-               |  |  |

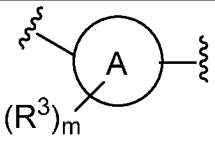
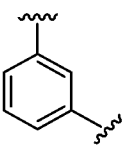
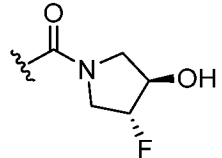
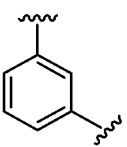
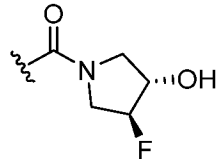
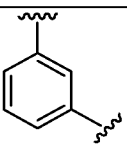
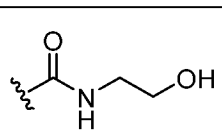
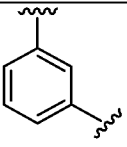
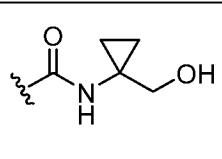
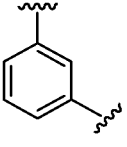
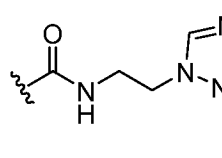
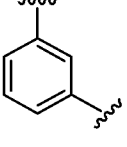
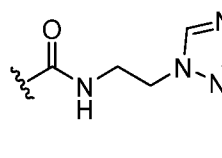
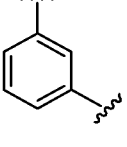
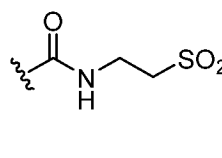
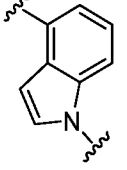
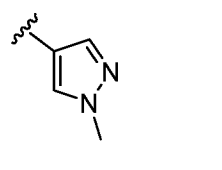
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-57            | H              | -O-               |    |    |
| 1-58            | H              | -O-               |    | -                                                                                     |
| 1-59            | H              | -O-               |   | -                                                                                     |
| 1-60            | H              | -O-               |  |  |
| 1-61            | H              | -O-               |  |  |
| 1-62            | H              | -O-               |  |  |

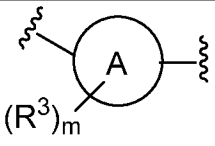
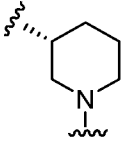
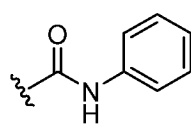
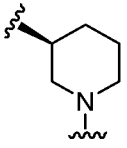
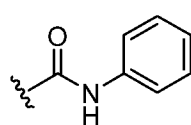
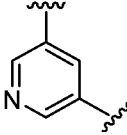
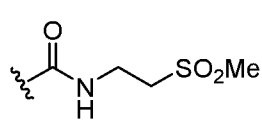
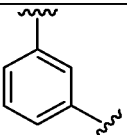
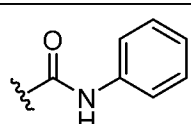
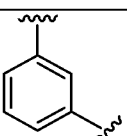
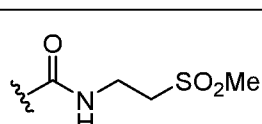
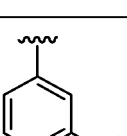
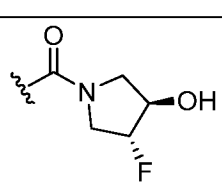
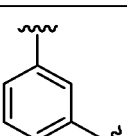
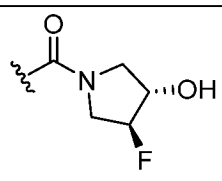
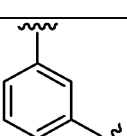
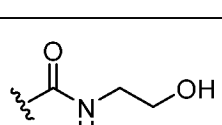
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-63            | H              | -O-               |    |    |
| 1-64            | H              | -O-               |    |    |
| 1-65            | H              | -O-               |   |   |
| 1-66            | H              | -O-               |  |  |
| 1-67            | H              | -O-               |  |  |
| 1-68            | H              | -S-               |  |  |
| 1-69            | H              | -S-               |  |  |

| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-70            | H              | -S-               |    |    |
| 1-71            | H              | -S-               |    |    |
| 1-72            | H              | -S-               |    |    |
| 1-73            | H              | -S-               |  |  |
| 1-74            | H              | -S-               |  |  |
| 1-75            | H              | -S-               |  |  |
| 1-76            | H              | -S-               |  |  |
| 1-77            | H              | -S-               |  |  |

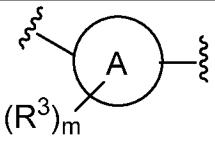
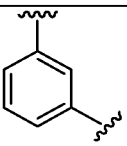
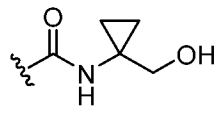
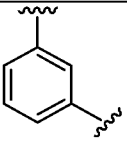
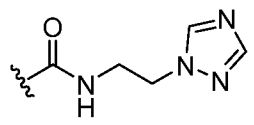
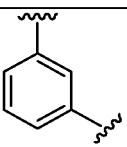
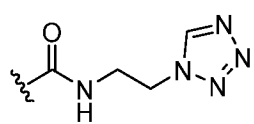
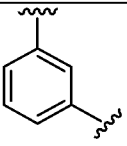
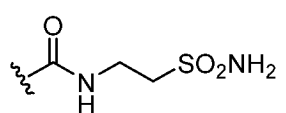
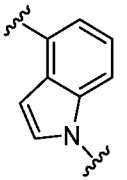
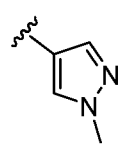
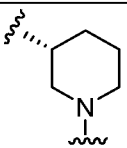
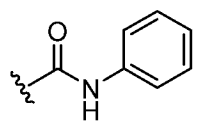
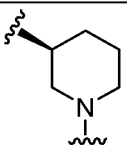
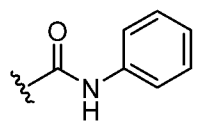
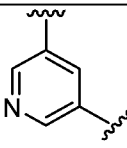
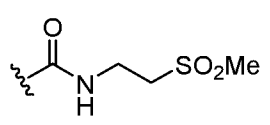
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> -   |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-78            | H              | -S-                 |    |    |
| 1-79            | H              | -S-                 |    |    |
| 1-80            | H              | -S-                 |    |    |
| 1-81            | H              | -SCH <sub>2</sub> - |   |   |
| 1-82            | H              | -SCH <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-83            | H              | -SCH <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-84            | H              | -SCH <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-85            | H              | -SCH <sub>2</sub> - |  |  |

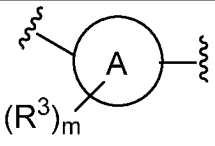
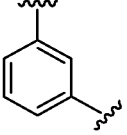
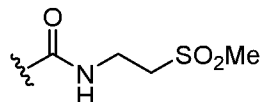
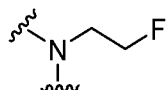
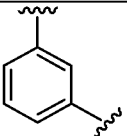
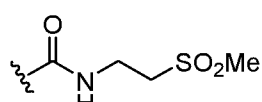
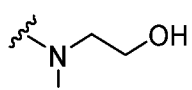
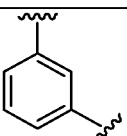
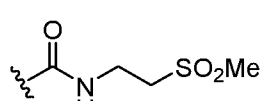
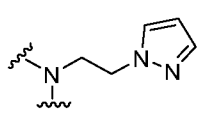
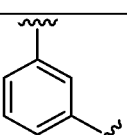
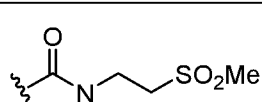
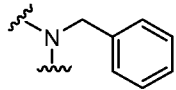
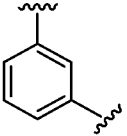
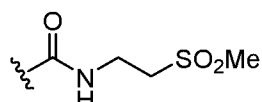
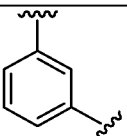
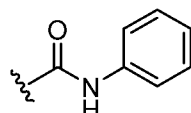
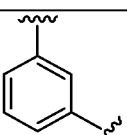
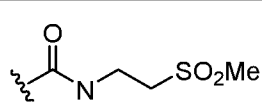
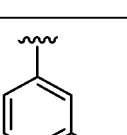
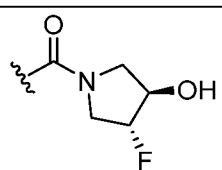
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> -   |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-86            | H              | -SCH <sub>2</sub> - |    |    |
| 1-87            | H              | -SCH <sub>2</sub> - |    |    |
| 1-88            | H              | -SCH <sub>2</sub> - |    |    |
| 1-89            | H              | -SCH <sub>2</sub> - |   |   |
| 1-90            | H              | -SCH <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-91            | H              | -SCH <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-92            | H              | -NH-                |  |  |
| 1-93            | H              | -NH-                |  |  |

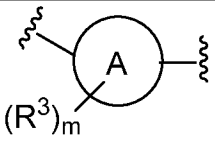
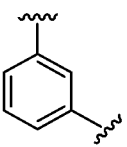
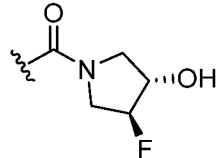
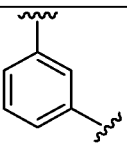
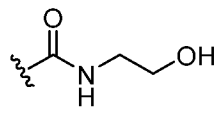
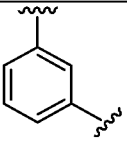
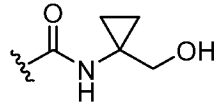
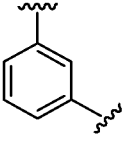
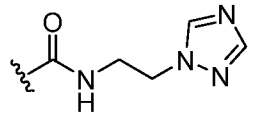
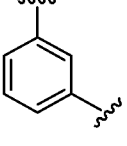
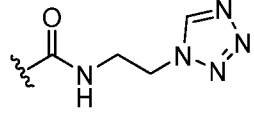
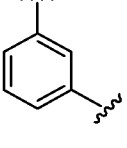
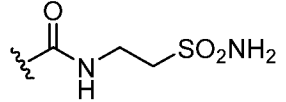
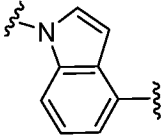
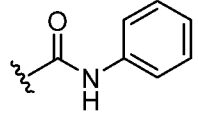
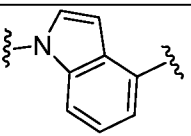
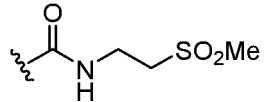
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-94            | H              | -NH-              |    |    |
| 1-95            | H              | -NH-              |    |    |
| 1-96            | H              | -NH-              |    |    |
| 1-97            | H              | -NH-              |  |  |
| 1-98            | H              | -NH-              |  |  |
| 1-99            | H              | -NH-              |  |  |
| 1-100           | H              | -NH-              |  |  |
| 1-101           | H              | -NH-              |  |  |

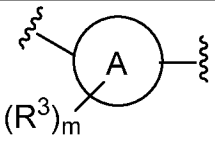
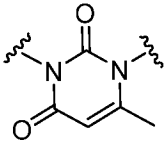
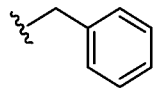
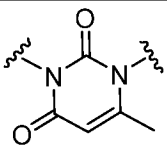
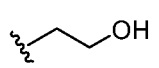
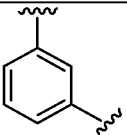
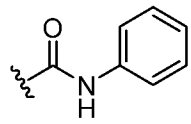
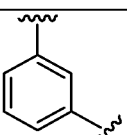
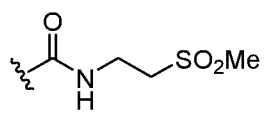
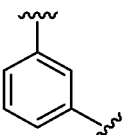
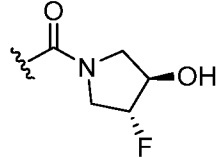
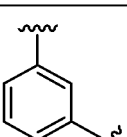
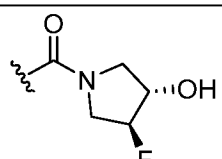
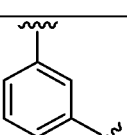
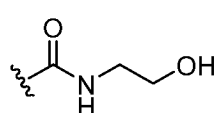
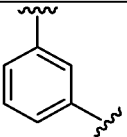
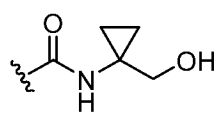
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> -    |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-102           | H              | -NH-                 |    |    |
| 1-103           | H              | -NH-                 |    |    |
| 1-104           | H              | -NH-                 |    |    |
| 1-105           | H              | -NHCH <sub>2</sub> - |   |   |
| 1-106           | H              | -NHCH <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-107           | H              | -NHCH <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-108           | H              | -NHCH <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-109           | H              | -NHCH <sub>2</sub> - |  |  |

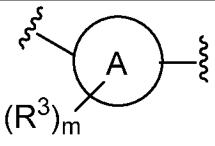
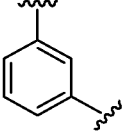
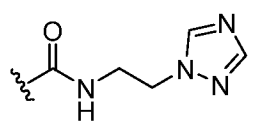
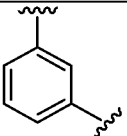
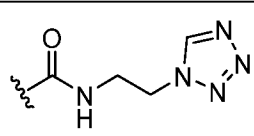
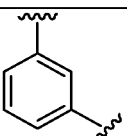
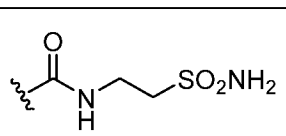
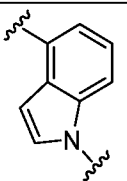
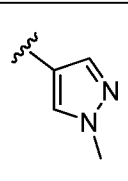
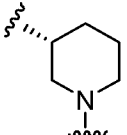
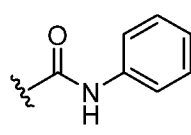
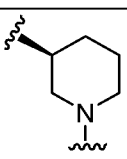
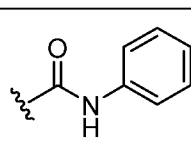
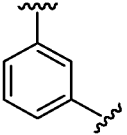
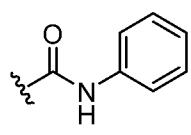
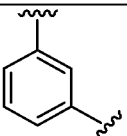
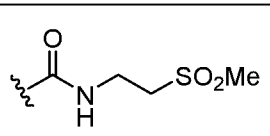


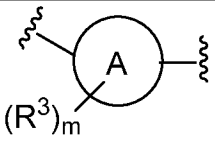
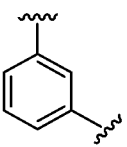
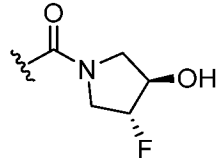
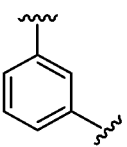
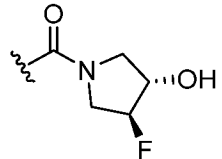
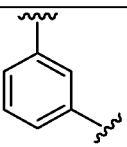
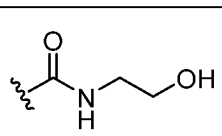
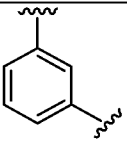
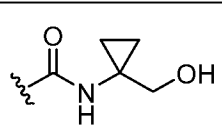
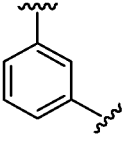
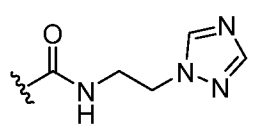
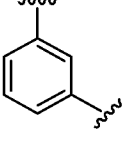
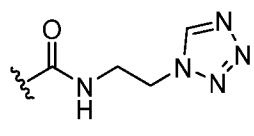
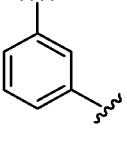
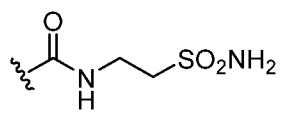
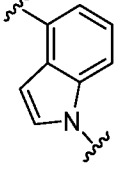
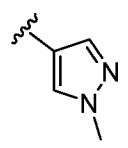
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> -    |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-110           | H              | -NHCH <sub>2</sub> - |    |    |
| 1-111           | H              | -NHCH <sub>2</sub> - |    |    |
| 1-112           | H              | -NHCH <sub>2</sub> - |    |    |
| 1-113           | H              | -NHCH <sub>2</sub> - |   |   |
| 1-114           | H              | -NHCH <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-115           | H              | -NHCH <sub>2</sub>   |  |  |
| 1-116           | H              | -NHCH <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-117           | H              | -NHCH <sub>2</sub> - |  |  |

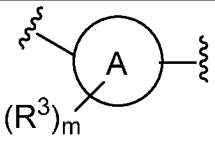
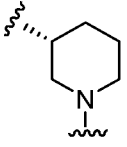
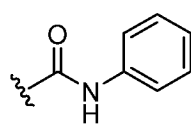
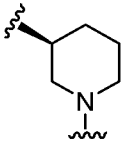
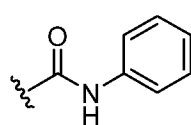
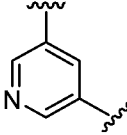
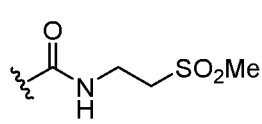
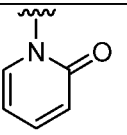
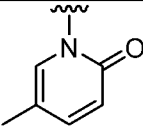
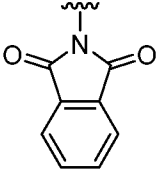
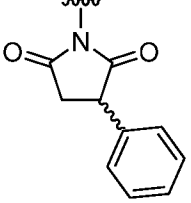
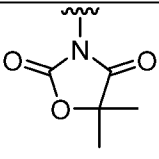
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> -                                                                   |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-118           | H              |    |    |    |
| 1-119           | H              |    |    |    |
| 1-120           | H              |    |    |    |
| 1-121           | H              |   |   |   |
| 1-122           | H              |  |  |  |
| 1-123           | H              | -CH <sub>2</sub> -                                                                  |  |  |
| 1-124           | H              | -CH <sub>2</sub> -                                                                  |  |  |
| 1-125           | H              | CH <sub>2</sub> -                                                                   |  |  |

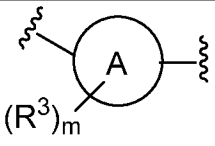
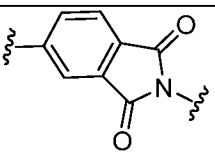
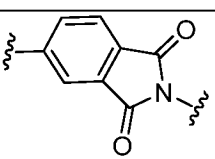
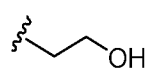
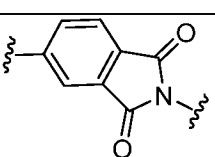
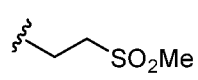
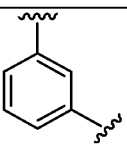
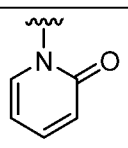
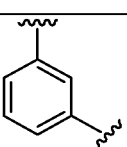
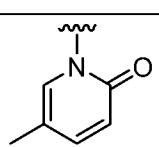
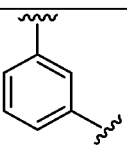
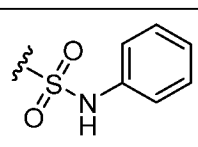
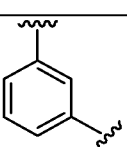
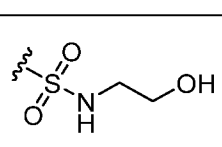
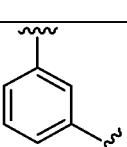
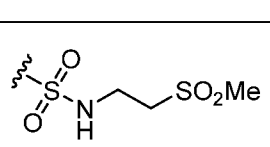
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> -  |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-126           | H              | -CH <sub>2</sub> - |    |    |
| 1-127           | H              | -CH <sub>2</sub> - |    |    |
| 1-128           | H              | -CH <sub>2</sub> - |    |    |
| 1-129           | H              | -CH <sub>2</sub> - |   |  |
| 1-130           | H              | -CH <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-131           | H              | -CH <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-132           | H              | -CH <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-133           | H              | -CH <sub>2</sub> - |  |  |

| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> -  |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-134           | H              | -CH <sub>2</sub> - |    |    |
| 1-135           | H              | -CH <sub>2</sub> - |    |    |
| 1-136           | H              | -SO <sub>2</sub> - |    |    |
| 1-137           | H              | -SO <sub>2</sub> - |   |   |
| 1-138           | H              | -SO <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-139           | H              | -SO <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-140           | H              | -SO <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-141           | H              | -SO <sub>2</sub> - |  |  |

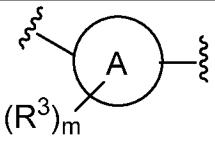
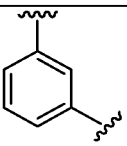
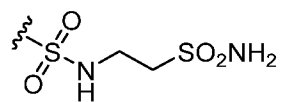
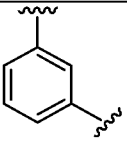
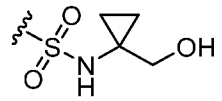
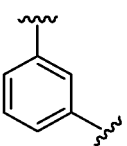
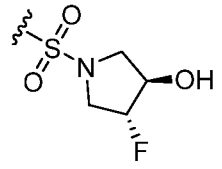
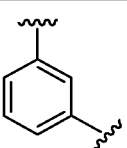
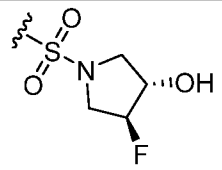
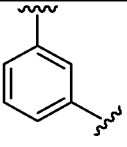
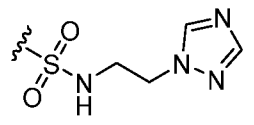
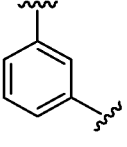
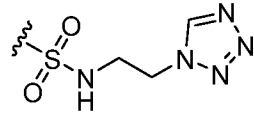
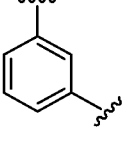
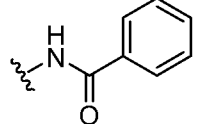
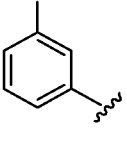
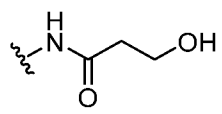
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> -  |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-142           | H              | -SO <sub>2</sub> - |    |    |
| 1-143           | H              | -SO <sub>2</sub> - |    |    |
| 1-144           | H              | -SO <sub>2</sub> - |    |    |
| 1-145           | H              | -SO <sub>2</sub> - |   |   |
| 1-146           | H              | -SO <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-147           | H              | -SO <sub>2</sub> - |  |  |
| 1-148           | H              | -C(=O)NH-          |  |  |
| 1-149           | H              | C(=O)NH            |  |  |

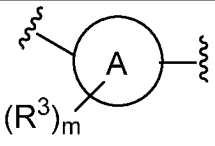
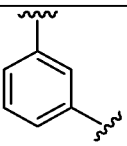
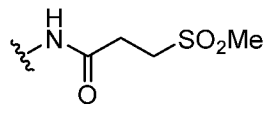
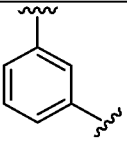
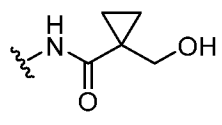
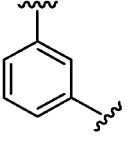
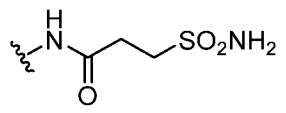
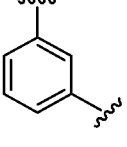
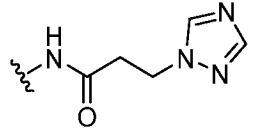
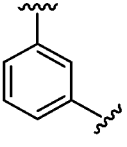
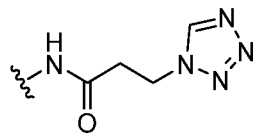
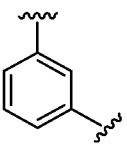
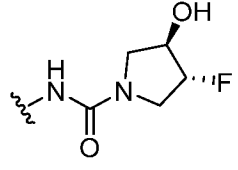
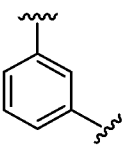
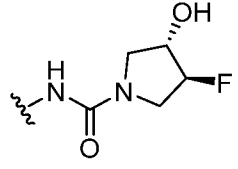
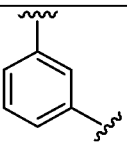
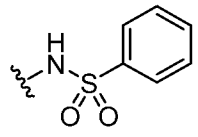
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-150           | H              | -C(=O)NH-         |    |    |
| 1-151           | H              | -C(=O)NH-         |    |    |
| 1-152           | H              | -C(=O)NH-         |    |    |
| 1-153           | H              | -C(=O)NH-         |  |  |
| 1-154           | H              | -C(=O)NH-         |  |  |
| 1-155           | H              | -C(=O)NH-         |  |  |
| 1-156           | H              | -C(=O)NH-         |  |  |
| 1-157           | H              | -C(=O)NH          |  |  |

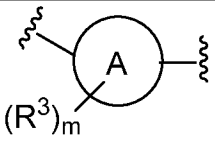
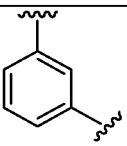
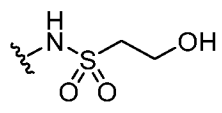
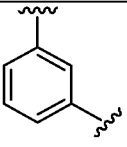
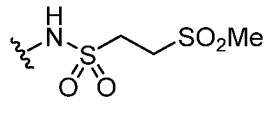
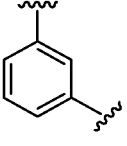
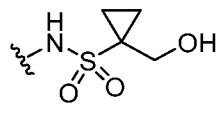
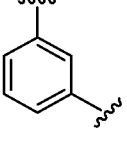
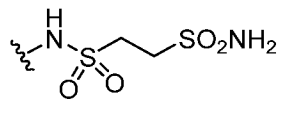
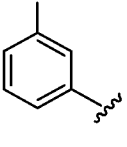
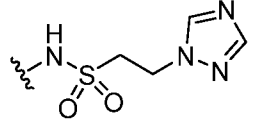
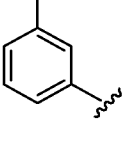
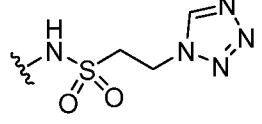
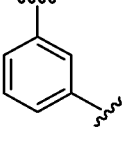
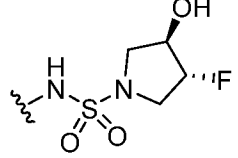
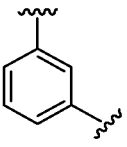
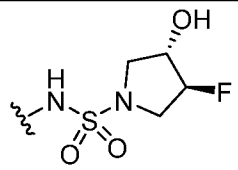
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                  |
|-----------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-158           | H              | -C(=O)NH-         |    |  |
| 1-159           | H              | -C(=O)NH-         |    |  |
| 1-160           | H              | -C(=O)NH-         |    |  |
| 1-161           | H              | -                 |   | -                                                                                   |
| 1-162           | H              | -                 |  | -                                                                                   |
| 1-163           | H              | -                 |  | -                                                                                   |
| 1-164           | H              | -                 |  | -                                                                                   |
| 1-165           | H              | -                 |  | -                                                                                   |

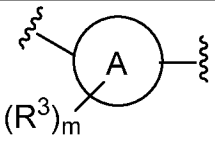
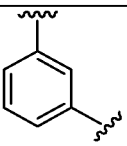
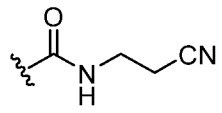
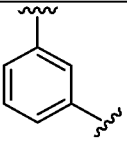
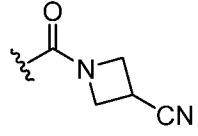
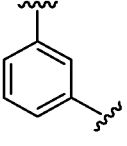
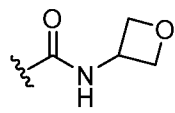
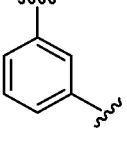
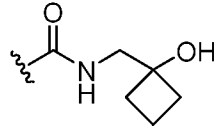
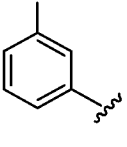
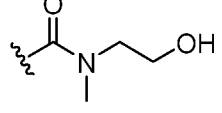
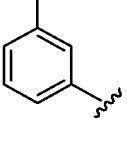
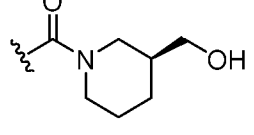
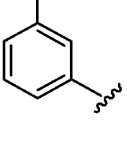
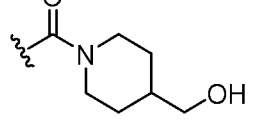
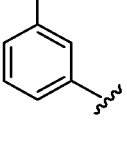
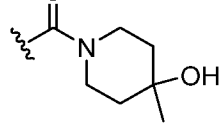
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-166           | H              | O                 |   | Me                                                                                    |
| 1-167           | H              | -O-               |   |    |
| 1-168           | H              | -O-               |   |    |
| 1-169           | H              | -O-               |   |   |
| 1-170           | H              | -O-               |  |  |
| 1-171           | H              | -O-               |  |  |
| 1-172           | H              | -O-               |  |  |
| 1-173           | H              | -O-               |  |  |

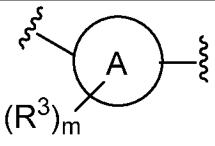
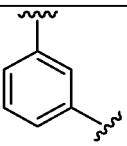
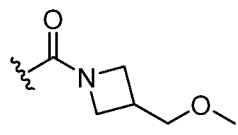
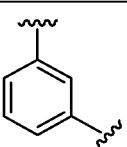
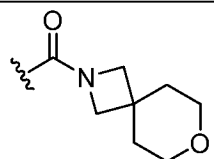
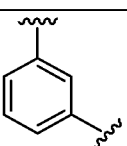
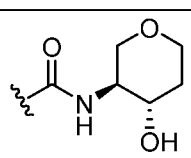
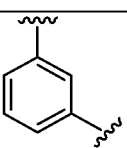
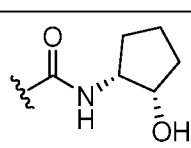
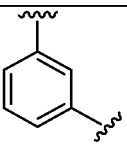
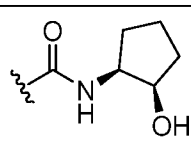
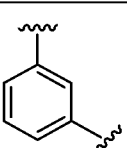
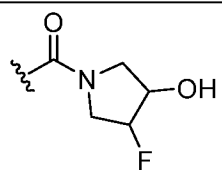
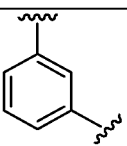
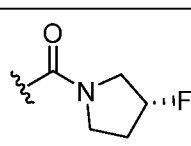
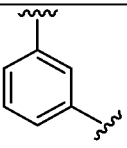
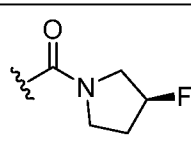


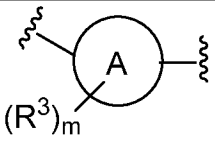
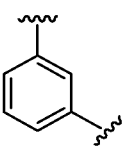
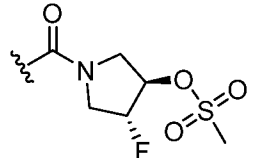
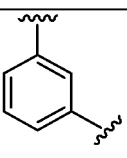
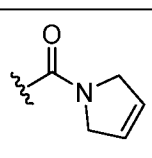
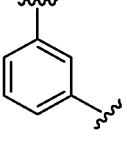
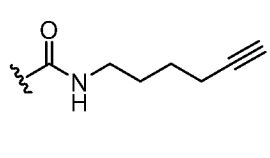
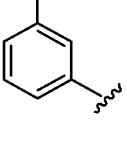
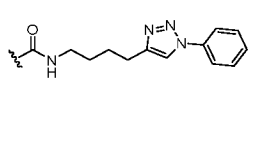
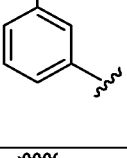
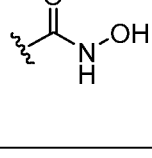
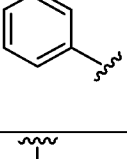
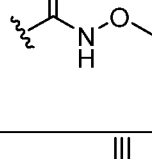
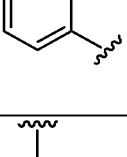
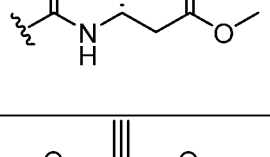
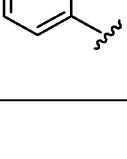
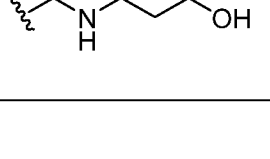
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-174           | H              | -O-               |    |    |
| 1-175           | H              | -O-               |    |    |
| 1-176           | H              | -O-               |    |    |
| 1-177           | H              | -O-               |   |   |
| 1-178           | H              | -O-               |  |  |
| 1-179           | H              | -O-               |  |  |
| 1-180           | H              | -O-               |  |  |
| 1-181           | H              | -O-               |  |  |

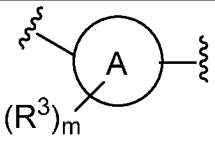
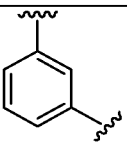
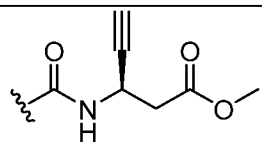
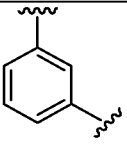
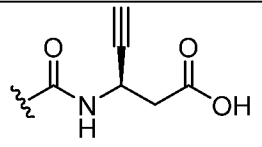
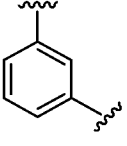
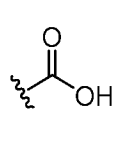
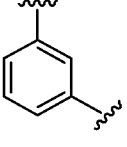
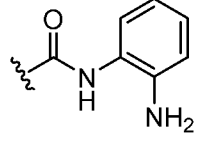
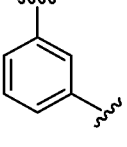
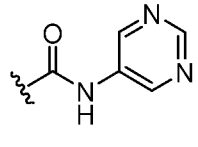
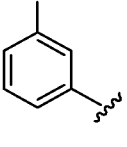
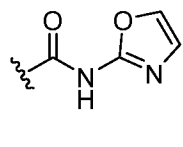
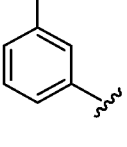
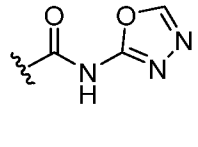
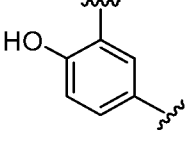
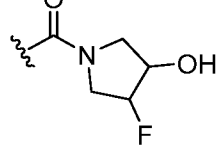
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-182           | H              | -O-               |    |    |
| 1-183           | H              | -O-               |    |    |
| 1-184           | H              | -O-               |    |    |
| 1-185           | H              | -O-               |   |   |
| 1-186           | H              | -O-               |  |  |
| 1-187           | H              | -O-               |  |  |
| 1-188           | H              | -O-               |  |  |
| 1-189           | H              | -O-               |  |  |

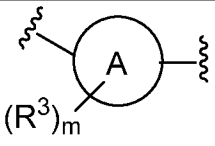
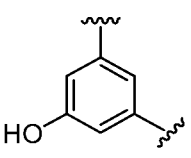
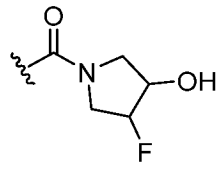
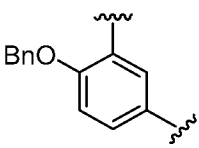
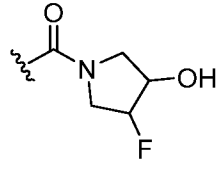
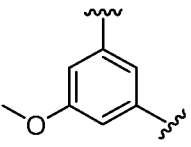
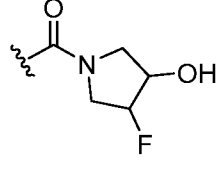
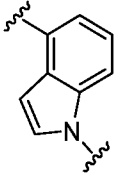
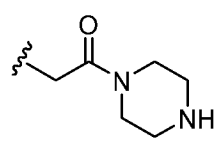
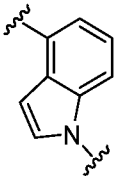
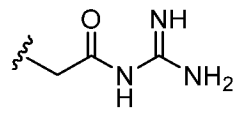
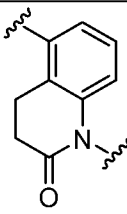
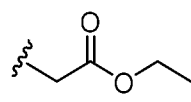
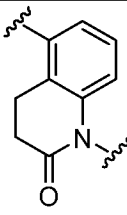
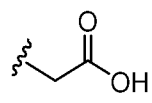
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-190           | H              | -O-               |    |    |
| 1-191           | H              | -O-               |    |    |
| 1-192           | H              | -Ov               |    |    |
| 1-193           | H              | -O-               |   |   |
| 1-194           | H              | -O-               |  |  |
| 1-195           | H              | -O-               |  |  |
| 1-196           | H              | -O-               |  |  |
| 1-197           | H              | -O-               |  |  |

| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-198           | H              | -O-               |    |    |
| 1-199           | H              | -O-               |    |    |
| 1-200           | H              | -O-               |    |    |
| 1-201           | H              | -O-               |   |   |
| 1-202           | H              | -O-               |  |  |
| 1-203           | H              | -O-               |  |  |
| 1-204           | H              | -O-               |  |  |
| 1-205           | H              | -O-               |  |  |

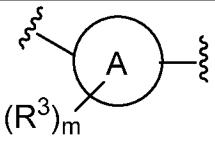
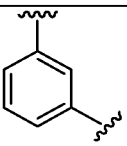
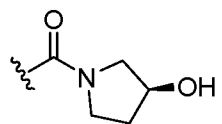
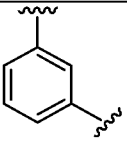
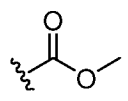
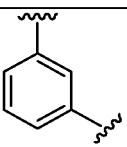
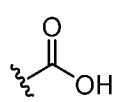
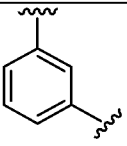
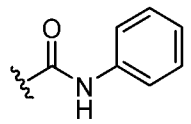
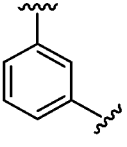
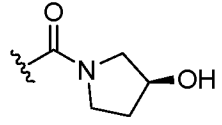
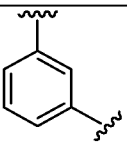
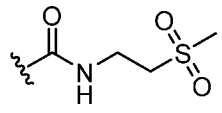
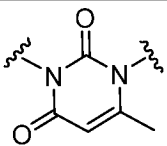
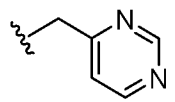
| Соединение<br>№                    | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-206                              | H              | -O-               |    |    |
| 1-207                              | H              | -O-               |    |    |
| 1-208                              | H              | -O-               |    |    |
| 1-209                              | H              | -O-               |   |   |
| 1-210                              | H              | -O-               |  |  |
| 1-211<br>(рацемич. цис-<br>изомер) | H              | -O-               |  |  |
| 1-212                              | H              | -O-               |  |  |
| 1-213                              | H              | -O-               |  |  |

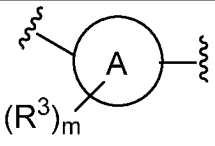
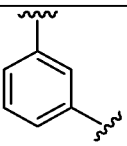
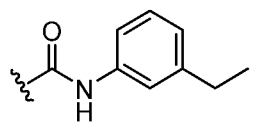
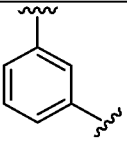
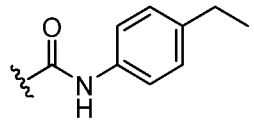
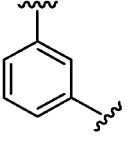
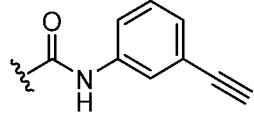
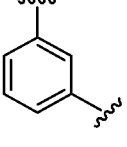
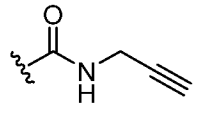
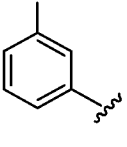
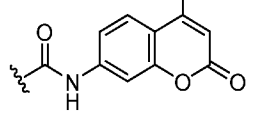
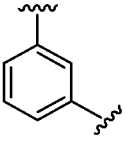
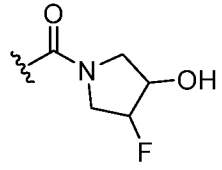
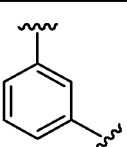
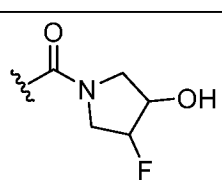
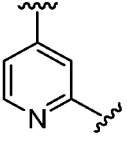
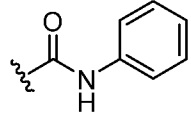
| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-214           | H              | -O-               |    |    |
| 1-215           | H              | -O-               |    |    |
| 1-216           | H              | -O-               |    |    |
| 1-217           | H              | -O-               |  |  |
| 1-218           | H              | -O-               |  |  |
| 1-219           | H              | -O-               |  |  |
| 1-220           | H              | -O-               |  |  |
| 1-221           | H              | -O-               |  |  |

| Соединение<br>№                     | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-222                               | H              | -O-               |    |    |
| 1-223                               | H              | -O-               |    |    |
| 1-224                               | H              | -O-               |    |    |
| 1-225                               | H              | -O-               |   |   |
| 1-226                               | H              | -O-               |  |  |
| 1-227                               | H              | -O-               |  |  |
| 1-228                               | H              | -O-               |  |  |
| 1-229<br>(рацемич.<br>транс-изомер) | H              | -O-               |  |  |

| Соединение<br>№                     | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-230<br>(рацемич.<br>транс-изомер) | H              | -O-               |    |    |
| 1-231<br>(рацемич.<br>транс-изомер) | H              | -O-               |    |    |
| 1-232<br>(рацемич.<br>транс-изомер) | H              | -O-               |   |   |
| 1-233                               | H              | -O-               |  |  |
| 1-234                               | H              | -O-               |  |  |
| 1-235                               | H              | -O-               |  |  |
| 1-236                               | H              | -O-               |  |  |



| Соединение<br>№ | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> -    |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|-----------------|----------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-237           | H              | -NHCH <sub>2</sub> - |    |    |
| 1-238           | H              | -NHC(=O) -           |    |    |
| 1-239           | H              | -NHC(=O)-            |    |    |
| 1-240           | H              | -NHC(=O)-            |   |   |
| 1-241           | H              | -NHC(=O)-            |  |  |
| 1-242           | H              | -NHC(=O)-            |  |  |
| 1-243           | H              | -CH <sub>2</sub> -   |  |  |
| 1-244           | H              | -O-                  |  |  |

| Соединение<br>№                 | R <sup>1</sup> | -L <sup>1</sup> - |   | -L <sub>2</sub> -Q                                                                    |
|---------------------------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-245                           | H              | -O-               |    |    |
| 1-246                           | H              | -O-               |    |    |
| 1-247                           | H              | -O-               |    |    |
| 1-248                           | H              | -O-               |   |   |
| 1-249                           | H              | -O-               |  |  |
| 1-250<br>(цис-<br>энантиомер-1) | H              | -O-               |  |  |
| 1-251<br>(цис-<br>энантиомер-2) | H              | -O-               |  |  |
| 1-252                           | H              | -O-               |  |  |

[00145] Согласно некоторым вариантам соединения Формулы (I) включают, но без ограничения:

(6-(Трифторметил)-[2,3'-дипиридин]-4-ил)метанамина (Соединение 1-1);

(2-([1,1'-Дифенил]-3-илокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамина (Соединение 1-2);

(2-(3-Феноксифенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамина (Соединение 1-3);

(2-(3-(Феноксиметил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамина (Соединение 1-4);

3-((4-(Аминометил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фенилаланин (Соединение 1-5);

(2-(3-(1*H*-Пиразол-4-ил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамина (Соединение 1-6);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фенилбензамид (Соединение 1-7);

3-((4-(Аминометил-*d*<sub>2</sub>)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фенилбензамид (Соединение 1-8);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(4-фторбензил)бензамид (Соединение 1-9);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(бензо[*b*]тиофен-2-илметил)бензамид (Соединение 1-10);

(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (Соединение 1-11);

(3-(1*H*-Пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)метанон (Соединение 1-12);

*N*-((2*H*-Тетразол-5-ил)метил)-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамид (Соединение 1-13);

*N*-(2-(1*H*-1,2,4-Триазол-1-илэтил)-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамид (Соединение 1-14);

*N*-(2-(1*H*-Тетразол-ил)этил)-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамид (Соединение 1-15);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(2-гидроксиэтил)бензамид (Соединение 1-16);

(*S*)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-17);

(*R*)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-18);

Рацемический *транс*-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-19);

(*S,S*)-*транс*-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-20);

(*R,R*)-*транс*-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-21);

(*R*)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-аминопирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-22);

Рацемический *транс*-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-диметиламино)-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-23);

(*S*)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)пирролидин-2-карбоновая кислота (Соединение 1-24);

(*R*)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)пирролидин-2-карбоновая кислота (Соединение 1-25);

(*R*)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-26);

8-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил-1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]декан-2-он (Соединение 1-27);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(2-(2-оксооксазолидин-3-ил)этил)бензамид (Соединение 1-28);

Рацемический 3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-1-ил)окси)-*N*-((5-оксопирролидин-2-ил)метил)бензамид (Соединение 1-29);  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(2-(метилсульфонил)бензамид (Соединение d 1-30);  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(1-(гидроксиметил)циклопропил)бензамид (Соединение 1-31);  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензамид (Соединение 1-32);  
 (*R*)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(2,3-дигидроксипропил)бензамид (Соединение 1-33);  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(2-сульфамоилэтил)бензамид (Соединение 1-34);  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(2-(диметиламино)этил)бензамид (Соединение 1-35);  
 Рацемический *транс*-(3-(((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-36);  
 (2-((1-(1-Метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-индол-4-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-метанамин (Соединение 1-37);  
 2-(4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)-*N*-метил-*N*-фенилацетамид (Соединение 1-38);  
 (*R*)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фенилпирролидин-1-карбоксамид (Соединение 1-39);  
 (*S*)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фенилпирролидин-1-карбоксамид (Соединение 1-40);  
 4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фенилпиперидин-1-карбоксамид (Соединение 1-41);  
 4-(((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)-*N*-фенилпиперидин-1-карбоксамид (Соединение 1-42);

- (*R*)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фенилпиперидин-1-карбоксамид (Соединение 1-43);
- (*S*)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фенилпиперидин-1-карбоксамид (Соединение 1-44);
- (*S*)-3-(((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)-*N*-фенилпиперидин-1-карбоксамид (Соединение 1-45);
- (*S*)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-фенилэтанон (Соединение 1-46);
- (*S*)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дихлорфенил)этанон (Соединение 1-47);
- (*S*)-2-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-4*H*-хромен-4-он (Соединение 1-48);
- (*S*)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)(пиридин-3-ил)метанон (Соединение 1-49);
- (*S*)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)(пиримидин-5-ил)метанон (Соединение 1-50)
- (*S*)-3-((4-(Аминометил)-6-трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанон (Соединение 1-51);
- (*S*)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (Соединение 1-52);
- 5-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(2-(метилсульфонил)этил)никотинамид (Соединение 1-53);
- (*R*)-5-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)(3-аминопирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-54);
- Рацемический *транс*-5-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)(3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-55);
- 2-(4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)этанон (Соединение 1-56);

*трет.* Бутил-4-(2-(4-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)пиперазин-1-карбоксилат (Соединение 1-57);

(2-((1*H*-Индол-4-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамин (Соединение 1-58);

5-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он (Соединение 1-59);

5-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1-(2-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он (Соединение 1-60);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фенилбензамид (Соединение 1-68);

3-(((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)-*N*-фенилбензамид (Соединение 1-105);

3-(((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)-*N*-(2-(метилсульфонил)этил)бензамид (Соединение 1-106);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1-бензил-6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (Соединение 1-134);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1-(2-гидроксиэтил)-6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (Соединение 1-135);

4'-(Аминометил)-6'-(трифторметил)-2*H*-[1,2'-дипиридин]-2-он (Соединение 1-161);

1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)пиридин-2(1*H*)-он (Соединение 1-169);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(2-цианэтил)бензамид (Соединение 1-198);

1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)азетидин-3-карбонитрил (Соединение 1-199);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(оксетан-3-ил)бензамид (Соединение 1-200);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-((1-гидроксициклобутил)метил)бензамид (Соединение 1-201);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилбензамид (Соединение 1-202);

(*S*)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-(гидроксиметил)-пиперидин-1-ил)метанон (Соединение 1-203);

(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метанон (Соединение 1-204);

(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)метанон (Соединение 1-205);

(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)метанон (Соединение 1-206);

(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(7-окса-2-азаспиро [3.5]нонан-2-ил)метанон (Соединение 1-207);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-((3*S*,4*S*)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)бензамид (Соединение 1-208);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-гидроксициклопентил)бензамид (Соединение 1-209);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-гидроксициклопентил)бензамид (Соединение 1-210);

Рацемический *цис*-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-211);

(*R*)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фторпирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-212);

(*S*)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фторпирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-213);

(3*R*,4*R*)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)-4-фторпирролидин-3-илметансульфонат (Соединение 1-214);

(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)метанон (Соединение 1-215);



3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(гекс-5-ин-1-ил)бензамид  
(Соединение 1-216);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(4-(1-фенил-1*H*-1,2,3-  
триазол-4-ил)бутил)бензамид (Соединение 1-217);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-гидроксибензамид  
(Соединение 1-218);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-метоксибензамид  
(Соединение 1-219);

Метил (*S*)-3-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамидо)пент-4-  
иноат (Соединение 1-220);

(*S*)-3-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамидо)пент-4-иновая  
кислота (Соединение 1-221);

Метил (*R*)-3-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамидо)пент-4-  
иноат (Соединение 1-222);

(*R*)-3-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамидо)пент-4-иновая  
кислота (Соединение 1-223);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензойная кислота (Соединение  
1-224);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(2-аминофенил)бензамид  
(Соединение 1-225);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(пиримидин-5-ил)бензамид  
(Соединение 1-226);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(оксазол-2-ил)бензамид  
(Соединение 1-227);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)  
бензамид (Соединение 1-228);

Рацемический *транс*-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-4-  
гидроксифенил(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-229);

- Рацемический *транс*-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-5-гидроксифенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-230);
- Рацемический *транс*-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-4-(бензилокси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-231);
- Рацемический *транс*-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-5-метоксифенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-232);
- 2-(4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)-1-(пиперазин-1-ил)этан-1-он (Соединение 1-233);
- 2-(4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)-*N*-карбимимидацетамида (Соединение 1-234);
- Этил 2-(5-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-ил)ацетат (Соединение 1-235);
- 2-(5-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-ил)уксусная кислота (Соединение 1-236);
- (*S*)-(3-(((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)фенил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-237);
- Метил 3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)бензоат (Соединение 1-238);
- 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)бензойная кислота (Соединение 1-239);
- N*<sup>1</sup>-(4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-*N*<sup>3</sup>-фенилизофталамид (Соединение 1-240);
- (*S*)-*N*-(4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)бензамид (Соединение 1-241);
- N*<sup>1</sup>-(4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-*N*<sup>3</sup>-(2-(метилсульфонил)этил)изофталамид (Соединение 1-242);
- 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-1-(пиримидин-4-илметил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (Соединение 1-243);

1-(2-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)этанон (Соединение 1-244);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(3-этилфенил)бензамид (Соединение 1-245);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(4-этилфенил)бензамид (Соединение 1-246);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(3-этинилфенил)бензамид (Соединение 1-247);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(проп-2-ин-1-ил)бензамид (Соединение 1-248);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(4-метил-2-оксо-2H-хромен-7-ил)бензамид (Соединение 1-249);

(*R,S*) или (*S,R*)-*цис*-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-250);

(*R,S*) или (*S,R*)-*цис*-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-251);

4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фенилпиколинамид (Соединение 1-252);

или их фармацевтически приемлемые соли.

**[00146]** Данная заявка предусматривает любую комбинацию групп, описанных выше, для различных переменных. По всему тексту заявки указаны группы и их заместители, которые были выбраны специалистом в данной области и которые обеспечивают получение стабильных фрагментов и соединений.

**[00147]** Согласно одному из аспектов соединения, описанные в данной заявке, находятся в виде их фармацевтически приемлемых солей. В объем данного изобретения включены также активные метаболиты этих соединений, имеющие один и тот же вид активности. Кроме того, соединения, описанные в данной заявке, могут существовать в несольватированной и в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми

растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Сольватированные формы соединений, представленные в данной заявке, также входят в объём настоящего изобретения.

**[00148]** Термин “фармацевтически приемлемый”, используемый в данной заявке, относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не изменяет биологическую активность или свойства соединения и является сравнительно нетоксичным, то есть, такой материал вводится субъекту без появления нежелательных биологических эффектов или он не реагирует нежелательным образом с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

**[00149]** Термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к такой форме терапевтически активного агента, которая состоит из катионной формы терапевтически активного агента в комбинации с подходящим анионом или согласно альтернативным вариантам из анионной формы терапевтически активного агента в комбинации с подходящим катионом. См. *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли обычно являются более растворимыми и легче растворяются в желудке и в кишечном соке, чем неионные вещества и поэтому они полезны в твёрдых лекарственных формах. К тому же, поскольку их растворимость часто зависит от pH, они могут селективно растворяться на одном или другом участке пищеварительного тракта, и на эту способность можно воздействовать в виде одного аспекта лекарственных форм с отложенным и пролонгированным высвобождением. Также, поскольку солеобразующая молекула может находиться в равновесии с нейтральной формой соединения, то можно регулировать её прохождение через биологические мембраны.

**[00150]** Согласно некоторым вариантам фармацевтически приемлемые соли получают по реакции соединения, описанного в данной заявке (соединения по данному описанию), с кислотой. Согласно некоторым вариантам соединение по данному описанию (т.е. в виде свободного основания) является основным и реагирует с органической кислотой или с

неорганической кислотой. Неорганические кислоты включают, но без ограничения, хлористоводородную (соляную) кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и метафосфорную кислоту. Органические кислоты включают, но без ограничения, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту; 2,2-дихлоруксусную кислоту; 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту; 2-оксоглутаровую кислоту; 4-ацетамидобензойную кислоту; 4-аминосалициловую кислоту; уксусную кислоту; адипиновую кислоту; аскорбиновую кислоту (L); аспарагиновую кислоту (L); бензолсульфоновую кислоту; бензойную; камфорную кислоту (+); камфор-10-сульфоновую кислоту (+); каприновую кислоту (декановую кислоту); капроновую кислоту (гексановую кислоту); каприловую кислоту (октановую кислоту); угольную кислоту; коричную кислоту; лимонную кислоту; цикламную кислоту; додецилсульфоокислоту; этан-1,2-дисульфоновую кислоту; этансульфоновую кислоту; муравьиную кислоту; фумаровую кислоту; галактаровую кислоту; гентизиновую кислоту; глюкогоптоновую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глюкуроновую кислоту (D); глутаминовую; глутаровую кислоту; глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; гиппуровую кислоту; изомасляную кислоту; молочную кислоту (DL); лактобионовую кислоту; лауриновую кислоту; малеиновую кислоту; яблочную кислоту (- L); малоновую кислоту; миндальную кислоту (DL); метансульфоновую кислоту; монометил фумарат, нафталин- 1,5-дисульфоновую кислоту; нафталин-2-сульфоокислоту; никотиновую кислоту; олеиновую кислоту; щавелевую кислоту; пальмитиновую кислоту; памовую кислоту; фосфорную кислоту; пропионовую кислоту; пироглутаминовую кислоту (- L); салициловую кислоту; себадиновую кислоту; стеариновую кислоту; янтарную кислоту; серную кислоту; винную кислоту (+ L); тиоциановую (роданистоводородную) кислоту; толуолсульфоокислоту (p); и ундециленовую кислоту.

**[00151]** Согласно некоторым вариантам соединение по данному описанию получают в виде солей: хлорида, сульфата, бромида, мезилата, малеата, цитрата или фосфата. Согласно некоторым вариантам соединение по данному описанию получают в виде гидрохлорида.

[00152] Согласно некоторым вариантам фармацевтически приемлемые соли получают реакцией соединения по данному описанию с основанием. В таких случаях протон кислоты в соединении по данному описанию замещается на ион металла, например, ион лития, натрия, калия, магния или алюминия. Иногда соединения по данному описанию образуют координационные соединения с органическими основаниями, такими, но без ограничения, как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, меглумин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин, трис(гидроксиметил)метиламин. В иных случаях соединения по данному описанию образуют соли с аминокислотами, такими, но без ограничения, как аргинин, лизин и т.п. Приемлемые неорганические основания, используемые для образования солей с соединениями, которые содержат протон кислоты, включают, но без ограничения, гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид лития и т.п. Согласно некоторым вариантам соединения по данному описанию получают в виде натриевой соли, кальциевой соли, калиевой соли, магниевой соли, соли меглумина, соли N-метилглюкамина или аммониевой соли. Согласно некоторым вариантам соединения по данному описанию получают в виде натриевой соли.

[00153] Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает формы с присоединением растворителя (сольваты). Согласно некоторым вариантам сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, например, такими как вода, этанол и т.п. При этом образуются гидраты, если растворителем является вода, или **алкоголяты**, если растворителем является спирт. Сольваты соединений по данному описанию удобно получать, или они легко образуются, в процессах по настоящему описанию. Помимо этого, соединения, приводимые в настоящей заявке, необязательно существуют как в несольватированной, так и в сольватированной форме.

[00154] Способы и лекарственные формы, описанные в данной заявке, включают применение N-оксидов (при необходимости), кристаллических форм (также именуемых

полиморфными формами) или фармацевтически приемлемых солей соединений, описанных в данной заявке, а также активных метаболитов этих соединений, обладающих активностью того же типа.

**[00155]** Согласно некоторым вариантам участки в органических радикалах (например, алкильных группах, ароматических циклах) соединений, описанных в данной заявке, являются чувствительными к различным метаболическим реакциям. Введение подходящих заместителей в органические радикалы снижает, минимизирует или исключает этот метаболический путь. Согласно конкретным вариантам заместителем, подходящим для снижения или исключения чувствительности ароматического кольца к метаболическим реакциям, является, например, галоген, дейтерий, алкильная группа, галогеналкильная группа или дейтерированная алкильная группа.

**[00156]** Согласно другому варианту соединения, описанные в настоящей заявке, мечены изотопами (например, радиоактивным изотопом (радиоизотопом)) или каким-либо другим способом, включая, но без ограничения, применение хромофоров или флуоресцентных молекул, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

**[00157]** Соединения по настоящему описанию включают соединения, меченные изотопами, идентичные соединениям, перечисленным в формулах и структурах, представленных в настоящем описании, за исключением того, что один или более атомов заменены на атом, атомная масса или массовое число которого отличаются от атомной массы или массового числа атома, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по данному описанию, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, например, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ . В одном аспекте меченные изотопами соединения, описанные в настоящей заявке, например, соединения, в которые введены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , применяются в анализах распределения лекарств и/или субстратов в тканях. В одном аспекте замена на изотопы, например, такие как дейтерий, даёт определённые терапевтические преимущества в результате повышенной метаболической

устойчивости, например, повышенный *in vivo* период полувыведения или потребность в пониженных дозах.

**[00158]** Согласно некоторым вариантам соединения по настоящему описанию, имеют один или более стереоцентров, и каждый стереоцентр существует независимо либо в R, либо в S конфигурации. Соединения, описанные в настоящей заявке, включают все диастереомерные, энантиомерные, атропоизомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Соединения и способы, предусматриваемые в настоящей заявке, включают все цис, транс, син, анти, entgegen (E, напротив) и zusammen (Z, вместе) изомеры, а также их соответствующие смеси.

**[00159]** Индивидуальные стереоизомеры, при необходимости, получают такими способами, как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров на хиральных хроматографических колонках. Согласно некоторым вариантам соединения по данному описанию получают реакцией рацемической смеси соединения с оптически активным расщепляющим агентом с образованием пары диастереомерных соединений/солей, разделением диастереомеров и выделением оптически чистых энантиомеров. Согласно некоторым вариантам разделение (разрешение) энантиомеров проводят с применением ковалентных диастереомерных производных соединений по настоящему описанию. Согласно другому варианту диастереомеры разделяют методами разделения/выделения за счёт разницы в растворимости. Согласно другим вариантам разделение стереоизомеров осуществляют хроматографией или посредством образования диастереомерных солей, выделения с помощью перекристаллизации, или хроматографии, или их комбинацией. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. Согласно некоторым вариантам стереоизомеры получают стереоселективным синтезом.

**[00160]** Согласно некоторым вариантам соединения по данному описанию готовят в виде пролекарств. Термин "пролекарство" относится к веществу, которое превращается в исходное лекарство *in vivo*. Пролекарства часто применяются потому, что в некоторых случаях их легче вводить, чем исходное лекарство. Например, они являются



биодоступными при пероральном введении, тогда как исходное лекарство таковым не является. Пролекарство может являться субстратом для переносчика (транспортёра). Помимо этого или в качестве альтернативы пролекарство обладает также повышенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарством. Согласно некоторым вариантам дизайн пролекарства повышает эффективность растворения в воде. Примером пролекарства, но без ограничения, является соединение, описанное в настоящей заявке, которое вводится в виде сложного эфира (“пролекарства”), но затем гидролизуеться в процессе метаболизма, давая активное соединение. Другим примером пролекарства является короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, поскольку пептид метаболизируется (изменяется, превращается), высвобождая активную молекулу. Согласно некоторым вариантам после введения *in vivo* в результате химических реакций пролекарство превращается в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения. Согласно некоторым вариантам пролекарство метаболизируется под действием фермента в ходе одной или более стадий или процессов в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения.

[00161] Пролекарства соединений, описанных в настоящей заявке, включают, но без ограничения, сложные эфиры, простые эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацилпроизводные, N-ацилоксиалкильные производные, четвертичные производные третичных аминов, N-основания Манниха, основания Шиффа, конъюгаты аминокислот, фосфорнокислые эфиры и эфиры сульфокислот. См., например, публикации *Design of Prodrugs*, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 и *Method in Enzymology*, Widder, K. *et al.*, Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. “Design and Application of Prodrugs” in *A Textbook of Drug Design and Development*, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; и Bundgaard, H., *Advanced Drug Delivery Review*, 1992, 8, 1-38, каждая из которых включена в данное изобретение посредством отсылки. Согласно некоторым вариантам гидроксильную группу в соединениях, раскрываемых в данной заявке, используют для получения пролекарства, при этом гидроксильная группа включается в

состав сложного ацилоксиалкилового эфира, сложного алкоксикарбонилоксиалкилового эфира, сложного алкилового эфира, сложного арилового эфира, фосфорнокислого эфира, сложного эфира сахара, простого эфира и т.п. Согласно некоторым вариантам гидроксильная группа в соединениях, раскрываемых в настоящей заявке, представляет собой группу пролекарства, где гидроксил затем метаболизируется *in vivo*, давая карбоксильную группу карбоновой кислоты. Согласно некоторым вариантам карбоксильную группу используют для получения сложного эфира или амида (т.е. пролекарства), который затем метаболизируется *in vivo*, давая карбоксильную группу карбоновой кислоты. Согласно некоторым вариантам соединения, раскрываемые в настоящей заявке, получают в пролекарственной форме в виде алкиловых сложных эфиров.

**[00162]** Пролекарственные формы соединений, описанных в настоящей заявке, которые метаболизируются *in vivo*, давая соединение, представленное в настоящем описании, входят в объём Формулы изобретения. В определённых случаях некоторые из соединений по данному описанию являются пролекарствами для другого производного или активного соединения.

**[00163]** Согласно другим или дополнительным вариантам соединения, описанные в настоящей заявке, метаболизируются после введения в организм, в котором нужно продуцировать метаболит, который затем используется для того, чтобы вызвать нужный эффект, включая нужный терапевтический эффект.

**[00164]** “Метаболит” соединения, раскрываемого в данном описании, означает производное этого соединения, которое образуется в процессе его метаболизма. Термин “активный метаболит” относится к биологически активному производному соединения, образующемуся в процессе метаболизма соединения. Термин “метаболизированный” в данном описании относится к сумме процессов (включая, но без ограничения, реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), посредством которых конкретное вещество изменяется в организме. Так, ферменты могут вызывать специфические структурные изменения в соединении. Например, цитохром Р450 катализирует различные окислительные и восстановительные реакции, тогда как уридиндифосфат–

глюкуронилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты на ароматические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. Метаболиты соединений, раскрываемых в настоящей заявке, необязательно, идентифицируют либо посредством введения соединений хозяину и анализом образцов ткани хозяина, либо инкубацией соединений с печёночными клетками *in vitro* и анализом полученных соединений.

### **Синтез соединений**

[00165] Соединения Формулы (I), описанные в настоящей заявке, синтезируют стандартными методами или с использованием методов, известных из уровня техники, в сочетании с методами по данному описанию.

[00166] Если не указано иное, используют обычные методы масс-спектропии, NMR (ЯМР), HPLC (ВЭЖХ), химии белков, биохимии, методы рекомбинантной ДНК и фармакологии.

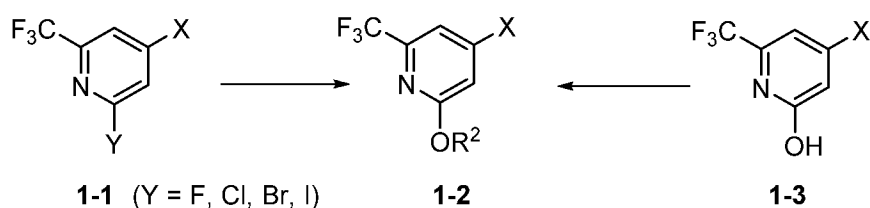
[00167] Соединения получают стандартными методами органической химии, например, методами, описанными в учебнике March's Advanced Organic Chemistry, 6<sup>th</sup> Edition, John Wiley and Sons, Inc. Для синтетических превращений, описанных в настоящей заявке, можно использовать альтернативные условия реакций, например, применять другой растворитель, другую температуру реакции, другое время реакции, а также другие химические реагенты и другие условия реакции. Исходные вещества имеются в продаже или их легко получить.

[00168] Пиридины получают общеизвестными синтетическими методами (см. Allais et al Chem. Rev., **2014**, *114*, p10829-10868 и цитируемые ссылки), а далее их функционализируют различными методами, получая 2-замещённые пиридины. Согласно некоторым вариантам 2-хлорпиридины получают непосредственным хлорированием пиридина с использованием соответствующего хлорирующего реагента. Согласно некоторым вариантам хлорирующим реагентом является Cl<sub>2</sub>. Согласно некоторым вариантам 2-хлорпиридины получают обработкой 2-гидроксипиридинов посредством POCl<sub>3</sub>. Согласно другим вариантам 2-хлорпиридины получают хлорированием пиридин-N-оксида соответствующим

хлорирующим реагентом. Согласно некоторым вариантам хлорирующим реагентом является  $\text{POCl}_3$ , фосген или трифосген. 2-Аминопиридины получают различными методами. Согласно некоторым вариантам 2-аминопиридины превращают в 2-галогенпиридины по реакции Зандмейера. Согласно другим вариантам 2-аминопиридины получают обработкой соответствующего N-оксида с помощью трет-бутиламина/ $\text{Ts}_2\text{O}$  с последующей депротекцией *in situ* (см. Yin et al, J. Org. Chem., **2007**, 72, p4554-4557 и приведённые там ссылки). 2-Трифторметилзамещённые пиридины получают различными методами. Согласно некоторым вариантам 2-иодпиридин реагирует с (трифторметил)медью, давая 2-трифторметилпиридин (см. Cottet and Schlosser Eur. J. Org. Chem., **2002**, 2, p327-330).

[00169] Согласно некоторым вариантам О-связанные соединения Формулы (I), имеющие общую структуру **1-2**, получают, как показано на Схеме 1.

#### Схема 1

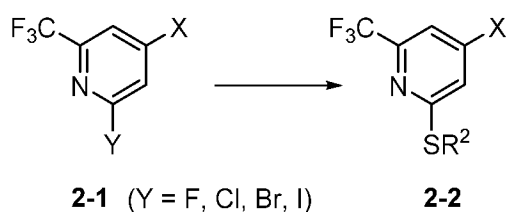


[00170] Согласно некоторым вариантам 4-замещённый-2-галогенпиридин **1-1** обрабатывают соответствующим замещённым спиртом  $\text{R}^2\text{OH}$  в присутствии сильного основания в подходящем полярном растворителе, получая **1-2**. Согласно некоторым вариантам сильное основание представляет собой  $\text{KO}^t\text{Bu}$ . Согласно некоторым вариантам полярный растворитель представляет собой DMF. Согласно некоторым вариантам, если  $\text{R}^2$  обозначает арил или гетероарил, можно использовать соответствующее более слабое основание. Согласно некоторым вариантам более слабое основание представляет собой  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Согласно другим вариантам **1-2** получают из 2-гидроксипиридина (2-пиридона) **1-3**. Согласно некоторым вариантам о-алкилирование в присутствии подходящего основания с помощью алкилирующего агента в соответствующем органическом растворителе даёт **1-**

**2.** Согласно некоторым вариантам подходящим основанием является  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ . Согласно другим вариантам подходящим алкилирующим агентом является  $\text{R}^2\text{-Br}$  или  $\text{R}^2\text{-I}$ . Согласно другим вариантам для осуществления такого превращения применяют условия реакции Мицунобу.

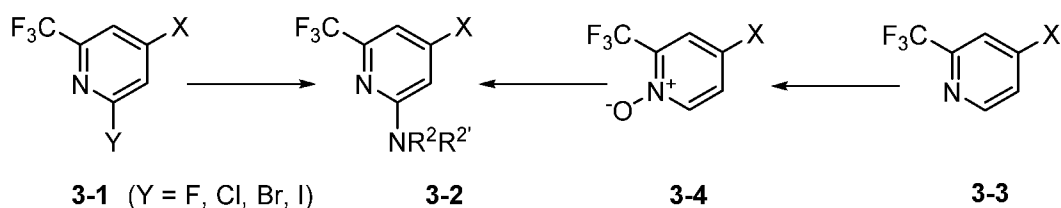
**[00171]** Согласно некоторым вариантам 2-тиоалкилпиридины/2-тиоарилпиридины **2-2** (соединения Формулы (I), содержащие серу) получают обработкой соответствующего 2-галогенпиридина **2-1** соответствующим тиолом  $\text{R}^2\text{SH}$  и соответствующим основанием в соответствующем растворителе (Схема 2). Согласно некоторым вариантам соответствующим основанием является  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Согласно некоторым вариантам соответствующим растворителем является DMF.

### Схема 2



**[00172]** Согласно некоторым вариантам соединения Формулы (I), в которых имеется аминогруппа ( $\text{Y} = \text{NR}^2\text{R}^{2'}$ ), синтезируют согласно Схеме 3.

### Схема 3

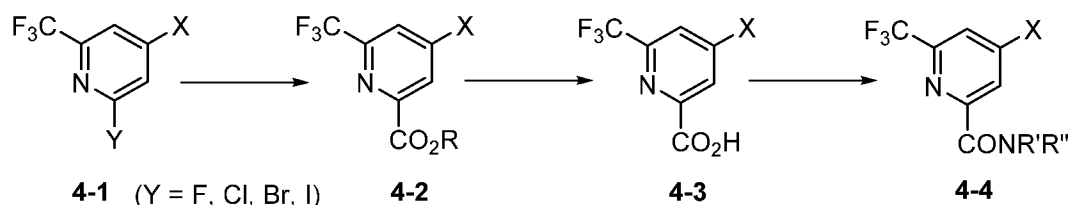


**[00173]** Согласно некоторым вариантам нуклеофильное замещение 2-галогенпиридина **3-1** с помощью амина  $\text{NHR}^2\text{R}^{2'}$  и в соответствующем органическом растворителе даёт **3-2**. Согласно некоторым вариантам нагревание и давление способствуют реакции. Согласно некоторым вариантам соответствующее основание означает  $\text{KO}^t\text{Bu}$ . Согласно некоторым вариантам соответствующий органический растворитель представляет собой DMF. Согласно некоторым вариантам также применяют палладиевый или медный катализатор. Согласно некоторым вариантам пиридины общей формулы **3-3** окисляют до N-оксида (**3-4**)

в присутствии соответствующего окислителя. Согласно некоторым вариантам соответствующий окислитель представляет собой mCPBA. Согласно некоторым вариантам обработка N-оксида амином  $\text{NHR}^2\text{R}^{2'}$  в присутствии бромтрипирролидинфосфония гексафторфосфата ( $\text{PyBrOP}$ ) и соответствующего органического основания в растворителе даёт **3-2** (см. Londregan Org. Lett., **2010**, 12, p5254-5257). Согласно некоторым вариантам соответствующее органическое основание представляет собой  $^i\text{PrEt}_2\text{N}$ . Согласно некоторым вариантам соответствующий растворитель представляет собой  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

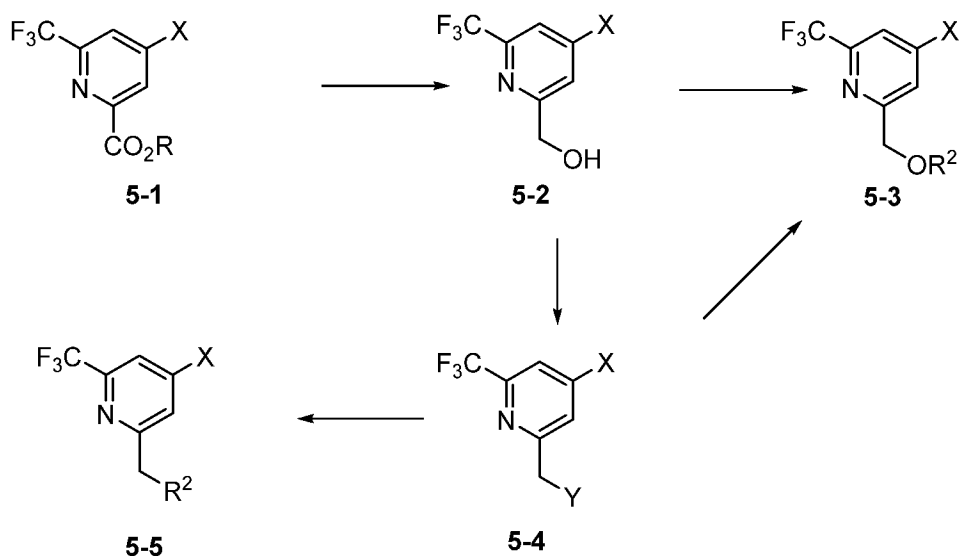
[00174] Согласно некоторым вариантам соединения Формулы (I), содержащие амидную группу (**4-4**), получают, как показано на Схеме 4.

#### Схема 4



[00175] Согласно некоторым вариантам 2-галогенпиридин **4-1** можно обрабатывать посредством CO в присутствии соответствующего палладиевого катализатора, соответствующего основания в соответствующем органическом растворителе, получая сложный эфир **4-2**. Согласно некоторым вариантам палладиевый катализатор представляет собой  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4$ . Согласно некоторым вариантам основанием является NaOAc. Согласно некоторым вариантам органический растворитель представляет собой MeOH. Согласно некоторым вариантам сложный эфир гидролизуют водным раствором LiOH в соответствующем органическом растворителе, получая кислоту **4-3**. Согласно некоторым вариантам органический растворитель представляет собой MeOH или THF. Согласно некоторым вариантам для получения амида **4-4** применяют стандартную реакцию конденсации с соответствующим замещённым амином  $\text{HNR}'\text{R}''$  с образованием пептидной связи.

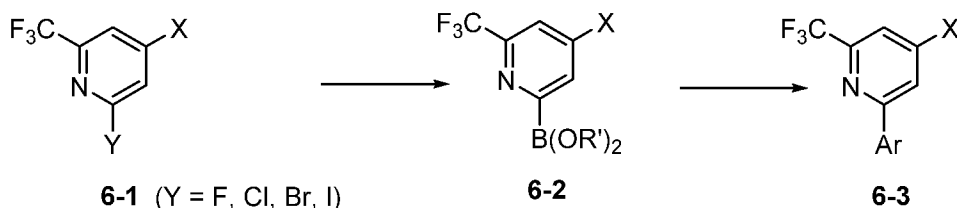
[00176] Согласно некоторым вариантам соединения Формулы (I), содержащие метиленоксигруппу или метиленовую группу, получают, как показано на Схеме 5.

**Схема 5**

[00177] Согласно некоторым вариантам сложный эфир **5-1** восстанавливается до спирта **5-2** в присутствии соответствующего восстановителя в подходящем растворителе. Согласно некоторым вариантам соответствующим восстановителем является  $\text{NaBH}_4$ . Согласно некоторым вариантам подходящим растворителем является  $\text{MeOH}$ . Согласно некоторым вариантам спирт **5-2** превращают в простой эфир **5-3** в условиях реакции Мицунобу. Согласно другим вариантам спирт **5-2** превращается в галогенированный **5-4** под действием соответствующего галогенирующего реагента. Согласно некоторым вариантам  $\text{Y} = \text{Br}$  в **5-4**. Согласно некоторым вариантам галогенирующий реагент представляет собой  $\text{TPP}$  или  $\text{CBr}_4$ . Согласно некоторым вариантам замещение уходящей группы в **5-4** на спирт или фенол даёт **5-3**. Согласно другим вариантам соединение **5-4** реагирует с другими нуклеофилами в присутствии подходящего основания и в подходящем растворителе, давая соединение **5-5**, содержащее метиленовую связь **5-5**. Согласно некоторым вариантам основание представляет собой  $\text{NaN}$ . Согласно некоторым вариантам подходящим растворителем является  $\text{THF}$ .

[00178] Согласно некоторым вариантам соединения Формулы (I), которые содержат арильный (или гетероарильный) заместитель, получают, как показано на Схеме 6.

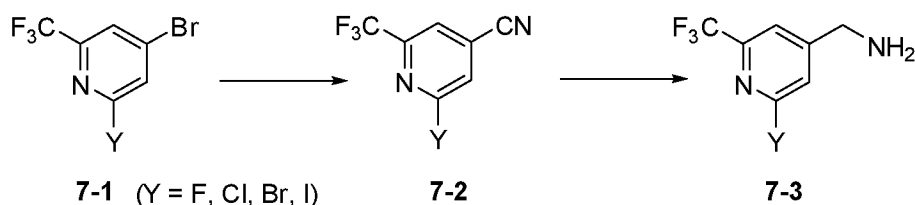
**Схема 6**



[00179] Согласно некоторым вариантам 2-галогенпиридин общей формулы **6-1** превращается в соответствующую 2-бороновую кислоту или в соответствующий сложный эфир 2-боронат **6-2** стандартными методами, например, такими, которые описаны в публикации Liu et al, ARKIVOC, 2013, (i) p135-153. Согласно некоторым вариантам реакция Сузуки с использованием **6-2** и соответствующего замещённого арил–(или гетероарил–) бромида или иодида в присутствии палладиевого катализатора и соответствующего основания в подходящем растворителе даёт соединение **6-3**. Согласно некоторым вариантам палладиевый катализатор представляет собой  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  или  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Согласно некоторым вариантам соответствующее основание представляет собой  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Согласно другим вариантам растворителем является DMF. Согласно другим вариантам соединение **6-1** непосредственно конденсируется с арил– (или с гетероарил–) бороновой кислотой/эфиром этой кислоты в стандартных условиях реакции Сузуки, давая **6-3**.

[00180] 4-Аминометилпиридины получают различными методами, известными специалисту в данной области техники. Согласно некоторым вариантам 4-аминометилпиридины получают, как показано на Схеме 7.

#### Схема 7



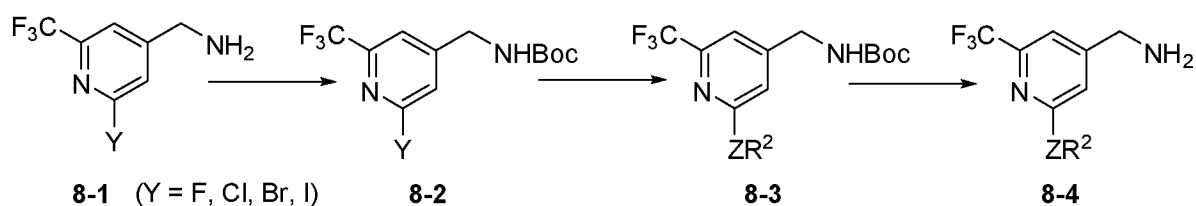
[00181] Согласно некоторым вариантам производное 4-бром-2-пиколинового эфира **7-1** (Схема 7) превращается в 4-циано аналог **7-2** с использованием  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  в присутствии соответствующего палладиевого катализатора. Согласно некоторым вариантам соответствующий палладиевый катализатор представляет собой  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Согласно



некоторым вариантам восстановление нитрила подходящим восстановителем даёт метиламин 7-3. Согласно некоторым вариантам восстановителем является  $\text{CoCl}_2$  и  $\text{NaBH}_4$ . Согласно некоторым вариантам применение  $\text{NaBD}_4$  вместо  $\text{NaBH}_4$  позволяет получать соответствующий дейтерометиламин.

[00182] Согласно некоторым вариантам соединения пиридинового ряда, содержащие в качестве заместителя 4-аминометильную группу, получают, как показано на Схеме 8.

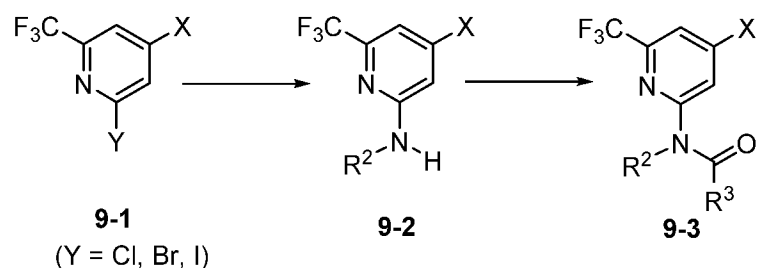
### Схема 8



[00183] Согласно некоторым вариантам соответствующий функционализированный 4-(аминометил)пиридин 8-1 обрабатывают с помощью  $\text{Voc}_2\text{O}$ , получая 8-2. Согласно некоторым вариантам из 8-2 получают 8-3 по методикам введения соответствующего заместителя  $-\text{ZR}^2$ , описанным в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам депротекция амина под действием TFA или HCl даёт 8-4 в виде соответствующей соли.

[00184] Согласно некоторым вариантам соединения Формулы (I), содержащие амидную связь (9-3), получают, как описано на Схеме 9.

### Схема 9



[00185] Согласно некоторым вариантам 2-галогенпиридин 9-1 обрабатывают амином  $\text{NH}_2\text{R}^2$  в присутствии подходящего основания и в органическом растворителе, получая 9-2. Согласно некоторым вариантам подходящее основание представляет собой  $\text{KO}^t\text{Bu}$ . Согласно некоторым вариантам подходящим органическим растворителем является DMF.

Согласно некоторым вариантам реакция конденсации пептида с соответствующей замещённой карбоновой кислотой  $R^3CO_2H$  в стандартных условиях даёт амид **9-3**.

[00186] Согласно некоторым вариантам соединения получают, как описано в разделе Примеры.

### **Некоторые термины**

[00187] Если не указано иное, следующие термины, употребляемые в данной заявке, имеют значения, приведённые ниже. Термин “включающий”, так же как другие формы, например, такие как “включать”, “включает” и “включённый”, не является ограничивающим. Названия разделов, применяемые в настоящей заявке, употребляются только с целью упорядочения, и их не следует рассматривать как ограничивающие предмет изобретения по данному описанию.

[00188] В контексте настоящей заявки  $C_1-C_x$  включает  $C_1-C_2$ ,  $C_1-C_3$  . . .  $C_1-C_x$ . Например, группа, обозначенная как “ $C_1-C_4$ ”, показывает, что в этой группе содержится от одного до четырёх атомов углерода, т.е. группа содержит 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода или 4 атома углерода. Так например, термин “ $C_1-C_4$  алкил” указывает на то, что в алкильной группе содержится от одного до четырёх атомов углерода, т.е. алкильная группа выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила, *вт.*-бутила и *трет*-бутила.

[00189] Термин “алкильная” группа относится к алифатической углеводородной группе. Алкильная группа является линейной или разветвлённой. Согласно некоторым вариантам “алкильная” группа содержит от 1 до 10 атомов углерода, т.е.  $C_1-C_{10}$ алкил. В каждом случае, когда в настоящем описании употребляется диапазон числовых значений, например, такой как “от 1 до 10”, он относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, выражение “от 1 до 10 атомов углерода” означает, что алкильная группа состоит из 1 углеродного атома, 2 углеродных атомов, 3 углеродных атомов и т.п. вплоть до и включая 10 углеродных атомов, хотя данное определение также охватывает термин “алкил” без указания какого-либо диапазона числовых значений. Согласно некоторым вариантам алкил означает  $C_1-C_6$ алкил. В одном аспекте изобретения алкил

означает метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. Типичные алкильные группы включают, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, третичный бутил, пентил, неопентил или гексил, но ни в коем случае не ограничиваются этими группами.

**[00190]** Термин “алкиленовая” группа относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из вышеуказанных одновалентных алкильных групп может стать алкиленовой группой, если у алкила отнять второй атом водорода. Согласно некоторым вариантам алкилен означает  $C_1$ - $C_6$ алкилен. Согласно другим вариантам алкилен означает  $C_1$ - $C_4$ алкилен. Типичные алкиленовые группы включают, но без ограничения,  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  и т.п.

**[00191]** Термин “дейтероалкил” относится к алкильной группе, в которой 1 или более атомов водорода заменены на дейтерий.

**[00192]** Термин “алкенил” относится к такому типу алкильной группы, где присутствует по меньшей мере одна углерод–углеродная двойная связь. Согласно одному варианту алкенильная группа имеет формулу  $-C(R)=CR_2$ , где R относится к остальной части алкенильной группы, которая может быть одинаковой или отличной. Согласно некоторым вариантам R обозначает H или алкил. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают  $-CH=CH_2$ ,  $-C(CH_3)=CH_2$ ,  $-CH=CHCH_3$ ,  $-C(CH_3)=CHCH_3$  и  $-CH_2CH=CH_2$ .

**[00193]** Термин “алкинил” относится к такому типу алкильной группы, где присутствует по меньшей мере одна углерод–углеродная тройная связь. Согласно одному варианту алкинильная группа имеет формулу  $-C\equiv C-R$ , где R относится к остальной части алкинильной группы. Согласно некоторым вариантам R обозначает H или алкил. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают  $-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv CCH_3$ ,  $-C\equiv CCH_2CH_3$ ,  $-CH_2C\equiv CH$ .

**[00194]** Термин “алкокси” группа относится к (алкил)О- группе, где алкил имеет значение по определению в данном описании.

[00195] Термин “алкиламин” относится к  $-N(\text{алкил})_xH_y$  группе, где  $x$  обозначает 0, а  $y$  обозначает 2, или где  $x$  обозначает 1 и  $y$  обозначает 1, или где  $x$  обозначает 2, а  $y$  обозначает 0.

[00196] Термин “ароматический” относится к планарному (плоскому) циклу, имеющему систему делокализованных  $\pi$ -электронов, содержащую  $4n+2$   $\pi$ -электронов, где  $n$  обозначает целое число. Термин “ароматический” включает как карбоциклические арильные (“арил”, например, фенил) группы, так и гетероциклические арильные (или “гетероарильные” или “гетероароматические”) группы (например, пиридин). Термин включает моноциклические группы или полициклические группы с конденсированными циклами (т.е. циклы, имеющие общие прилегающие пары углеродных атомов).

[00197] Термин “карбоциклический” или “карбоцикл” относится к циклу или к циклической системе, в котором(-ой) все атомы, образующие скелет цикла, являются углеродными атомами. Термин, следовательно, показывает отличие карбоциклических колец от “гетероциклических” колец, или “гетероциклов”, в которых скелет цикла содержит по меньшей мере один атом, отличный от атома углерода. Согласно некоторым вариантам по меньшей мере один из двух циклов бициклического карбоцикла является ароматическим. Согласно некоторым вариантам оба цикла бициклического карбоцикла являются ароматическими. Согласно некоторым вариантам бициклические карбоциклы являются конденсированными, мостиковыми или спироциклическими.

[00198] Термин “арил”, употребляемый в настоящей заявке, относится к ароматическому циклу, в котором каждый из атомов, образующих цикл, является атомом углерода. В одном аспекте арил обозначает фенил или нафтил. Согласно некоторым вариантам арил обозначает фенил. Согласно некоторым вариантам арил обозначает  $C_6-C_{10}$ арил. В зависимости от строения арильная группа является монорадикалом или бирадикалом (дирадикалом), (т.е. ариленовой группой).

[00199] Термин “циклоалкил” относится к моноциклическому или к полициклическому алифатическому неароматическому радикалу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетные атомы) является атомом углерода. Согласно некоторым вариантам

циклоалкилы являются спироциклическими или мостиковыми соединениями. Согласно некоторым вариантам циклоалкилы необязательно конденсированы с ароматическим циклом, и точка их связывания расположена при атоме углерода, который находится не в ароматическом цикле. Циклоалкильные группы включают группы, содержащие от 3 до 10 циклических атомов. Согласно некоторым вариантам циклоалкильные группы выбраны из циклопропила, циклобутила, цикlopentила, цикlopентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклооктила, спиро[2.2]пентила, норборнила и бицикло[1.1.1]пентила. Согласно некоторым вариантам циклоалкил представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил.

**[00200]** Термин “галоген” или же, в качестве альтернативы, “галоид” означает фтор, хлор, бром или иод. Согласно некоторым вариантам галоген означает фтор, хлор или бром.

**[00201]** Термин “фторалкил” относится к алкилу, в котором один или более атомов водорода заменены на атом фтора. В одном аспекте фторалкил означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкил.

**[00202]** Термин “гетероалкил” относится к алкильной группе, в которой один или более скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от углеродного атома, например, кислорода, азота (например, -NH-, -N(алкил)-), серы или их комбинации. Гетероалкил связан с остальной частью молекулы по углеродному атому гетероалкила. В одном аспекте гетероалкил представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гетероалкил.

**[00203]** Термин "гетероцикл" или “гетероциклический” относится к гетероароматическим циклам (также именуемым гетероарилами) и к гетероциклоалкильным группам (также именуемым гетероалициклическими группами), содержащим от одного до четырёх гетероатомов в цикле (циклах), где каждый гетероатом в цикле (циклах) выбран из O, S N, при этом каждая гетероциклическая группа содержит от 3 до 10 атомов в своей циклической системе, и при условии, что ни один цикл не содержит два прилегающих атома O или S. Неароматические гетероциклические группы (также известные как гетероциклоалкилы) включают циклы, содержащие от 5 до 10 атомов в своей циклической системе. Гетероциклические группы включают бензоконденсированные циклические системы. Примерами неароматических гетероциклических групп являются пирролидинил,

тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, оксазолидинонил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азиридинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридирил, пирролин-2-ил, пирролин-3-ил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксалинил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3Н-индолил, индолин-2-онил, изоиндолин-1-онил, изоиндолин-1,3-дионил, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онил, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-онил, изоиндолин-1,3-дитионил, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онил, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-онил, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онил и хиназолинил. Примерами ароматических гетероциклических групп являются пиридирил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуририл, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридирил. Приведённые выше группы являются либо С-соединёнными (или С-связанными), либо N-связанными, где это возможно. Например, группа, образованная из пиррола, включает как пиррол-1-ил (N-связанная группа), так и пиррол-3-ил (С-связанная группа). Также группа, образованная из имидазола, включает имидазол-1-ил или имидазол-3-ил (обе являются N-связанными) или имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил (все являются С-связанными). Гетероциклические группы включают бензоконденсированные циклические системы. Неароматические гетероциклы необязательно замещены одной или двумя оксо (=O) группами, как например пирролидин-2-он. Согласно некоторым вариантам по меньшей мере один из двух циклов бициклического гетероцикла является ароматическим. Согласно некоторым вариантам оба цикла бициклического гетероцикла являются ароматическими.

Согласно некоторым вариантам бициклические гетероциклы являются конденсированными, мостиковыми или спироциклическими.

**[00204]** Термин “гетероарил” или, в качестве альтернативы, “гетероароматический” относится к арильной группе, которая включает один или более гетероатомов в цикле, выбранных из азота, кислорода и серы. Иллюстрирующие примеры арильных групп включают моноциклические гетероарилы и бициклические гетероарилы. Моноциклические гетероарилы включают пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиазолил, триазолил, пиазинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, пиридазинил, триазинил, оксадиазолил, тиадиазолил и фуразанил. (Моноциклические) Бициклические гетероарилы включают индолизин, индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол, пурин, хинолизин, хинолин, изохинолин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин, 1,8-нафтиридин и птеридин. Согласно некоторым вариантам гетероарил содержит 0-4 N атома в цикле. Согласно некоторым вариантам гетероарил содержит 1-4 N атома в цикле. Согласно некоторым вариантам гетероарил содержит 0-4 N атома, 0-1 O атом и 0-1 S атом в цикле. Согласно некоторым вариантам гетероарил содержит 1-4 N атом, 0-1 O атом и 0-1 S атом в цикле. Согласно некоторым вариантам гетероарил представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>гетероарил. Согласно некоторым вариантам моноциклический гетероарил представляет собой C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>гетероарил. Согласно некоторым вариантам, моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил. Согласно некоторым вариантам бициклический гетероарил представляет собой C<sub>6</sub>-гетероарил.

**[00205]** Термин “гетероциклоалкил” или “гетероалициклическая” группа относится к циклоалкильной группе, которая включает по меньшей мере один гетероатом, выбранный из атомов азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам гетероциклоалкил конденсирован с арилом или гетероарилом. Согласно некоторым вариантам гетероциклоалкил представляет собой оксазолидинонил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, пиперидин-2-онил,

пирролидин-2,5-дитионил, пирролидин-2,5-дионил, пирролидинонил, имидазолидинил, имидазолидин-2-онил или тиазолидин-2-онил. Термин гетероалициклический включает также все циклические формы углеводов, включая, но без ограничения, моносахариды дисахариды и олигосахариды. В одном аспекте гетероциклоалкил представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>гетероциклоалкил. В другом аспекте гетероциклоалкил представляет собой C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам гетероциклоалкил содержит 0-2 N атома в цикле. Согласно некоторым вариантам гетероциклоалкил содержит 0-2 N атома, 0-2 O атома 0-1 S атом в цикле. Согласно некоторым вариантам бициклические гетероциклоалкилы являются конденсированными, мостиковыми или спироциклическими.

**[00206]** Термин “связь” или “одинарная связь” относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, если атомы, соединённые связью, рассматриваются как часть субструктуры большего размера. В одном аспекте, когда группа, рассматриваемая в данной заявке, представляет собой связь, указанная группа отсутствует, тем самым обеспечивается возможность образования связи между остальными идентифицированными группами.

**[00207]** Термин “фрагмент” относится к конкретному сегменту или к функциональной группе молекулы. Химические фрагменты часто распознаются химическими соединениями, заключёнными в молекулу или присоединёнными к ней.

**[00208]** Термин “необязательно замещённый” или “замещённый” означает, что указанная группа необязательно замещена одной или более дополнительных групп, индивидуально и независимо выбранных из группы, включающей: галоген, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(алкил), -N(алкил)<sub>2</sub>, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>алкил, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(алкил), -C(=O)N(алкил)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH(алкил), -S(=O)<sub>2</sub>N(алкил)<sub>2</sub>, алкил, циклоалкил, фторалкил, гетероалкил, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксид, арилсульфоксид, алкилсульфон, и арилсульфон. Согласно некоторым другим вариантам необязательные заместители независимо выбраны из группы, включающей: галоген, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил), -C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -



$S(=O)_2NH(C_1-C_4\text{алкил})$ ,  $-S(=O)_2N(C_1-C_4\text{алкил})_2$ ,  $C_1-C_4\text{алкил}$ ,  $C_3-C_6\text{циклоалкил}$ ,  $C_1-C_4\text{фторалкил}$ ,  $C_1-C_4\text{гетероалкил}$ ,  $C_1-C_4\text{алкокси}$ ,  $C_1-C_4\text{фторалкокси}$ ,  $-SC_1-C_4\text{алкил}$ ,  $-S(=O)C_1-C_4\text{алкил}$  и  $-S(=O)_2C_1-C_4\text{алкил}$ . Согласно некоторым вариантам необязательные заместители независимо выбраны из группы, включающей: галоген,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$  и  $-OCF_3$ . Согласно некоторым вариантам замещённые группы имеют в качестве заместителей одну или две вышеуказанные группы. Согласно некоторым вариантам необязательный заместитель при алифатическом углеродном атоме (ациклическом или циклическом) включает оксогруппу ( $=O$ ).

**[00209]** Термин “приемлемый” по отношению к лекарственной форме, композиции или ингредиенту, описанным в настоящей заявке, означает, что они не оказывают стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, подлежащего терапии.

**[00210]** Термин “модулировать”, употребляемый в настоящей заявке, означает взаимодействовать с мишенью либо непосредственно, либо опосредованно, с тем, чтобы изменить активность мишени, в частности, например, повысить активность мишени, ингибировать активность мишени, ограничить активность мишени или продлить активность мишени.

**[00211]** Термин “модулятор”, употребляемый в настоящей заявке, относится к молекуле, которая взаимодействует с мишенью либо непосредственно, либо опосредованно. Взаимодействие включает, но без ограничения, взаимодействие агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, агента, вызывающего деградацию, или их комбинаций. Согласно некоторым вариантам модулятор представляет собой антагонист. Согласно некоторым вариантам модулятор представляет собой агент, вызывающий деградацию.

**[00212]** Термины “вводить” (“применять”), “применение”, “введение” и т.п., употребляемые в настоящей заявке, относятся к способам, которые можно применять с целью обеспечить доставку соединений или композиций в нужную область биологического воздействия. Эти способы включают, но без ограничения, пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную,

интраперитонеальную, внутримышечную, внутрисосудистую инъекцию или инфузию), топическое (местное) или ректальное введение. Специалисты в данной области техники знакомы с методами введения, которые можно применять с использованием соединений и способов по данному описанию. Согласно некоторым вариантам соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, вводят перорально.

**[00213]** Предполагается, что термины “совместное введение” и т.п., употребляемые в настоящей заявке, охватывают введение (приём) выбранных терапевтических агентов одному пациенту и что они включают схемы лечения, в соответствии с которыми агенты вводят одним и тем же или различными способами введения или в одно и то же или в разное время.

**[00214]** Термины “эффективное количество” или “терапевтически эффективное количество”, употребляемые в настоящей заявке, относятся к количеству вводимого агента или соединения, достаточному для того, чтобы до некоторой степени ослабить, облегчить один или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результат включает ослабление и/или смягчение признаков, симптомов или причины заболевания или любое другое желательное изменение биологической системы. Например, “эффективное количество” для терапевтического применения означает количество композиции, содержащее некоторое количество соединения, описанного в настоящей заявке, необходимое для того, чтобы обеспечить клинически значимое ослабление симптомов заболевания. Соответствующее “эффективное” количество в любом отдельном случае, необязательно, определяется такими методами, как исследование с эскалацией дозы.

**[00215]** Термин “усиливать”, “увеличивать” или “усиление”, “увеличение”, употребляемые в настоящей заявке, означает повышать или пролонгировать либо эффективность, либо длительность желательного воздействия. Так, что касается повышения эффекта терапевтических агентов, термин “усиление” относится к способности повышать или пролонгировать либо эффективность, либо длительность воздействия других терапевтических агентов на систему. Выражение “эффективно усиливающее количество”,

употребляемое в настоящей заявке, относится к некоторому количеству, которое адекватно усиливает эффект другого терапевтического агента в заданной системе

**[00216]** Термин “фармацевтическая комбинация”, употребляемый в настоящей заявке, означает продукт, который получают в результате смешения или комбинирования более одного активного ингредиента и который включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин “фиксированная комбинация” означает, что активные ингредиенты, например, соединение, описанное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемая соль, и соагент, оба, вводят пациенту одновременно в виде монопрепарата, или дозы. Термин “нефиксированная комбинация” означает, что активные ингредиенты, например, соединение, описанное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемая соль, и соагент вводят пациенту в виде самостоятельных препаратов либо одновременно, совместно, либо последовательно без каких-либо конкретных временных промежутков между ними, при этом такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. В отношении последнего также применимо лечение смесью, например, введение трёх или более активных ингредиентов.

**[00217]** Термины “набор” и “(готовое) изделие” применяются как синонимы.

**[00218]** Термин “субъект” или “пациент” охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но без ограничения, любого члена класса млекопитающих: людей, приматов, не относящихся к людям, например, таких как шимпанзе и другие виды высших обезьян и низших обезьян; сельскохозяйственных животных, например, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, например, таких как крысы, мыши и морские свинки и т.п. В одном аспекте млекопитающим является человек.

**[00219]** Термины “лечить”, “лечение” или “терапия”, употребляемые в настоящей заявке, включают облегчение, ослабление или уменьшение интенсивности по меньшей мере одного симптома заболевания или патологического состояния, предупреждение дополнительных симптомов, подавление, угнетение заболевания или патологического

состояния, например, подавление развития заболевания или патологического состояния, облегчение заболевания или патологического состояния, обеспечение ремиссии заболевания или патологического состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или патологическим состоянием или купирование симптомов заболевания или патологического состояния, или профилактически и/или терапевтически.

### **Фармацевтические композиции**

[00220] Согласно некоторым вариантам соединения, описанные в настоящей заявке, готовят в виде фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции готовят обычным способом, используя один или более фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые способствуют приготовлению из активных соединений препаратов для фармацевтического применения. Желаемый препарат зависит от выбранного способа введения. Обзор фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, имеется, например, в публикациях: справочник Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), которые включены в настоящее изобретение посредством отсылки.

[00221] Согласно некоторым вариантам соединения, описанные в настоящей заявке, вводят либо индивидуально, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или разбавителями в виде фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описанных в настоящей заявке, можно осуществлять любым методом, который способствует доставке соединения к месту приложения действия. Эти методы включают, но без ограничения, энтеральные пути введения (включая пероральный, желудочный или дуоденальный зонд, ректальный суппозиторий и ректальную клизму), парентеральные пути введения (инъекцию или инфузию, включая интраартериальное, интракардиальное, интрадермальное, интрадуоденальное, интрамедуллярное, внутримышечное, внутрикостное, интраперитонеальное,

интратекальное, интраваскулярное (внутрисосудистое), внутривенное, интравитреальное, эпидуральное и подкожное), ингаляционное, трансдермальное, чресслизистое, подъязычное трансбуккальное и местное (включая накожное, дермальное, с помощью клизмы, глазных капель, ушных капель, интраназальное, вагинальное) введение, хотя наиболее подходящий путь введения может зависеть, например, состояния реципиента и нарушения у него. Например, соединения, описанные в настоящей заявке, можно вводить местно в область, которую требуется лечить, например, с помощью локальной инфузии во время хирургической операции, местного нанесения в виде кремов или мазей, инъекции, катетера или имплантата. Можно также их вводить инъекцией непосредственно в участок больной ткани или органа.

**[00222]** Согласно некоторым вариантам фармацевтические композиции, пригодные для перорального введения, приготовлены в виде дискретных элементов, например, в виде капсул, крахмальных облаток или таблеток, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Согласно некоторым вариантам активный ингредиент представлен в виде болюса, электуария (лекарственной каши) или пасты.

**[00223]** Фармацевтические композиции, которые можно применять перорально, включают таблетки, твёрдые капсулы из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, приготовленные из желатина и мягчителя (пластификатора), например, такого как глицерин или сорбит. Таблетки можно получать прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательных ингредиентов. Прессованные таблетки можно приготовить в соответствующей машине (прессе) прессованием активного ингредиента в сыпучем виде, например, в виде порошка или гранул, необязательно в смеси со связующими, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формованные таблетки можно приготовить формованием в соответствующей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. Согласно некоторым вариантам на таблетки

наносят покрытия (оболочки) или риски и готовят в такой форме, чтобы обеспечить замедленное или контролируемое высвобождение находящегося в них активного ингредиента. Все лекарственные формы для перорального введения должны быть в дозировках, пригодных для такого введения. Твёрдые капсулы должны содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими, такими как крахмалы, и/или смазывающими (скользящими) веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как нелетучие масла, вазелиновое масло или жидкие полиэтиленгликоли. Согласно некоторым вариантам добавляют стабилизаторы. На драже наносят соответствующие покрытия. Для этой цели можно применять концентрированные растворы сахара, которые, необязательно, могут содержать смолу акации, тальк, поливинилпирролидон, карбопол гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лака и соответствующие органические растворители или смеси растворителей. В покрытия таблеток или драже можно добавлять красящие вещества или пигменты с целью идентифицировать или охарактеризовать различные комбинации доз активного соединения.

**[00224]** Согласно некоторым вариантам фармацевтические композиции готовят для парентерального введения с помощью инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Препараты для инъекции могут быть приготовлены в виде единичной стандартной лекарственной формы, например, в ампулах или многодозовых контейнерах, с добавлением консервантов. Композиции могут также быть в виде таких форм, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Композиции могут находиться в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, в герметичных ампулах и флаконах, и могут храниться в виде порошков или в лиофилизированном состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, водного раствора хлорида натрия или стерильной апиrogenной воды, непосредственно перед применением.

Экстемпоральные растворы и суспензии для инъекций можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток, таких, как описанные выше.

**[00225]** Фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные растворы активных соединений для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические агенты и растворённые вещества, которые сообщают лекарственному препарату изотоничность плазме крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Подходящие липофильные растворители или носители включают нелетучие масла, такие как кунжутное масло, или синтетические эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, такие как натрий кабоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия может также содержать подходящие стабилизаторы или вещества, которые повышают растворимость соединений, что способствует приготовлению высококонцентрированных растворов.

**[00226]** Фармацевтические композиции можно приготовить в виде депо-препаратов. Такие препараты пролонгированного действия можно вводить имплантацией (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекцией. Так например, соединения можно приготовить совместно с подходящими полимерными или гидрофобными веществами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

**[00227]** Для трансбуккального (защёчного) или подъязычного введения композиции могут иметь форму таблеток, пастилок, лепёшек или гелей, приготовленных обычным способом. Такие композиции могут содержать активный ингредиент в основе с ароматическими и вкусовыми добавками, например, такими как сахароза и аравийская камедь или трагакант.

**[00228]** Фармацевтические композиции можно также приготовить в виде композиций для ректального введения, таких как суппозитории или удерживающих клизмы, например,

содержащих обычные основы для суппозиториев, такие как масло какао, полиэтиленгликоль или другие глицериды.

**[00229]** Фармацевтические композиции можно применять местно, т.е. посредством несистемного введения. Такое применение включает нанесение соединения по настоящему изобретению на внешнюю поверхность эпидермиса или на щёчный карман и закапывание такого соединения в ухо, в глаз и нос, благодаря чему соединение попадает в кровоток в незначительной степени. Напротив, системное введение относится к пероральному, внутривенному, интраперитонеальному и внутримышечному введению.

**[00230]** Фармацевтические композиции, пригодные для местного введения, включают жидкие или полужидкие препараты, приемлемые для проникновения через кожу к участку воспаления, например, такие как гели, линименты, лосьоны, кремы, мази или пасты, и капли, приемлемые для введения в глаз, ухо или нос. Активный ингредиент может составлять, для местного введения, от 0.001% до 10% весовых, например, от 1% до 2% весовых от веса лекарственной формы.

**[00231]** Фармацевтические композиции для введения с помощью ингаляции удобно доставлять в таких упаковках, как инсуффлятор, аэрозольный ингалятор, или другим подходящим способом доставки аэрозольного спрея. Аэрозольные упаковки могут содержать соответствующий газ–вытеснитель, например, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае находящегося под давлением (в герметичной упаковке) аэрозоля единицу дозы можно определять с помощью клапана для доставки дозированного количества. Или же для введения с помощью ингаляции или инсуффляции фармацевтические препараты могут представлять собой композиции в виде сухого порошка, например, в виде порошковой смеси соединения и соответствующей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может находиться в виде стандартной лекарственной формы, например, в виде капсул, картриджей, желатиновых капсул или блистерных упаковок, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора или инсуффлятора.



[00232] Следует понимать, что помимо ингредиентов, конкретно указанных выше, соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, могут включать другие агенты, известные в области техники, относящейся к типу рассматриваемой лекарственной формы, например такие лекарственные формы, которые пригодны для перорального введения, могут включать вкусоароматические добавки.

### **Способы дозирования и схемы лечения**

[00233] Согласно одному варианту соединения, описанные в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемые соли применяются для приготовления лекарственных средств для лечения заболеваний или патологических состояний у млекопитающего, на которые положительно воздействует ингибирование или снижение активности LOXL2. Способы лечения любого из заболеваний или патологических состояний, описанных в настоящей заявке, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включают введение указанному млекопитающему фармацевтических композиций, которые содержат по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль, активный метаболит, пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват, в терапевтически эффективных количествах.

[00234] Согласно некоторым вариантам композиции, содержащие соединение(-ия), описанное(-ые) в настоящей заявке, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В некоторых случаях при терапевтическом применении композиции вводят пациенту, уже имеющему заболевание или патологическое состояние, в количестве, достаточном для устранения или по меньшей мере частичного подавления по меньшей мере одного из симптомов заболевания или патологического состояния. Количества, эффективные для такого применения, зависят от тяжести и от течения заболевания или патологического состояния, предшествующего лечению, состояния здоровья пациента, массы тела и реакции на лекарства и мнения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества, необязательно, определяют методами, включающими, но без ограничения, клиническое исследование с эскалацией дозы и/или клиническое исследование с определением оптимальной дозы.

[00235] При профилактическом применении композиции, содержащие соединения, описанные в настоящей заявке, вводят пациенту, чувствительному к или подверженному конкретному заболеванию, расстройству или патологическому состоянию. Такое количество определяют как "профилактически эффективное/эффективную количество/дозу". При таком применении точные количества зависят также от состояния здоровья пациента, массы тела и т.п. При использовании по отношению к пациентам эффективные количества для такого применения зависят от тяжести и течения заболевания, расстройства или патологического состояния, предшествующего лечению, состояния здоровья пациента, реакции на лекарства и мнения лечащего врача. В одном аспекте профилактическое лечение включает введение млекопитающему, у которого ранее наблюдался по меньшей мере один симптом рассматриваемого заболевания, находящегося в настоящее время в стадии ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль, с целью предупреждения рецидива симптома заболевания или патологического состояния.

[00236] Согласно некоторым вариантам, в которых состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача соединения вводят постоянно, т.е. в течение продолжительного периода времени, в том числе и на протяжении всей жизни пациента, для того, чтобы способствовать уменьшению интенсивности или иным образом контролировать или ограничить симптомы заболевания или патологического состояния пациента.

[00237] Согласно некоторым вариантам, в которых состояние пациента не улучшается, дозу вводимого лекарства временно снижают или исключают на некоторое время (т.е. "лекарственные каникулы"). Согласно конкретным вариантам продолжительность лекарственных каникул составляет промежуток от 2 дней и до 1 года, включая, например, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней или более 28 дней. Уменьшение дозы в течение лекарственных каникул составляет, например, 10%-100%, включая, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%.

**[00238]** Как только у пациента наступило улучшение состояния, при необходимости ему вводят поддерживающую дозу. Вслед за этим в конкретных вариантах дозировку или кратность введения снижают, в зависимости от симптомов, до уровня, при котором наблюдается сохранение изменения заболевания, расстройства или патологического состояния к лучшему. Однако согласно некоторым вариантам пациенту требуется длительная интермиттирующая терапия при любом возобновлении симптомов.

**[00239]** Количество данного агента, которое соответствует такому количеству, меняется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, болезненное состояние и тяжесть заболевания, идентификационные характеристики (например, масса тела, пол) субъекта или хозяина, нуждающегося в терапии, но при этом определяется конкретными обстоятельствами, связанными с болезнью, включая, например, конкретный вводимый агент, путь введения, состояние, подлежащее лечению, и субъекта, проходящего лечение.

**[00240]** Обычно, однако, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, находятся в диапазоне 0.01 мг–5000 мг в день. В одном аспекте дозы, применяемые для лечения взрослого человека, составляют от примерно 1 мг до примерно 1000 мг в день. Согласно одному варианту требуемую дозу удобно давать в виде однократной дозы или в виде отдельных небольших доз, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трёх, четырёх или более частей дозы в день.

**[00241]** Согласно одному варианту приемлемые суточные дозы соединения, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, составляют от примерно 0.01 до примерно 50 мг/кг массы тела. Согласно некоторым вариантам суточная доза или количество активного вещества в лекарственной форме ниже или выше, чем диапазоны, указанные в настоящем описании, в зависимости от числа переменных в том, что касается индивидуальной схемы лечения. Согласно различным вариантам суточная и разовая (единичная) дозы меняются в зависимости от числа переменных, включая, но без ограничения, активность используемого соединения, заболевание или патологическое состояние, подлежащее лечению, способ введения, потребности отдельного субъекта,

тяжесть заболевания или патологического состояния, подлежащего лечению, и мнение практикующего врача.

**[00242]** Токсичность и терапевтическую эффективность таких схем лечения определяют стандартными фармацевтическими методами на клеточных культурах или лабораторных животных, включая, но без ограничения, определение LD<sub>50</sub> и ED<sub>50</sub>. Соотношение доз для токсического и терапевтического эффектов представляет собой терапевтический индекс и выражается как соотношение между LD<sub>50</sub> и ED<sub>50</sub>. Согласно некоторым вариантам данные, полученные в анализах на клеточных культурах и в исследованиях на животных, используют при разработке количественного диапазона терапевтически эффективных суточных доз и/или терапевтически эффективных разовых доз для применения по отношению к млекопитающим, включая людей. Согласно некоторым вариантам величина суточной дозы соединений, описанных в настоящей заявке, находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED<sub>50</sub> с минимальной токсичностью. Согласно некоторым вариантам диапазон суточных доз и/или величина разовой дозы меняется в этом диапазоне в зависимости от используемой лекарственной формы и от применяемого способа введения.

**[00243]** В любом из вышеуказанных аспектов имеются дополнительные варианты, согласно которым эффективное количество соединения, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли: (a) системно вводят млекопитающему; и/или (b) вводят перорально млекопитающему; и/или (c) вводят внутривенно млекопитающему; и/или (d) вводят с помощью инъекции млекопитающему; и/или (e) вводят местно (топически) млекопитающему; и/или (f) вводят не-системно или локально млекопитающему.

**[00244]** В любом из вышеуказанных аспектов имеются дополнительные варианты, включающие однократные (разовые) введения эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты, в которых (i) соединение вводят раз в день; или (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение дня.

**[00245]** В любом из вышеуказанных аспектов имеются дополнительные варианты, включающие многократные введения эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты, в которых (i) соединение вводят непрерывно или с перерывами: в виде разовой дозы; (ii) время между многократными введениями составляет каждые 6 часов; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 часов; (iv) 12 часов; (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 часа. Согласно другим или альтернативным вариантам способ включает лекарственные каникулы, во время которых введение соединения временно прекращают или дозу вводимого соединения временно уменьшают; по окончании лекарственных каникул введение доз соединения возобновляют. Согласно одному варианту продолжительность лекарственных каникул варьируется от 2 дней до 1 года.

**[00246]** В некоторых случаях целесообразно вводить по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с другими терапевтическими агентами. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция также содержит один или более противораковых агентов.

**[00247]** Согласно одному варианту терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в настоящей заявке, повышается посредством введения адъюванта (т.е. сам по себе адъювант оказывает минимальное терапевтическое действие, но в комбинации с другим терапевтическим агентом общее лечебное воздействие на пациента повышается). Или, согласно некоторым вариантам воздействие, испытываемое пациентом, повышается посредством введения одного из соединений, описанных в настоящей заявке, с другим агентом (также в соответствии с лечебной схемой), который также вызывает терапевтический эффект.

**[00248]** Согласно одному конкретному варианту соединение, описанное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят совместно со вторым терапевтическим агентом, при этом соединение, описанное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемая соль и второй терапевтический агент модулируют различные аспекты заболевания, расстройства или патологического состояния, подлежащего лечению,

тем самым обеспечивается более значительный общий эффект, чем при введении любого терапевтического агента индивидуально.

**[00249]** В любом случае, вне зависимости от заболевания, расстройства или патологического состояния, подлежащего лечению, общий благотворный эффект, ощущаемый пациентом, может быть аддитивным благотворным эффектом от воздействия двух терапевтических агентов, или пациент может испытывать синергический благотворный эффект.

**[00250]** Согласно некоторым вариантам различные терапевтически эффективные дозы соединений, раскрываемых в настоящей заявке, применяются при приготовлении фармацевтической композиции и/или в соответствии с лечебными схемами, когда соединения, раскрываемые в настоящей заявке, вводят в комбинации с одним или более дополнительных агентов, например, с дополнительным терапевтически эффективным лекарством, адъювантом и т.п. Терапевтически эффективные дозы лекарств и других агентов для применения в схемах комбинированной терапии, необязательно, определяют методами, аналогичными методам, представленным выше в данном описании для самих активных веществ. Далее, методы предупреждения/лечения, описанные в данной заявке, охватывают периодическое, повторное введение доз, т.е. предоставление более частых пониженных доз с целью минимизировать токсические побочные эффекты. Согласно некоторым вариантам схема комбинированной терапии охватывает схемы терапии, при которых введение соединения, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли начинают до, во время или после терапии вторым агентом, описанным в настоящей заявке, и продолжают до любого момента во время лечения вторым агентом или после окончания лечения вторым агентом. Схема также включает лечение, при котором соединение, описанное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль и второй агент, применяемый в комбинации, вводят одновременно или в разное время и/или с уменьшением или с увеличением интервалов во время периода лечения. Комбинированная терапия включает также периодическое лечение, которое начинается и заканчивается в разное время, с целью содействовать клиническому ведению пациента.

[00251] Понятно, что лекарственная схема лечения, предупреждения или улучшения состояния (состояний), облегчение которого(-ых) необходимо, модифицируется в зависимости от различных факторов (например, от заболевания, расстройства или патологического состояния, которым страдает субъект; от возраста, массы тела, пола, диеты и медицинского показания субъекта). Так, в некоторых случаях лекарственная схема, применяемая в настоящее время, меняется, и в некоторых вариантах отходит от лекарственных схем, представленных в настоящей заявке.

[00252] Для комбинированной терапии, описанной в настоящей заявке, дозы вводимых совместно соединений меняются в зависимости от типа комбинированного лекарственного средства, от конкретного применяемого лекарства, от заболевания или патологического состояния, подлежащего лечению, и т.п. В дополнительных вариантах при совместном введении с одним или более других терапевтических агентов соединение, представленное в настоящей заявке, вводят либо одновременно с одним или более других терапевтических агентов, либо последовательно.

[00253] В комбинированной терапии несколько терапевтических агентов (одним из которых является одно из соединений, описанных в настоящей заявке) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение является одновременным, несколько терапевтических агентов предусматриваются, например, в виде разовой, единичной формы или в виде нескольких структурно обособленных форм (например, в виде одной таблетки или в виде двух отдельных таблеток).

[00254] Соединения, описанные в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемые соли, а также комбинированные лекарственные средства вводят до, во время или после возникновения заболевания или патологического состояния, момент времени введения композиции, содержащей соединение, меняется. Так, согласно одному варианту соединения, описанные в настоящей заявке, применяются в качестве профилактических средств и вводятся постоянно субъектам с предрасположенностью к развитию патологических состояний или заболеваний с целью предупредить возникновение заболевания или патологического состояния. Согласно другим вариантам соединения и

композиции вводят субъекту во время или как можно скорее после появления симптомов. Согласно конкретным вариантам соединение, описанное в настоящей заявке, вводят как можно скорее после того, как обнаружат или заподозрят возникновение заболевания или патологического состояния, и в течение времени, необходимого для лечения заболевания. Согласно некоторым вариантам необходимое время лечения меняется и продолжительность лечения корректируют в соответствии с конкретными требованиями для каждого субъекта. Например, согласно некоторым вариантам соединение, описанное в настоящей заявке, или препарат, содержащий соединение, вводят по меньшей мере в течение 2 недель, от примерно 1 месяца до примерно 5 лет.

[00255] Согласно некоторым вариантам соединение, описываемое в данной заявке, или его фармацевтически приемлемую соль вводят в сочетании с химиотерапией, гормональной блокирующей терапией, лучевой терапией, моноклональными антителами или их комбинацией.

[00256] Химиотерапия включает применение противоопухолевых средств.

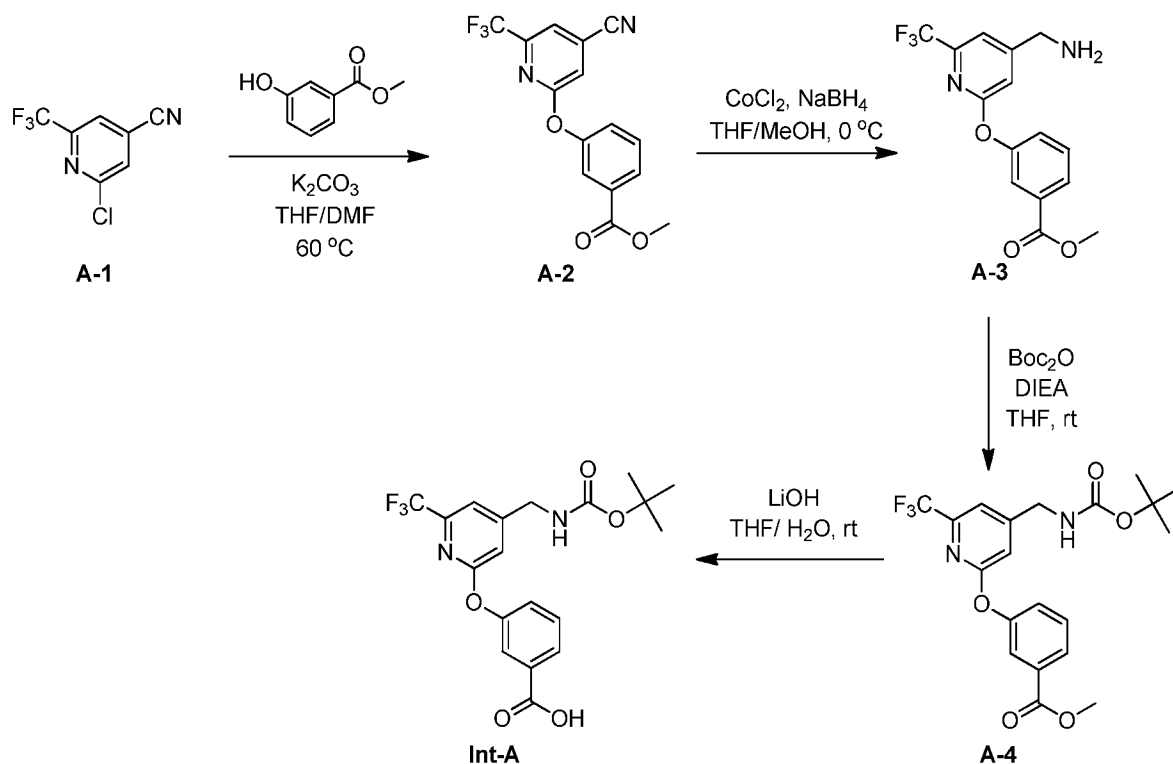
[00257] В одном аспекте соединение, описываемое в данной заявке, или его фармацевтически приемлемую соль вводят или готовят в виде препарата в комбинации с одним или более противоопухолевых средств.

## **ПРИМЕРЫ**

[00258] Нижеприведённые примеры даются исключительно с целью иллюстрации, а не для ограничения объёма приведённой в данном описании Формулы изобретения.

### **Синтез Int-A**





### Стадия 1: Метил 3-((4-циано-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоат (A-2)

[00259] К раствору 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотинитрила **A-1** (4.0 г, 19.4 ммоль) и метил 3-гидробензоата (3.24 г, 21.3 ммоль) в смеси THF/DMF (4:1, 55 мл) прибавляли карбонат калия (8.0 г, 58 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 2 ч. THF упаривали под уменьшенным давлением, а оставшуюся реакционную смесь распределяли между водой (200 мл) и этилацетатом (100 мл). Органический слой отделяли, а водный слой повторно экстрагировали EtOAc (1 x 100 мл). Объединённые органические вытяжки сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, а затем упаривали под уменьшенным давлением. Сырой остаток очищали (силикагель; элюирование 0-50% EtOAc в гексане), получали соединение **A-2** в виде твёрдого вещества светло-жёлтого цвета (5.63 г, 91%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.21 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 3.85 (s, 3H); LCMS: 323.0 (M<sup>+</sup>+1).

### Стадия 2: Метил 3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоат (A-3)

[00260] К раствору метил 3-((4-циано-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоата **A-2** (1.5 г, 4.65 ммоль) в THF/MeOH (1:1, 140 мл) при перемешивании при 0 °C порциями

прибавляли  $\text{CoCl}_2$  (1.8 г, 13.98 ммоль), а затем  $\text{NaBH}_4$  (1.77 г, 46.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 20 минут. К смеси прибавляли  $\text{EtOAc}$  (100 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат упаривали, смесь распределяли между водой (200 мл) и  $\text{EtOAc}$  (200 мл). Водноорганический слой фильтровали через целит и органический слой отделяли, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, а затем упаривали под уменьшенным давлением, получали соединение **A-3** в виде масла янтарного цвета (1.38 г, 92%), которое не требовало дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.83 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.65 (br m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.33 (br m, 1H), 3.80 – 3.83 (m, 5H); LCMS: 327.0 ( $\text{M}^++1$ ).

**Стадия 3: Метил 3-((4-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоат (A-4)**

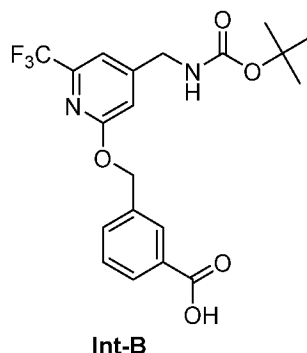
[00261] К раствору сложного эфира **A-3** (1.38 г, 4.24 ммоль) в THF (25 мл) при  $0^\circ\text{C}$  при перемешивании прибавляли ди-*трет*-бутил дикарбонат (1.29 г, 5.94 ммоль) и DIEA (2.21 мл, 12.74 ммоль). Смесь нагревали до RT и перемешивали ещё в течение 4 ч. Смесь упаривали и остаток распределяли между  $\text{EtOAc}$  (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой отделяли, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Остаток очищали (силикагель; 0-60%  $\text{EtOAc}$  в гексане), получали соединение **A-4** в виде масла янтарного цвета (1.42 г, 78%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.85 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.58 – 7.62 (m, 2H), 7.48 – 7.51 (m, 2H), 7.13 (br m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); LCMS: 427.0 ( $\text{M}^++1$ ).

**Стадия 4: 3-((4-(((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензойная кислота (Int-A)**

[00262] К раствору (сложного) эфира **A-4** (1.42 г, 3.34 ммоль) в смеси THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (6:1, 21 мл) прибавляли водный 4М раствор  $\text{LiOH}$  (17 мл, 68 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 16 ч, затем разбавляли водой (30 мл) и подкисляли до pH 3-4, добавляя водн. нас. раствор лимонной кислоты. Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2 x 50 мл) и объединённые органические вытяжки сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением, получали **Int-A** в виде твёрдого вещества почти белого цвета (1.2 г, 87%).  $^1\text{H}$

NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.17 (br s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.66 (br m, 1H), 7.53 – 7.62 (m, 2H), 7.44 – 7.51 (m, 2H), 7.12 (br m, 1H), 4.25 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); LCMS: 413.0 ( $M^+ + 1$ ).

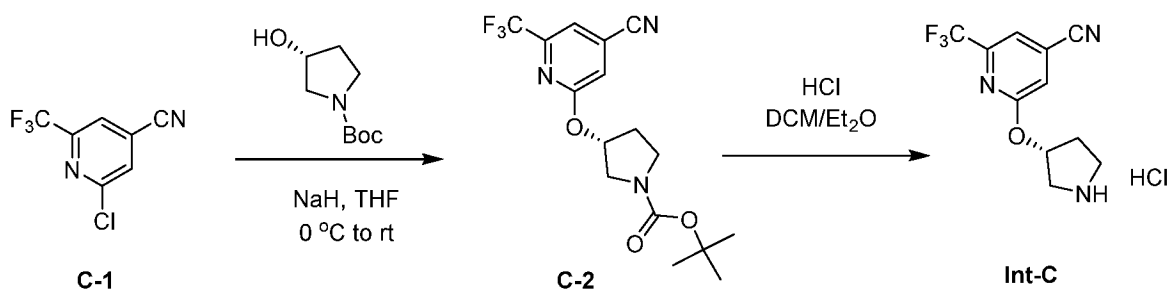
### Синтез Int-B



### **3-(((4-((*tert*-Бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензойная кислота (Int-B)**

[00263] Титульное соединение (**Int-B**) получали по методике, описанной для **Int-A**, используя на Стадии 1 метиловый эфир 3-(гидроксиметил)бензойной кислоты.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.99 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.45 – 7.60 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.15 – 4.22 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); LCMS: 427.0 ( $M^+ + 1$ ).

### Синтез Int-C



### **Стадия 1: (*R*)-*tert*-Бутил 3-(((4-циано-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиридин-1-карбоксилат (C-2)**

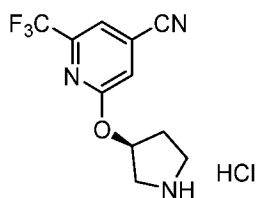
[00264] К раствору (*R*)-1-*N*-бос-3-гидроксипирролидина (250 мг, 1.34 ммоль) в THF (4 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли NaH (64 мг 60% дисперсии в минеральном масле,

1.60 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 мин. Добавляли раствор 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотинитрила **C-1** (276 мг, 1.34 ммоль) в THF (3 мл) и смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 6 ч. Смесь упаривали под уменьшенным давлением и остаток распределяли между DCM (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой отделяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, а затем упаривали под уменьшенным давлением. Сырой остаток очищали (силикагель; элюирование 0-30% EtOAc в гексане), получали соединение **C-2** в виде бесцветного масла (317 мг, 66%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.04 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.49 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.20 – 3.45 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.09 (m, 1H); LCMS: 258.0 (M<sup>+</sup>+1 – Boc).

**Стадия 2: (R)-2-(Пирролидин-3-илокси)-6-(трифторметил)изоникотинитрила гидрохлорид (Int-C)**

[00265] К раствору **C-2** (313 мг, 0.876 ммоль) в DCM (3 мл) при перемешивании при RT прибавляли 2M HCl в Et<sub>2</sub>O (3 мл, 6.0 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 18 ч. Смесь упаривали под уменьшенным давлением, получали соединение **Int-C** (229 мг, 89%) в виде твёрдого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.45 (br s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.30 – 3.40 (m, 3H), 2.10 – 2.40 (m, 2H); LCMS: 258.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Синтез Int-D**

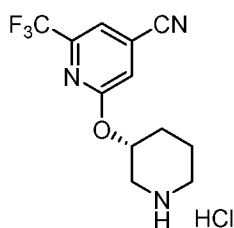


**Int-D**

**(S)-2-(Пирролидин-3-илокси)-6-(трифторметил)изоникотинитрила гидрохлорид (Int-D)**

[00266] Титульное соединение (**Int-D**) получали по методике, описанной для получения **Int-C**, используя (*S*)-1-*N*-вос-3-гидроксипирролидин на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  9.40 (br s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.30 – 3.40 (m, 3H), 2.10 – 2.40 (m, 2H); LCMS: 258.0 ( $\text{M}^+$ +1).

### Синтез Int-E

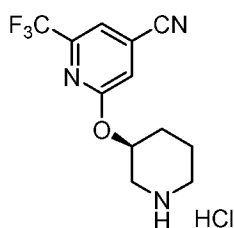


**Int-E**

### **(*R*)-2-(Пиперидин-3-илокси)-6-(трифторметил)изоникотинонитрила гидрохлорид (Int-E)**

[00267] Титульное соединение (**Int-E**) получали по методике, описанной для **Int-C**, применяя на Стадии 1 (*R*)-1-*N*-вос-3-гидроксипиперидин.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  9.28 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 3.20 – 3.50 (m, 2H), 3.00 – 3.10 (m, 2H), 1.80 – 2.00 (m, 3H), 1.70 (m, 1H); LCMS: 272.0 ( $\text{M}^+$ +1).

### Синтез Int-F



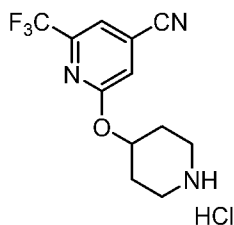
**Int-F**

### **(*S*)-2-(Пиперидин-3-илокси)-6-(трифторметил)изоникотинонитрила гидрохлорид (Int-F)**

[00268] Титульное соединение (**Int-F**) получали по методике, описанной для **Int-C**, применяя на Стадии 1 (*S*)-1-*N*-вос-3-гидроксипиперидин.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$

9.26 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.20 – 3.50 (m, 2H), 3.00 – 3.10 (m, 2H), 1.80 – 2.00 (m, 3H), 1.71 (m, 1H); LCMS: 272.0 ( $M^{+}+1$ ).

### Синтез Int-G

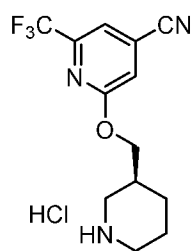


**Int-G**

### **2-(Пиперидин-4-илокси)-6-(трифторметил)изоникотинитрила гидрохлорид (Int-G)**

[00269] Титульное соединение (**Int-G**) получали по методике, описанной для **Int-C**, применяя на Стадии 1 1-вос-4-гидроксипиперидин.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8.89 (br s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 3.05 – 3.30 (m, 4H), 2.10 – 2.25 (m, 2H), 1.85 – 2.00 (m, 2H); LCMS: 272.0 ( $M^{+}+1$ ).

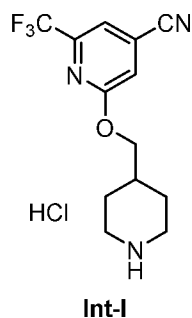
### Синтез Int-H



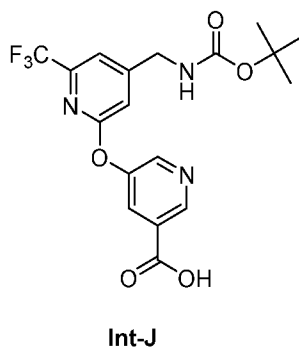
**Int-H**

### **(S)-2-(Пиперидин-3-илметокси)-6-(трифторметил)изоникотинитрила гидрохлорид (Int-H)**

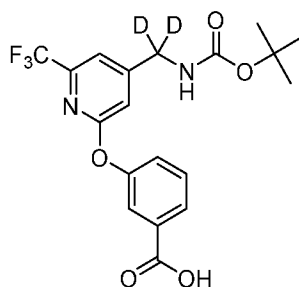
[00270] Титульное соединение (**Int-H**) получали по методике, описанной для **Int-C**, применяя на Стадии 1 (*S*)-*N*-вос-3-пиперидинметанол.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  9.02 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.16 – 4.35 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.65 – 2.80 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.60 – 1.90 (m, 3H), 1.25 – 1.40 (m, 2H); LCMS: 286.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Синтез Int-I****2-(Пиперидин-4-илметокси)-6-(трифторметил)изоникотинонитрила гидрохлорид (Int-I)**

[00271] Титульное соединение (**Int-I**) получали по методике, описанной для **Int-C**, применяя на Стадии 1 1-вос-4-(гидроксиметил)пиперидин.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.96 (br s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.15 – 4.25 (m, 2H), 3.20 – 3.30 (m, 2H), 2.80 – 2.95 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.80 – 1.95 (m, 2H), 1.40 – 1.60 (m, 2H); LCMS: 286.0 ( $\text{M}^++1$ ).

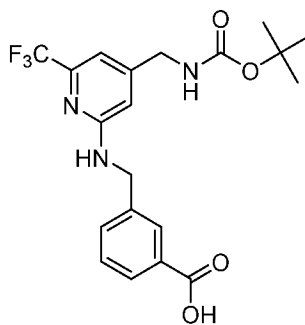
**Синтез Int-J****5-(((4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)никотиновая кислота (Int-J)**

[00272] Титульное соединение (**Int-J**) получали по методике, описанной для **Int-A**, применяя на Стадии 1 метиловый эфир 5-гидроксиникотиновой кислоты.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.92 (m, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.24 – 4.29 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); LCMS: 414.0 ( $\text{M}^++1$ ).

**Синтез Int-K****Int-K**

**3-(((4-((*tert*-Бутоксикарбонил)амино)метил-*d*<sub>2</sub>)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензойная кислота (Int-K)**

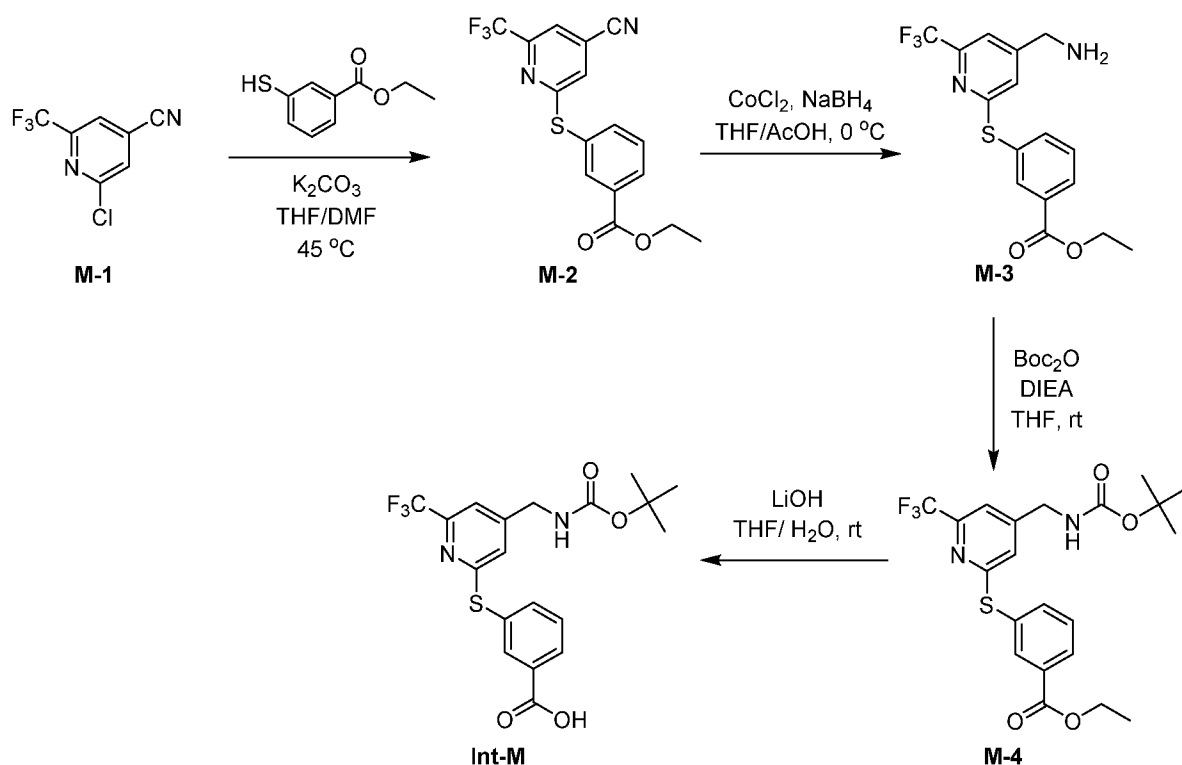
[00273] Титульное соединение (**Int-K**) получали по методике, описанной для **Int-A**, применяя на Стадии 2 NaBD<sub>4</sub>, THF-*d*<sub>8</sub> и MeOH-*d*<sub>4</sub>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13.00 (br s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.55 – 7.60 (m, 2H), 7.43 – 7.52 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 1.36 (s, 9H); LCMS: 415.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Синтез Int-L****Int-L**

**3-(((4-((*tert*-Бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)бензойная кислота (Int-L)**

[00274] Титульное соединение (**Int-L**) получали по методике, описанной для **Int-A**, применяя метил 3-(аминометил)бензоата гидрохлорид на Стадии 1. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.82 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); LCMS: 426.0 (M<sup>+</sup>+1).



**Синтез Int-M****Стадия 1: Этил 3-((4-циано-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)тио)бензоат (M-2)**

[00275] Титульное соединение (**M-2**) (680 мг, 100%) получали из 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотинонитрила (**M-1**) и этил 3-сульфанилбензоата по методике, описанной для **Int-A**, Стадия 1. LCMS: 353.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Стадия 2: Этил 3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)тио)бензоат (M-3)**

[00276] К раствору соединения **M-2** (680 мг, 1.93 ммоль) в THF (10 мл) и уксусной кислоте (6 мл) при перемешивании при 0 °C порциями прибавляли  $CoCl_2$  (626 мг, 4.82 ммоль), а затем  $NaBH_4$  (365 мг, 9.65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 минут, затем нагревали до RT и перемешивали 10 мин. К смеси прибавляли EtOAc (30 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат упаривали, а полученный остаток распределяли между водой и EtOAc и перемешивали в течение 15 мин. Водно-органический слой фильтровали через целит и органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали, а затем упаривали под уменьшенным давлением, получали

соединение **M-3** (565 мг), которое применяли без дополнительной очистки. LCMS: 357.0 ( $M^+ + 1$ ).

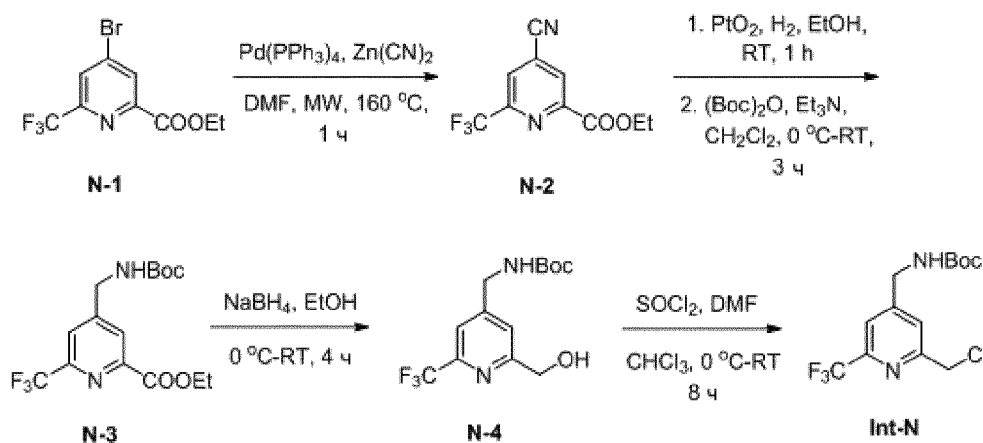
**Стадия 3: Этил 3-((4-(((*tert*-бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)тио)бензоат (**M-4**)**

[00277] Титульное соединение (**M-4**) (410 мг, 57%) получали из соединения **M-1** по методике, описанной для получения **Int-A**, Стадия 3. LCMS: 457.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Стадия 4: 3-((4-(((*tert*-Бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)тио)бензойная кислота (**Int-M**)**

[00278] Титульное соединение (**Int-M**) (340 мг, 88%) получали из соединения **M-4** по методике, описанной для получения **Int-A**, Стадия 4.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.00 – 8.10 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 4.09 – 4.18 (m, 2H), 1.30 (s, 9H); LCMS: 429.0 ( $M^+ + 1$ ).

### Синтез Int-N



**Стадия 1: Этил 4-циано-6-(трифторметил)пиколинат (**N-2**)**

[00279] К раствору этил 4-бром-6-(трифторметил)пиколината **N-1** (1 г, 3.35 ммоль) в DMF (10 мл) при перемешивании при RT прибавляли  $\text{Zn(CN)}_2$  (589 мг, 5.03 ммоль), а затем  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (387 мг, 0.33 ммоль). Смесь дегазировали, продувая аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь помещали в микроволновой синтезатор Biotage и перемешивали при  $160^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Охлаждали до RT, добавляли (30 мл) и экстрагировали посредством

EtOAc (2 x 50 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (25 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Остаток очищали (силикагель; элюирование 4% EtOAc в гексане), получали соединение **N-2** (400 мг, 49%) в виде твёрдого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.51 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.54 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**Стадия 2: Этил 4-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиколинат (N-3)**

[00280] К раствору соединения **N-2** (250 мг, 1.02 ммоль) в этаноле (10 мл) при перемешивании при RT прибавляли PtO<sub>2</sub> (25 мг). Реакционную смесь перемешивали при RT в присутствии водорода (1 атмосфера) в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и целит промывали этанолом (10 мл). Объединённые фильтраты упаривали под уменьшенным давлением, получая заданный амин.

[00281] Амин растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл), охлаждали до 0 °C и к этому раствору прибавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (0.35 мл, 1.54 ммоль), а затем TEA (0.43 мл, 3.07 ммоль). Реакционную смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 3 ч. К смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 30 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Остаток очищали (силикагель; элюирование: 15% EtOAc в гексане), получали соединение **N-3** (180 мг, 50%) в виде бледно-жёлтого масла. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.46 – 4.54 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); LCMS: 349.1 (M<sup>+</sup>+1).

**Стадия 3: *трет*-Бутил ((2-(гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (N-4)**

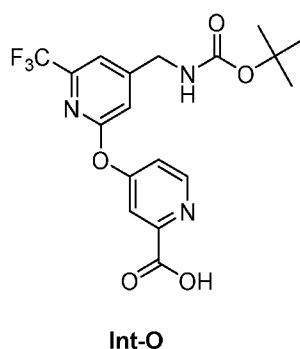
[00282] К раствору соединения **N-3** (180 мг, 0.52 ммоль) в этаноле (10 мл) при перемешивании при 0 °C в инертной атмосфере (в атмосфере инертного газа) порциями прибавляли NaBH<sub>4</sub> (79 мг, 2.07 ммоль). Реакционную смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 4 ч. Реакцию гасили, добавляя насыщенный водн. раствор NH<sub>4</sub>Cl (15 мл), и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (15 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали под

уменьшенным давлением. Остаток очищали (силикагель; элюирование 30% раствором EtOAc в гексане), получали соединение **N-4** (100 мг, 63%) в виде бесцветного вязкого сиропа.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.82 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.41 (br d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.19 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 1.47 (s, 9H); LCMS: 306.9 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Стадия 4: *трет*-Бутил ((2-(хлорметил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (Int-N)**

[00283] К раствору *трет*-бутил ((2-(гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамата **N-4** (60 мг, 0.2 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (5 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли тионилхлорид (0.02 мл, 0.29 ммоль), а затем, по каплям, DMF (кат.). Реакционную смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 8 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл), подщелачивали насыщенным водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  до pH ~8 и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (7 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением, получали **Int-N** (45 мг) в виде бледно-жёлтого масла, которое использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.63 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.09 (br s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.42 (br d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 1.48 (br s, 9H); LCMS: 325.2 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

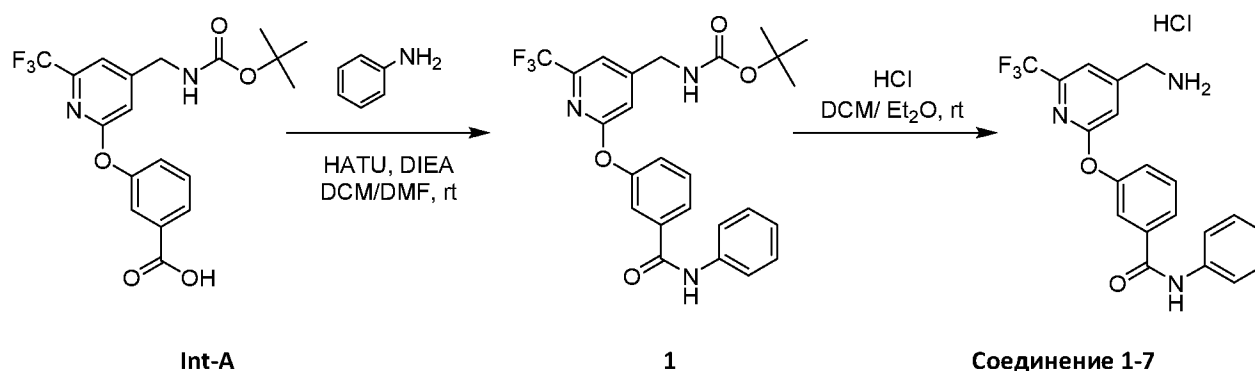
**Синтез Int-O**



**4-(((4-(((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиколиновая кислота (Int-O)**

[00284] Титульное соединение (**Int-O**) получали по методике, описанной для получения **Int-A**, используя метиловый эфир 4-гидрокси-пиридин-2-карбоновой кислоты на Стадии 1. LCMS: 414.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 1: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифтор)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фенилбензамида гидрохлорид (Соединение 1-7)**



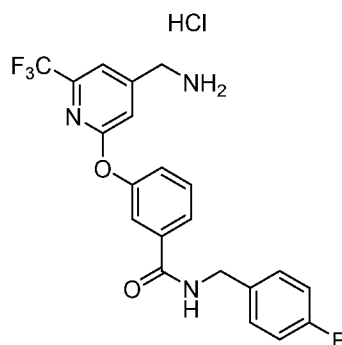
**Стадия 1: *tert*-Бутил ((2-(3-(фенилоксикарбамоил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (1)**

[00285] К раствору **Int-A** (750 мг, 1.82 ммоль) в смеси DCM/DMF (3:1, 12 мл) при перемешивании прибавляли HATU (1.04 г, 2.74 ммоль) и смесь перемешивали при RT в течение 20 мин. Добавляли анилин (219 мг, 2.35 ммоль) и DIEA (702 мг, 5.44 ммоль) и перемешивали при RT в течение 18 ч. DCM упаривали под уменьшенным давлением и оставшуюся реакционную смесь распределяли между водой (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, а затем упаривали под уменьшенным давлением. Сырой остаток очищали (силикагель; элюирование 0-60% EtOAc в гексане), получали соединение **1** (630 мг, 71%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.27 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.72 – 7.77 (m, 2H), 7.57 – 7.64 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 – 7.36 (m, 2H), 7.06 – 7.13 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 1.35 (s, 9H); LCMS: 510.0 ( $M^{+}+\text{Na}$ ) и 432.0 ( $\text{MH}^{+} - \text{C}_4\text{H}_8$ ).

**Стадия 2: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фенилбензамида гидрохлорид (Соединение 1-7)**

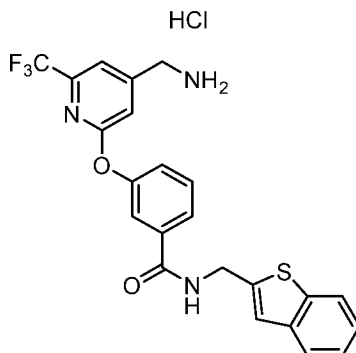
[00286] К смеси амида **1** (630 мг, 1.29 ммоль) в DCM (27 мл) при перемешивании при RT добавляли 2 М HCl в Et<sub>2</sub>O (9.69 мл, 19.38 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество 2 М HCl в Et<sub>2</sub>O (9 мл, 18.0 ммоль) и смесь перемешивали ещё в течение 2 ч. Смесь упаривали под уменьшенным давлением, получали титульное соединение **1-7** (375 мг, 69%) в виде твёрдого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.35 (s, 1H), 8.56 (br s, 3H), 7.84 – 7.90 (m, 2H), 7.74 – 7.79 (m, 3H), 7.65 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.31 – 7.38 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 4.23 (m, 2H); LCMS: 388.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Пример 2: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(4-фторбензил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-9)**



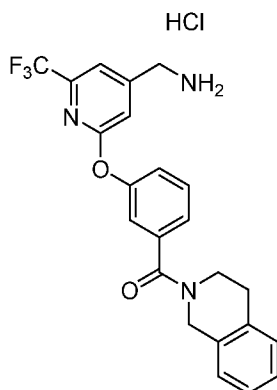
[00287] Титульное соединение (**1-9**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 4- фторбензиламин на Стадии 1. LCMS: 420.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Пример 3: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(бензо[*b*]тиофен-2-илметил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-10)**



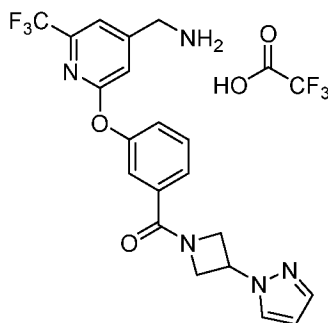
[00288] Титульное соединение (**1-10**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 1-бензотиофен-2-илметиламин на Стадии 1. LCMS: 458.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 4: (3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-11)**



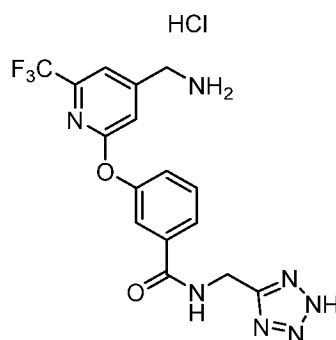
[00289] Титульное соединение (**1-11**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин на Стадии 1. LCMS: 428.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 5: (3-(1H-Пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)метанона трифторацетат (Соединение 1-12)**



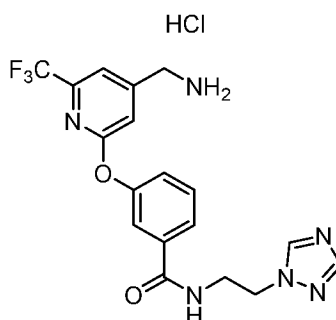
[00290] Титульное соединение (**1-12**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол на Стадии 1. Соединение **1-12** очищали препаративной HPLC (колонка Waters XTerra® Prep MS C-18 OBD 5 мкМ 50 x100мм; элюирование 10-90% раствором ACN/H<sub>2</sub>O, содержащим 0.1% TFA, в течение 20 мин). LCMS: 418.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 6: *N*-((2*H*-Тетразол-5-ил)метил)-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-13)**



[00291] Титульное соединение (**1-13**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя (2*H*-тетразол-5-илметил)амин гидрохлорид на Стадии 1. LCMS: 394.0 ( $M^+ + 1$ ).

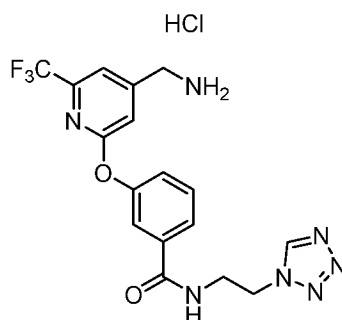
**Пример 7: *N*-(2-(1*H*-1,2,4-Триазол-1-ил)этил)-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-14)**



[00292] Титульное соединение (**1-14**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанамин на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.65 – 8.80 (m, 5H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.51 – 7.60 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.62 – 3.66 (m, 2H); LCMS: 407.0 ( $M^+ + 1$ ).

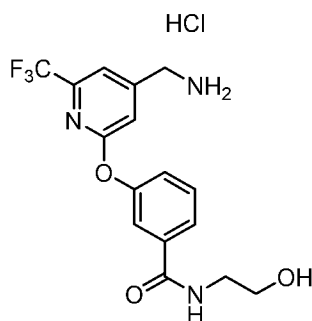
**Пример 8: *N*-(2-(1*H*-Тетразол-1-ил)этил)-3-((4-(аминоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-15)**





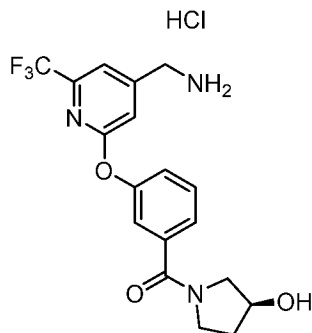
[00293] Титульное соединение (**1-15**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 2-(1*H*-1,2,3,4-тетразол-1-ил)енамин на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.39 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.55 (br s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.54 – 7.57 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 4.60 – 4.64 (m, 2H), 4.20 – 4.24 (m, 2H), 3.67 – 3.71 (m, 2H); LCMS: 408.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 9: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(2-гидроксиэтил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-16)**



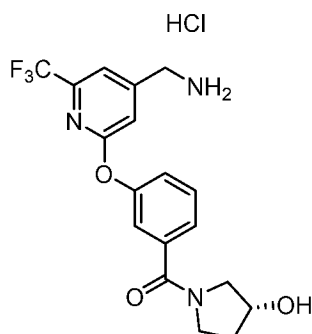
[00294] Титульное соединение (**1-16**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 2-аминоэтанол на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.50 – 8.60 (br m, 4H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.19 – 4.23 (m, 2H), 3.47 – 3.51 (m, 2H), 3.29 – 3.33 (m, 2H); LCMS: 356.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 10: (*S*)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-17)**



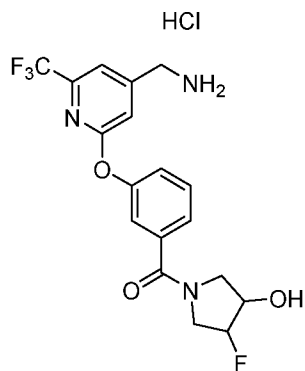
[00295] Титульное соединение (**1-17**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя (*S*)-3-пирролидинола гидрохлорид на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.60 (br s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.49 – 7.52 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.25 – 7.33 (m, 2H), 4.18 – 4.31 (m, 3H), 3.20 – 3.60 (m, 5H), 1.70 – 2.00 (m, 2H); LCMS: 382.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 11: (*R*)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-18)**



[00296] Титульное соединение (**1-18**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя (*R*)-3-пирролидинола гидрохлорид на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.63 (br s, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.49 – 7.56 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.27 – 7.34 (m, 2H), 4.15 – 4.25 (m, 3H), 3.18 – 3.58 (m, 5H), 1.70 – 1.95 (m, 2H); LCMS: 382.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

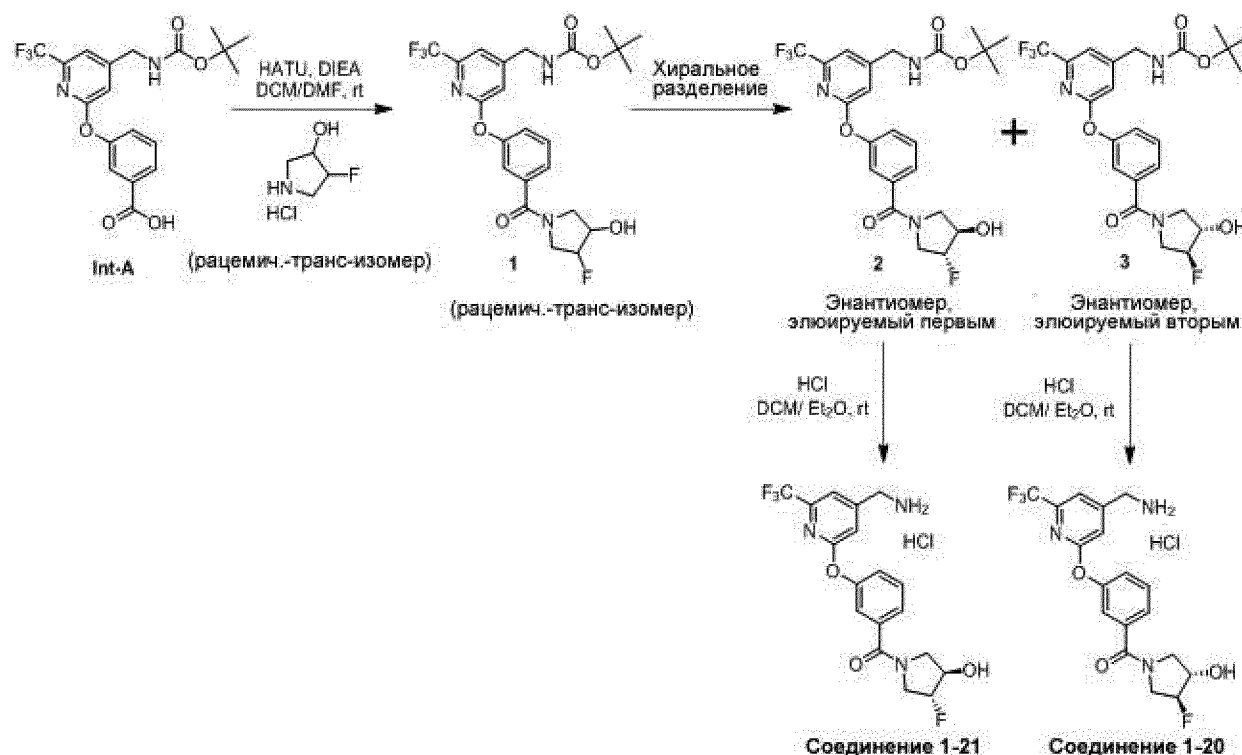
**Пример 12: Рацемический транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-19)**



**Рацемический транс-изомер**

[00297] Титульное соединение (**1-19**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя рацемический транс-4-фтор-3-гидроксипирролидина гидрохлорид на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.62 (br s, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.51 – 7.57 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.30 – 7.40 (m, 2H), 5.62 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.12 – 4.30 (br m, 3H), 3.45 – 3.92 (m, 4H); LCMS: 400.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 13: (*S,S*)-транс-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-20)**



**Стадия 1: Рацемический транс-трет-бутил ((2-(3-(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-карбонил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (1)**

[00298] Реакцию проводили параллельно в двух отдельных реакционных сосудах с одинаковой загрузкой следующим образом: К раствору **Int-A** (750 мг, 1.82 ммоль) в смеси DCM/DMF (3:1, 11 мл) при перемешивании добавляли HATU (1.0 г, 2.63 ммоль) и смесь перемешивали при RT в течение 20 мин. Добавляли рацемический транс-4-фтор-3-гидроксипирролидина гидрохлорид (304 мг, 2.14 ммоль) и DIEA (938 мг, 7.27 ммоль) и смесь перемешивали при RT в течение 2.5 ч. На этой стадии обе реакционные смеси объединяли и DCM упаривали под уменьшенным давлением. Оставшуюся реакционную смесь распределяли между водой (200 мл) и EtOAc (200 мл). Органический слой отделяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, а затем упаривали под уменьшенным давлением. Сырой остаток очищали (силикагель; элюирование 10-100% EtOAc в гексане), получали соединение **1** (1.58 г, 87%) в виде твёрдого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.60 (m, 1H), 7.47 – 7.56 (m, 2H), 7.36 – 7.44 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.14 (s, 1H),

5.56 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.10 – 4.30 (m, 3H), 3.45 – 3.90 (m, 4H), 1.38 (s, 9H); LCMS: 522.0 ( $M^+ + Na$ ).

**Стадия 2:** *(R,R)-транс-трет-бутил ((2-(3-(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-карбонил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (2) и (S,S)- транс-трет-бутил ((2-(3-(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-карбонил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (3)*

Как соединение **2** (102 мг), так и соединение **3** (88 мг) получали из соединения **1** (300 мг, 0.60 ммоль) разделением хиральной HPLC (колонка Chiral Pak ADH, 250 x 20 мм, 5 мкм, изократическое элюирование смесью 10% MeOH:изопропанол (1:1) и 90% гексана (содержащей 0.1% DEA), скорость потока 18 мл/мин), при этом соединение **2** элюировали первым, а соединение **3** элюировали вторым.

[00299] Соединение **2**:  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.59 (m, 1H), 7.47 – 7.56 (m, 2H), 7.35 – 7.45 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.25 – 4.30 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.45 – 3.90 (m, 4H), 1.39 (s, 9H); LCMS: 500.0 ( $M^+ + 1$ ). Анализ хиральной HPLC (ВЭЖХ):  $R_t$  = 11.84 мин (колонка Chiral Pak ADH, 250 x 4.6 мм, 5 мкм, изократическое элюирование, элюент 10% MeOH:EtOH (1:1) и 90% гексана (содержащей 0.1% DEA) в течение 25 мин; скорость потока 1.0 мл/мин).

[00300] Соединение **3**:  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.59 (m, 1H), 7.47 – 7.56 (m, 2H), 7.35 – 7.45 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.25 – 4.30 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.45 – 3.90 (m, 4H), 1.39 (s, 9H); LCMS: 500.0 ( $M^+ + 1$ ). Анализ хиральной HPLC:  $R_t$  = 14.71 мин (колонка Chiral Pak ADH, 250 x 4.6 мм, 5 мкм, изократическое элюирование, элюент 10% MeOH:EtOH (1:1) и 90% гексана (содержащей 0.1% DEA) в течение 25 мин; скорость потока 1.0 мл/мин).

**Стадия 3:** *(S,S)-транс-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-20)*

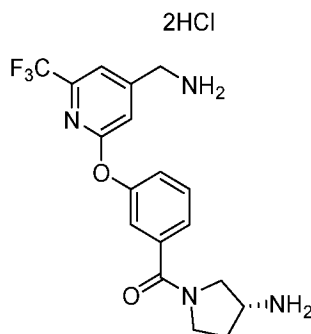
[00301] Титульное соединение (**1-20**) (77 мг, 100%) получали из соединения **3** (88 мг, 0.176 ммоль) по методике, описанной в Примере 1, Стадия 2.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$

8.61 (br s, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.51 – 7.57 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.28 – 7.37 (m, 2H), 5.57 (br m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.12 – 4.30 (br m, 3H), 3.30 – 3.92 (m, 4H); LCMS: 400.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 14: (*R,R*)-транс-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-21)**

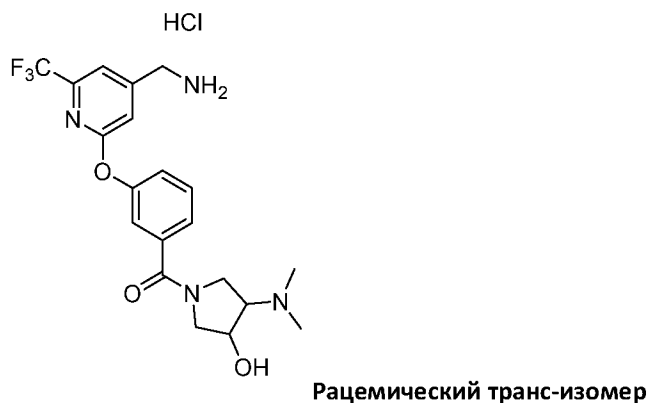
[00302] Титульное соединение (**1-21**) (89 мг, 100%) получали из соединения **2** (102 мг, 0.204 ммоль) (из Примера 13, Стадия 2) по методике, описанной в Примере 1, Стадия 2.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.61 (br s, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.51 – 7.57 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.28 – 7.37 (m, 2H), 5.62 (br m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.12 – 4.30 (br m, 3H), 3.30 – 3.92 (m, 4H); LCMS: 400.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 15: (*R*)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-аминопирролидин-1-ил)метанона дигидрохлорид (Соединение 1-22)**



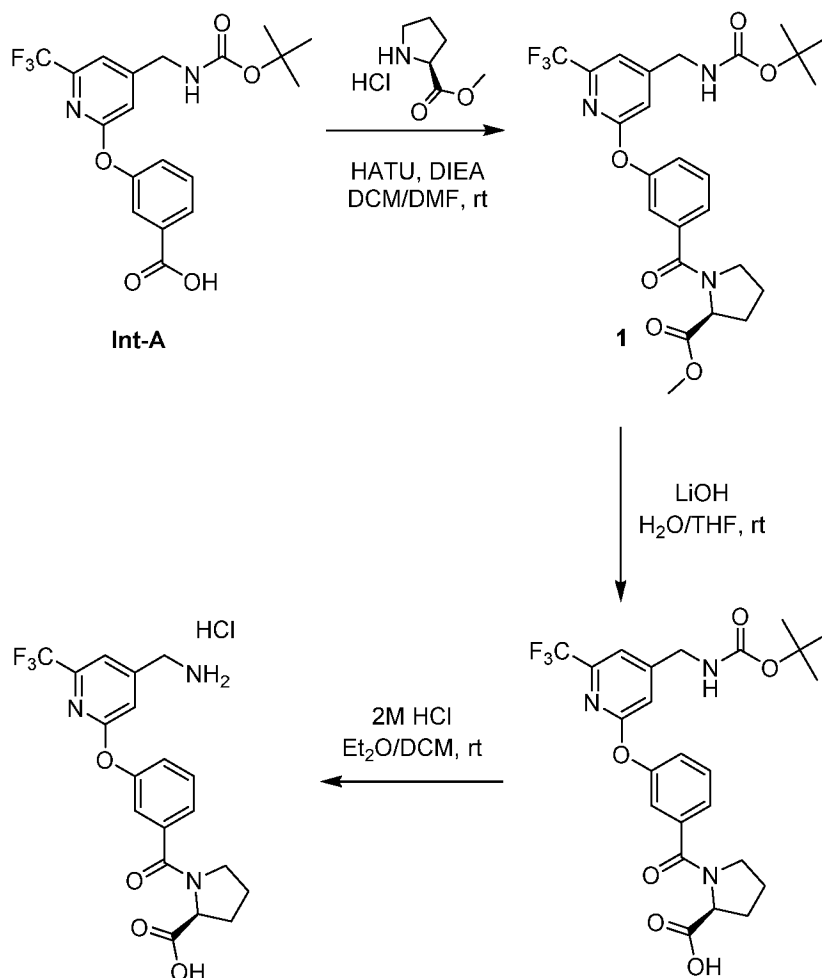
[00303] Титульное соединение (**1-22**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя (*R*)-трет-бутил пирролидин-3-илкарбамат на Стадии 1. LCMS: 381.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 16: Рацемический транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(-3-(диметиламино)-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-23)**



[00304] Титульное соединение (**1-23**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя рацемический транс-4-(диметиламино)-3-пирролидинол на Стадии 1. LCMS: 425.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 17: (S)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)пирролидин-2-карбоновой кислоты гидрохлорид (C 1-24)**



## Соединение 1-24

2

**Стадия 1: (S)-Метил 1-(3-((4-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)пирролидин-2-карбоксилат (1)**

[00305] Титульное соединение (1) (117 мг, 92%) получали из **Int-A** и (S)-метил пирролидин-2-карбоксилата гидрохлорида по методике, описанной в Примере 1, Стадия 1. LCMS: 546.0 ( $M^+Na$ ).

**Стадия 2: (S)-1-(3-((4-(((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)пирролидин-2-карбоновая кислота (2)**

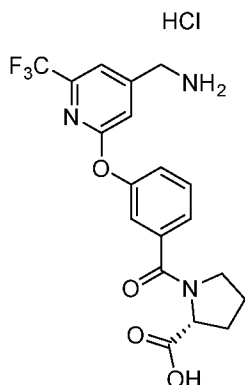
[00306] К раствору сложного эфира **1** (117 мг, 0.223 ммоль) в смеси THF (1.5 мл) и воды (0.75 мл) при перемешивании при RT добавляли 4М водн. раствор LiOH (1.1 мл, 4.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. THF удаляли в вакууме и оставшуюся смесь разбавляли водой и подкисляли до pH 3-4 нас. водн. раствором лимонной кислоты. Осадок отфильтровывали и сушили в высоком вакууме, получали соединение **2** (87 мг, 77%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.47 – 7.64 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.13 – 7.25 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.20 – 4.25 (m, 2H), 3.45 – 3.53 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.75 – 1.90 (m, 3H), 1.25 – 1.37 (br m, 9H); LCMS: 532.0 ( $M^+Na$ ).

**Стадия 3: (S)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)пирролидин-2-карбоновой кислоты гидрохлорид (Соединение 1-24)**

[00307] Титульное соединение (**1-24**) (31 мг, 41%) получали из кислоты **2** по методике, описанной в Примере 1, Стадия 2. LCMS: 410.0 ( $M^++1$ ).

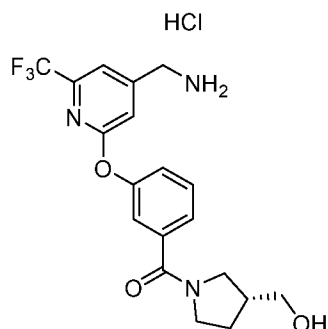
**Пример 18: (R)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)пирролидин-2-карбоновой кислоты гидрохлорид (Соединение 1-25)**





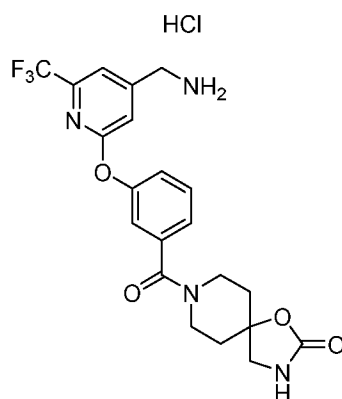
[00308] Титульное соединение (**1-25**) получали по методике, описанной в Примере 17, используя (*R*)-метил пирролидин-2-карбоксилата гидрохлорид на Стадии 1. LCMS: 410.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 19: (*R*)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-26)**



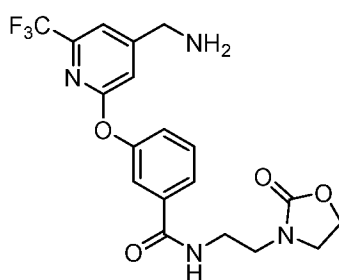
[00309] Титульное соединение (**1-26**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя (*R*)-пирролидин-3-илметанола гидрохлорид на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.60 (br s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.48 – 7.55 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.25 – 7.34 (m, 2H), 4.19 – 4.24 (m, 2H), 3.17 – 3.60 (m, 6H), 2.28 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.61 (m, 1H); LCMS: 396.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 20: 8-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)-1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-она гидрохлорид (Соединение 1-27)**



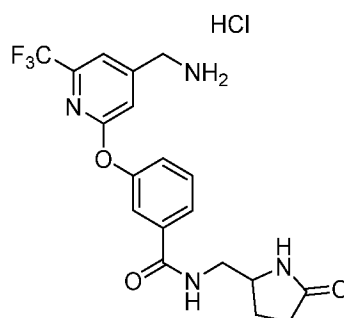
[00310] Титульное соединение (1-27) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-она гидрохлорид на Стадии 1. LCMS: 451.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 21: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(2-(2-оксооксазолидин-3-ил)этил)бензамид (Соединение 1-28)**



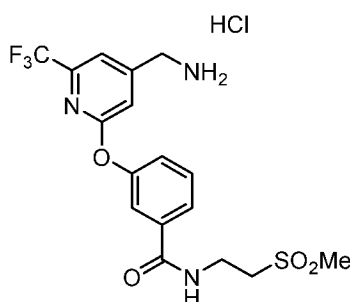
[00311] Титульное соединение (1-28) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 3-(2-аминоэтил)-1,3-оксазолидин-2-она гидрохлорид на Стадии 1. LCMS: 425.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 22: Рацемический-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-((5-оксопирролидин-2-ил)метил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-29)**



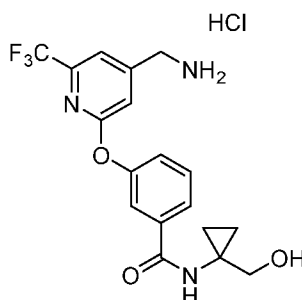
[00312] Титульное соединение (1-29) получали по методике, описанной в Примере 1, используя рацемический 5-(аминометил)-2-пирролидон на Стадии 1. LCMS: 409.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 23: 3-((4-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(2-(метилсульфонил)этил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-30)**



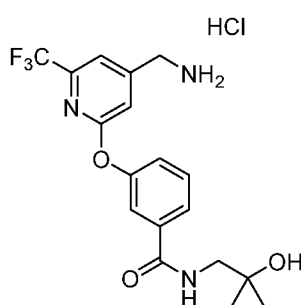
[00313] Титульное соединение (1-30) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 2-(метилсульфонил)этанамина гидрохлорид на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.87 (m, 1H), 8.64 (br s, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.51 – 7.64 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.60 – 3.64 (m, 2H), 3.33 – 3.37 (m, 2H), 3.01 (s, 3H); LCMS: 418.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 24: 3-((4-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-31)**



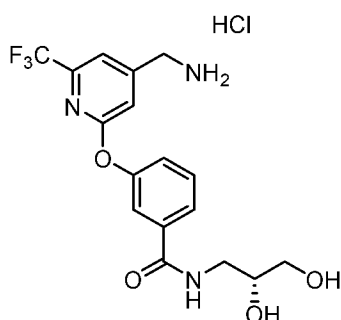
[00314] Титульное соединение (**1-31**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя (1-аминоциклопропил)метанол на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.74 (s, 1H), 8.59 (br s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.47 – 7.55 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.47 – 3.51 (m, 2H), 0.65 – 0.78 (m, 4H); LCMS: 382.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 25: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-32)**



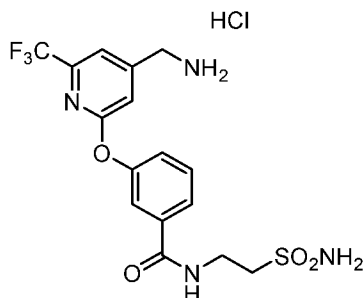
[00315] Титульное соединение (**1-32**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 1-амино-2-метилпропан-2-ол на Стадии 1. LCMS: 384.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 26: (R)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(2,3-дигидроксипропил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-33)**



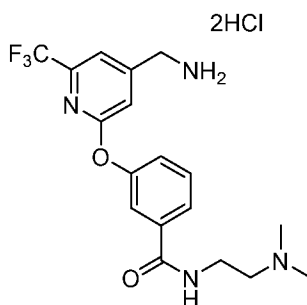
[00316] Титульное соединение (**1-33**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя (R)-3-амино-1,2-пропандиол на Стадии 1. LCMS: 386.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 27: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(2-сульфамоилэтил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-34)**



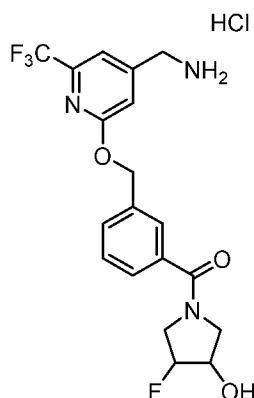
[00317] Титульное соединение (**1-34**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 2-аминоэтан-1-сульфонамид на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.76 (m, 1H), 8.54 (br s, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.19 – 4.23 (m, 2H), 3.59 – 3.63 (m, 2H), 3.20 – 3.24 (m, 2H); LCMS: 419.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 28:** 3-(((4-(Аминоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(2-(диметиламино)этил)бензамида дигидрохлорид (Соединение 1-35)



[00318] Титульное соединение (**1-35**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 2-(диметиламино)этиламин на Стадии 1. LCMS: 383.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

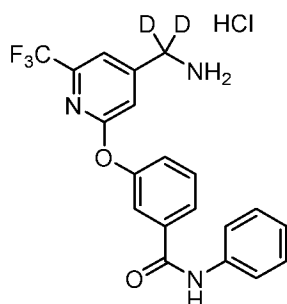
**Пример 29:** Рацемический транс-(3-(((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-36)



Рацемический транс-изомер

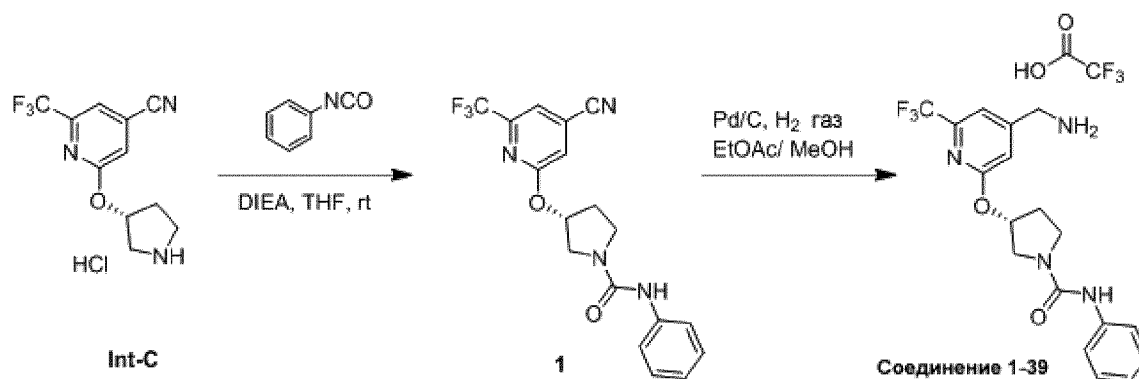
[00319] Титульное соединение (**1-36**) получали по методике, описанной для Примера 1, используя **Int-B** и рацемический транс-4-фтор-3-гидроксипирролидина гидрохлорид на Стадии 1. LCMS: 414.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 30: 3-((4-(Аминометил- $d_2$ )-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фенилбензамида гидрохлорид (Соединение 1-8)**



[00320] Титульное соединение (**1-8**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя **Int-K** на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.33 (s, 1H), 8.51 (br s, 3H), 7.84 – 7.91 (m, 2H), 7.72 – 7.79 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.31 – 7.38 (m, 2H), 7.09 (m, 1H); LCMS: 390.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 31: (R)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-фенилпирролидин-1-карбоксамида трифторацетат (Соединение 1-39)**



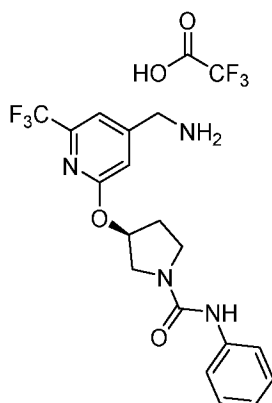
**Стадия 1: (R)-3-((4-Циано-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-фенилпирролидин-1-карбоксамид (1)**

[00321] К раствору **Int-C** (225 мг, 0.766 ммоль) и DIEA (248 мг, 1.92 ммоль) в THF (4 мл) при перемешивании при RT прибавляли фенилизоцианат (137 мг, 1.15 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 3.5 ч. Смесь упаривали под уменьшенным давлением и остаток очищали (силикагель; элюент 0-25% EtOAc в DCM), получали соединение **1** (288 мг, 100%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 – 7.51 (m, 2H), 7.16 – 7.25 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.57 – 3.68 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 2.10 – 2.40 (m, 2H); LCMS: 377.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Стадия 2: (R)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-фенилпирролидин-1-карбоксамида трифторацетат (Соединение 1-39)**

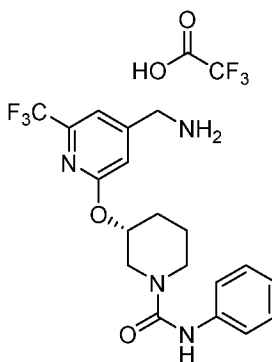
[00322] Смесь карбоксиамида **1** (288 мг, 0.765 ммоль), 10 вес. % Pd на угле (0.076 ммоль) и EtOAc: MeOH (1:1, 6 мл) перемешивали при RT в атмосфере газообразного H<sub>2</sub> (1 атм.). Через 3 ч смесь фильтровали через целит и фильтрат упаривали под уменьшенным давлением. Остаток очищали препаративной HPLC (колонка Waters XTerra® Prep MS C-18 OBD 5 мкм 50 x100 мм; элюирование смесью 10-90% ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0.1% TFA, в течение 20 мин), получали соединение **1-39** (265 мг, 70%) в виде твёрдого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.33 (br s, 3H), 8.24 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 – 7.51 (m, 2H), 7.17 – 7.25 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.10 – 4.22 (m, 2H), 3.41 – 3.78 (m, 4H), 2.10 – 2.40 (m, 2H); LCMS: 381.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Пример 32: (S)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-фенилпирролидин-1-карбоксамида трифторацетат (Соединение 1-40)**



[00323] Титульное соединение (1-40) получали по методике, описанной в Примере 31, используя **Int-D** на Стадии 1. LCMS: 381.0 ( $M^{+}+1$ ).

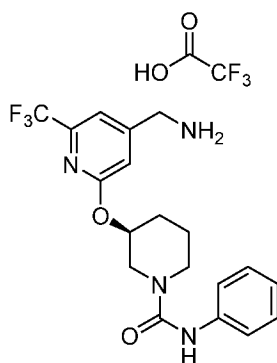
**Пример 33: (R)-3-((4-(Аминоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-фенилпиперидин-1-карбоксамида трифторацетат (Соединение 1-43)**



[00324] Титульное соединение (1-43) получали по методике, описанной в Примере 31, используя **Int-E** на Стадии 1. LCMS: 395.0 ( $M^{+}+1$ ).

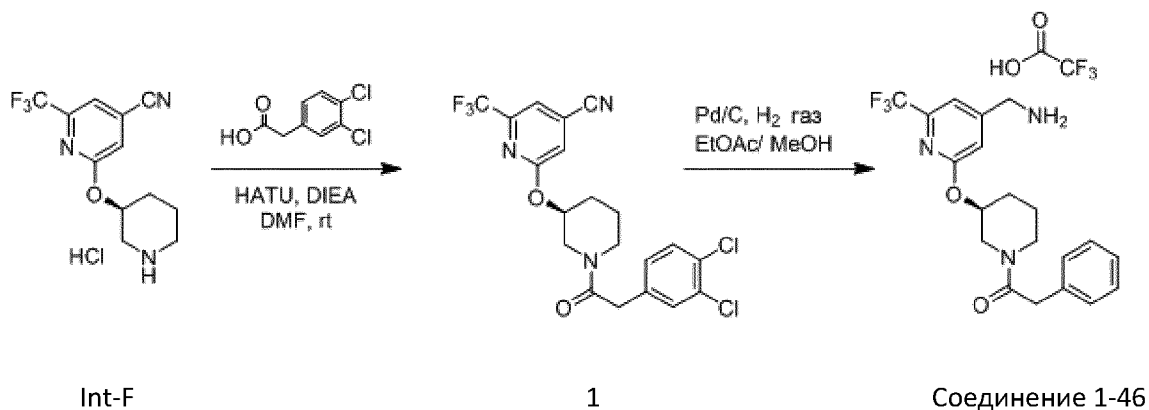
**Пример 34: (S)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-фенилпиперидин-1-карбоксамида трифторацетат (Соединение 1-44)**





[00325] Титульное соединение (**1-44**) получали по методике, описанной в Примере 31, используя **Int-F** на Стадии 1. LCMS: 395.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 35: (S)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-фенилэтанона трифторацетат (Соединение 1-46)**



**Стадия 1: (S)-2-((1-(2-(3,4-Дихлофенил)ацетил)пиперидин-3-ил)окси)-6-(трифторметил)изоникотинитрил (1)**

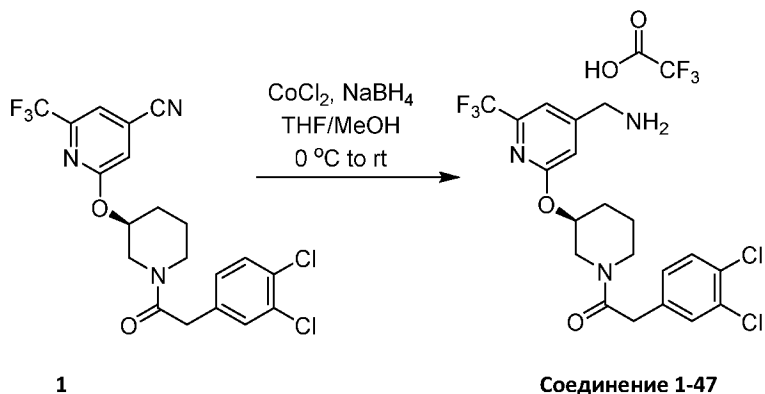
[00326] Раствор 3,4-дихлорфенилуксусной кислоты (150 мг, 0.731 ммоль) и HATU (370 мг, 0.974 ммоль) в DMF (3 mL) перемешивали при RT в течение 20 мин. Добавляли **Int-F** (150 мг, 0.487 ммоль) и DIEA (252 мг, 1.95 ммоль) и перемешивали при RT в течение 18 ч. Добавляли воду (50 мл), рассол (20 мл) и водн. раствор 2М HCl (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4 x 10 мл). Объединённые органические вытяжки сушили ( $MgSO_4$ ), фильтровали, а затем упаривали под уменьшенным давлением. Сырой остаток очищали (силикагель; элюирование 0-50% EtOAc в гексане), получая соединение **1**

(180 мг, 81%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.37 – 7.60 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.30 – 4.00 (m, 6H), 1.96 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.51 (m, 1H); LCMS: 458.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Стадия 2: (*S*)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-фенилэтанона трифторацетат (Соединение 1-46)**

[00327] Титульное соединение (**1-46**) (68 мг, 34%) получали из (*S*)-2-((1-(2-(3,4-дихлорфенил)ацетил)пиперидин-3-ил)окси)-6-(трифторметил)изоникотинитрила **1** по методике, описанной в Примере 31, Стадия 2.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.33 (br s, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.07 – 7.37 (m, 6H), 5.03 (m, 1H), 4.10 – 4.22 (m, 2H), 3.30 – 4.00 (br m, 6H), 1.30 – 2.00 (br m, 4H); LCMS: 394.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

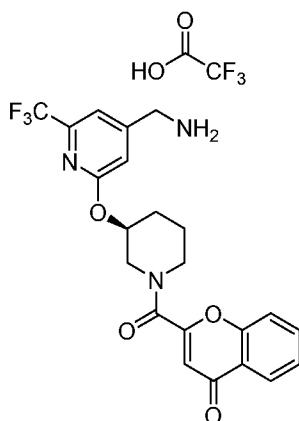
**Пример 36: (*S*)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-дихлорфенил)этанона триацетат (Соединение 1-47)**



[00328] К раствору (*S*)-2-((1-(2-(3,4-дихлорфенил)ацетил)пиперидин-3-ил)окси)-6-(трифторметил)изоникотинитрила **1** (75 мг, 0.164 ммоль) (из Примера 35, Стадия 1) в  $\text{MeOH/THF}$  (1:1, 2 мл) при перемешивании при 0 °C добавляли  $\text{CoCl}_2$  (43 мг, 0.333 ммоль) и  $\text{NaBH}_4$  (62 мг, 1.64 ммоль). Смесь нагревали до RT и перемешивали ещё в течение 4 ч. Смесь частично упаривали, затем добавляли  $\text{EtOAc}$  (40 мл), фильтровали через целит. Целит промывали  $\text{EtOAc}$  (30 мл) и объединённые фильтраты промывали водой (2 x 100 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали, а затем упаривали под уменьшенным давлением. Остаток очищали препаративной HPLC (колонка Waters XTerra® Prep MS C-18 OBD 5 мкм 50 x 100 мм; элюент: смесь 10-90%  $\text{ACN/H}_2\text{O}$ , содержащая 0.1% TFA, в течение 20 мин), получали

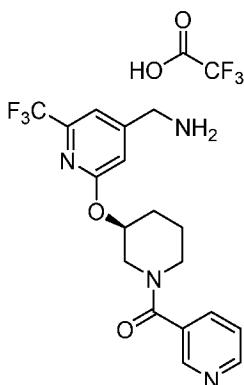
соединение **1-47** (36 мг, 38%) в виде жёлтого масла.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.35 (br s, 3H), 7.37 – 7.60 (m, 3H), 7.10 – 7.20 (m, 2H), 5.03 (m, 1H), 4.10 – 4.20 (m, 2H), 3.50 – 4.00 (m, 5H), 3.40 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.52 (m, 1H); LCMS: 462.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 37: (S)-2-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-4H-хромен-4-она трифторацетат (Соединение 1-48)**



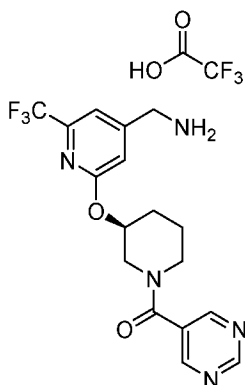
[00329] Титульное соединение (**1-48**) получали по методике, описанной в Примере 35, используя 4-оксо-4H-хромен-2-карбоновую кислоту на Стадии 1. LCMS: 448.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 38: (S)-2-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)(пиридин-3-ил)метанона трифторацетат (Соединение 1-49)**



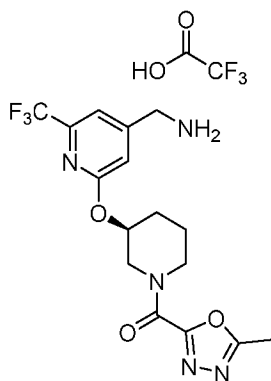
[00330] Титульное соединение (**1-49**) получали по методике, описанной в Примере 35, используя никотиновую кислоту на Стадии 1. LCMS: 381.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 39: (S)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)(пиримидин-5-ил)метанона трифторацетат (Соединение 1-50)**



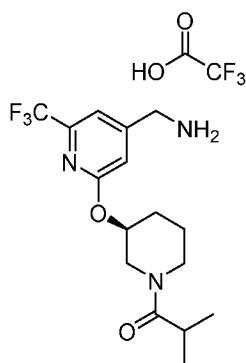
[00331] Титульное соединение (1-50) получали по методике, описанной в Примере 35, используя пиримидин -5-карбоновую кислоту на Стадии 1. LCMS: 382.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 40: (S)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанона трифторацетат (Соединение 1-51)**



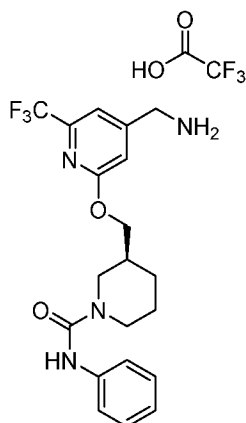
[00332] Титульное соединение (1-51) получали по методике, описанной в Примере 35, используя 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоновую кислоту на Стадии 1. LCMS: 386.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 41: (S)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-она трифторацетат (Соединение 1-52)**



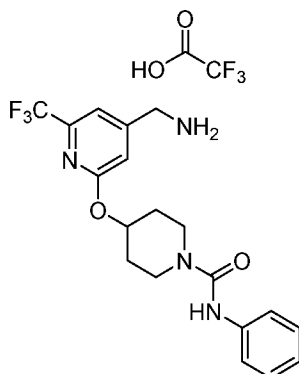
[00333] Титульное соединение (**1-52**) получали по методике, описанной в Примере 35, используя изомасляную кислоту на стадии 1. LCMS: 346.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 42: (S)-3-(((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)-N-фенилпиперидин-1-карбоксамида трифторацетат (Соединение 1-45)**



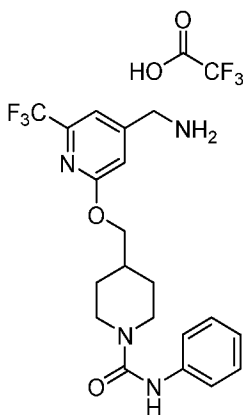
[00334] Титульное соединение (**1-45**) получали по методике, описанной в Примере 31, используя **Int-H** на Стадии 1. LCMS: 409.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 43: 4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-фенилпиперидин-1-карбоксамида трифторацетат (Соединение 1-41)**



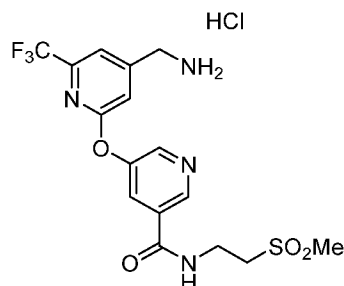
[00335] Титульное соединение (1-41) получали по методике, описанной в Примере 31, используя **Int-G** на Стадии 1. LCMS: 395.0 ( $M^++1$ ).

**Пример 44: 4-(((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)-N-фенилпиперидин-1-карбоксамида трифторацетат (Соединение 1-42)**



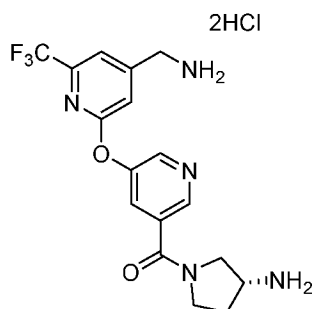
[00336] Титульное соединение (1-42) получали по методике, описанной в Примере 31, используя **Int-I** на Стадии 1. LCMS: 409.0 ( $M^++1$ ).

**Пример 45: 5-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(2-(метилсульфонил)этил)никотинамида гидрохлорид (Соединение 1-53)**



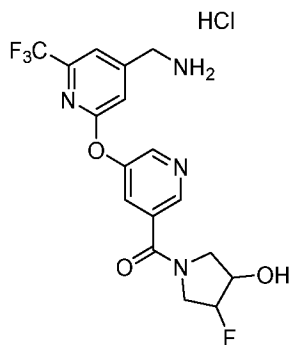
[00337] Титульное соединение (**1-53**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя **Int-J** и 2-(метилсульфонил)этанамина гидрохлорид на Стадии 1. LCMS: 419.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 46: (R)-(5-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)(3-аминопирролидин-1-yl)метанона дигидрохлорид (Соединение 1-54)**



[00338] Титульное соединение (**1-54**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя **Int-J** и (R)-мет-бутил пирролидин-3-илкарбамат на Стадии 1. LCMS: 382.0 ( $M^+ + 1$ ).

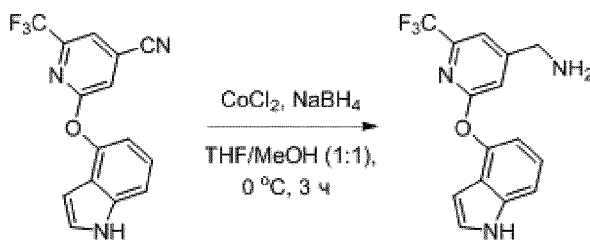
**Пример 47: Рацемический транс-(5-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)(-3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (C 1-55)**



Рацемический транс-изомер

[00339] Титульное соединение (**1-55**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя, **Int-J** и рацемический транс-4-фтор-3-гидрокси-1-пирролидина гидрохлорид на Стадии 1. LCMS: 401.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 48: (2-((1*H*-Индол-4-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 1-58)**

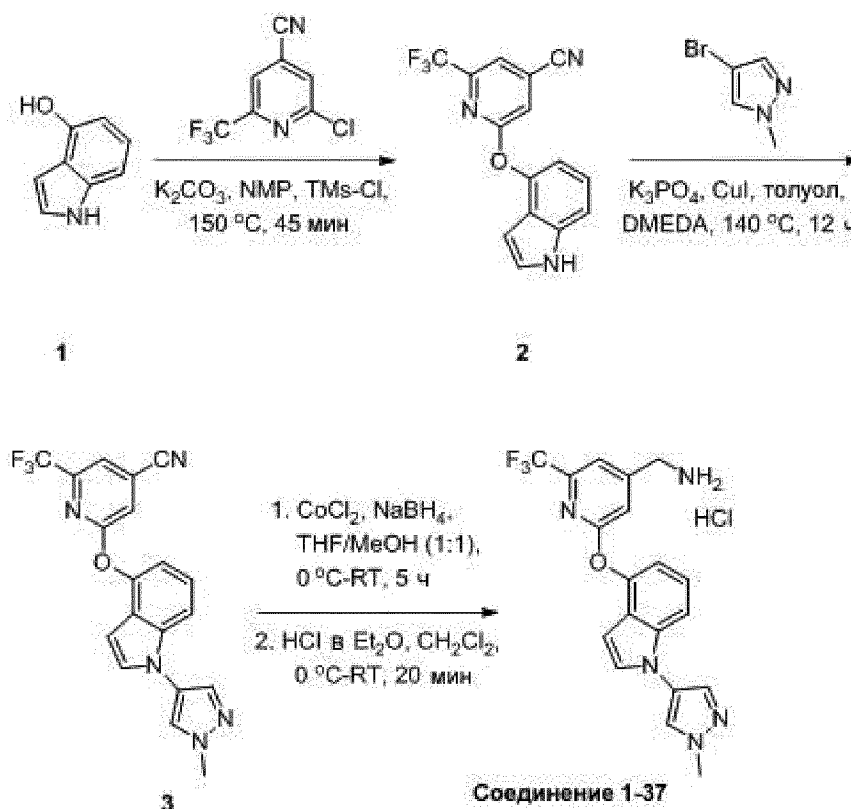
**1****Соединение 1-58**

[00340] К раствору 2-((1*H*-индол-4-ил)окси)-6-(трифторметил)изоникотинитрила **1** (100 мг, 0.33 ммоль) (из Примера 49, Стадия 1) в THF/MeOH (1:1, 4 мл) при перемешивании при 0 °C в инертной атмосфере прибавляли  $\text{CoCl}_2$  (85 мг, 0.66 ммоль) и  $\text{NaBH}_4$  (125 мг, 3.3 ммоль) и перемешивали при 0 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали 10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 мл). Органические вытяжки промывали рассолом (15 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Сырой остаток очищали препаративной HPLC, получая соединение **1-58** (25 мг, 24%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.31 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.16 (s, 1H),



7.11 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.12-6.09 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.02 (br s, 2H);  $m/z$  308.3 ( $M + H^+$ ).

**Пример 49: (2-((1-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-4-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 1-37)**



**Стадия 1: 2-((1H-Индол-4-ил)окси)-6-(трифторметил)изоникотинитрил (2)**

[00341] К раствору 1H-индол-4-ола **1** (500 мг, 3.76 ммоль) в *N*-метил-2-пирролидоне (12.5 мл) при перемешивании добавляли 2-хлор-6-(трифторметил) изоникотинитрил (774 мг, 3.76 ммоль),  $K_2CO_3$  (1.04 г, 7.52 ммоль) и TMS-Cl (0.5 мл, 3.76 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150 °C в микроволновом синтезаторе в течение 45 мин. К реакционной смеси прибавляли воду (40 мл) и экстрагировали  $Et_2O$  (2 x 50 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (20 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Сырой остаток очищали (силикагель; элюирование 4%  $EtOAc$ /гексан), получая соединение **2** (180 мг, 16%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.37 (br s, 1H), 8.16 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.90 (s, 1H),

7.37-7.32 (m, 2H), 7.14 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 7.6, 0.6$  Hz, 1H), 6.14-6.13 (m, 1H); LC-MS (ESI): 72.74%;  $m/z$  303.9 ( $M + H^+$ ).

**Стадия 2: 2-((1-(1-Метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-индол-4-ил)окси)-6-(трифторметил)изоникотинонитрил (3)**

[00342] К раствору соединения **2** (100 мг, 0.33 ммоль) в толуоле (5 мл) при перемешивании прибавляли 4-бром-1-метил-1*H*-пиразол (68 мг, 0.36 ммоль), *N,N'*-диметилэтилендиамин (0.014 мл, 0.13 ммоль), фосфат калия (176 мг, 0.82 ммоль) и CuI (6.2 мг, 0.03 ммоль). Реакционную смесь дегазировали, пропуская Ar в течение 30 мин при RT, а затем нагревали при 140 °C в течение 12 ч. К смеси добавляли EtOAc (30 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат упаривали под уменьшенным давлением и сырой остаток очищали (силикагель; элюент 20% EtOAc/гексан), получая соединение **3** (65 мг, 51%) в виде липкого твёрдого вещества.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.25 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.38 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); LC-MS (ESI): 97.13%;  $m/z$  383.9 ( $M + H^+$ ).

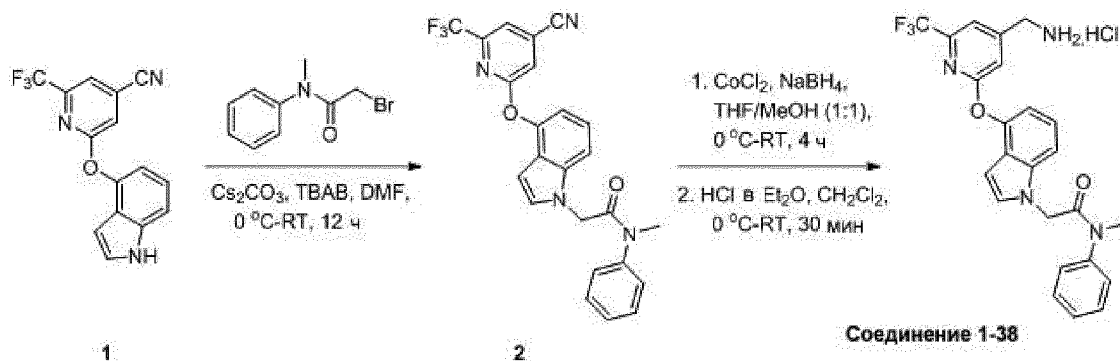
**Стадия 3: (2-((1-(1-Метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-индол-4-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метиламина гидрохлорид (Соединение 1-37)**

[00343] К раствору соединения **3** (65 мг, 0.17 ммоль) в THF/MeOH (1:1, 4 мл) при 0 °C в инертной атмосфере порциями прибавляли CoCl<sub>2</sub> (44 мг, 0.33 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (64 мг, 1.7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаток (на фильтре) промывали 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл). Фильтрат промывали рассолом (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением, получая заданный амин.

[00344] К этому амину в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) прибавляли 2M HCl в Et<sub>2</sub>O (5 мл, 10 ммоль) при 0 °C в инертной атмосфере и перемешивали 20 мин. Полученный осадок фильтровали и сушили в вакууме, получали соединение **1-37** (20 мг, 30%) в виде твёрдого вещества бледно-жёлтого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.56 (br s, 3H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.51-7.38 (m, 3H), 7.23 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J = 3.2, 0.6$

Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 2H), 3.91 (s, 3H); MS (масс-спектрометр Agilent 6310 Ion Trap):  $m/z$  388.3 ( $M + H^+$ ).

**Пример 50: 2-(4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)-*N*-метил-*N*-фенилацетамида гидрохлорид (Соединение 1-38)**



**Стадия 1: 2-(4-((4-Циано-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)-*N*-метил-*N*-фенилацетамид (2)**

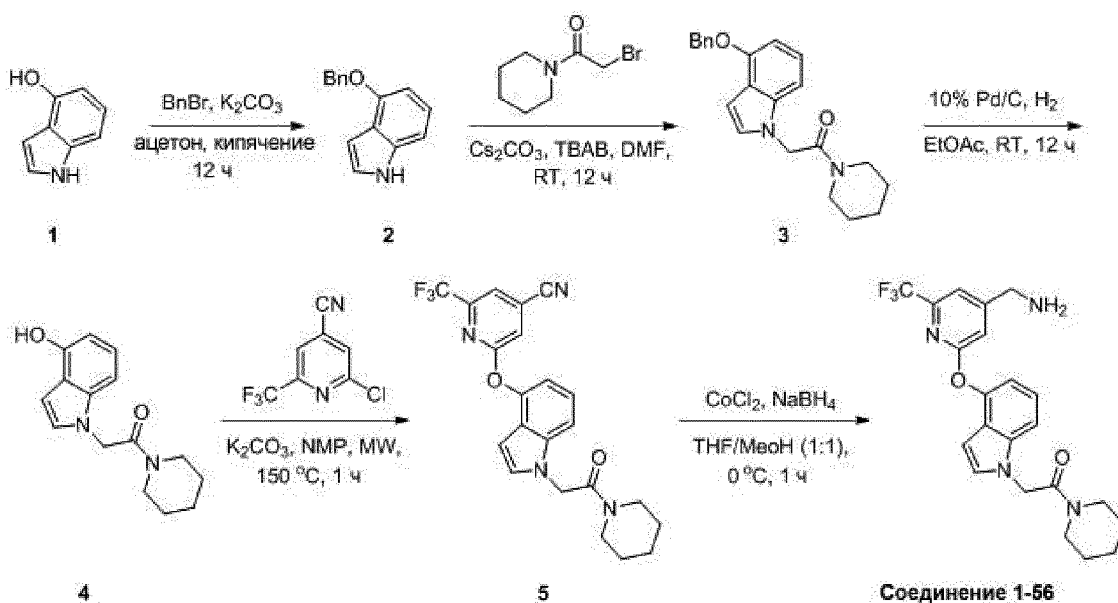
**[00345]** К раствору 2-((1*H*-индол-4-ил)окси)-6-(трифторметил) изоникотинонитрила **1** (100 мг, 0.33 ммоль) (из Примера 49, Стадия 1) в DMF (3 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли 2-бром-*N*-метил-*N*-фенилацетамид (113 мг, 0.49 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (214 мг, 0.66 ммоль) и *n*-Bu<sub>4</sub>NBr (5.3 мг, 0.02 ммоль). Смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (15 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Сырой остаток очищали (силикагель; элюент 10-15% EtOAc/ гексан), получали соединение **2** (130 мг, 87%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 4H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.14 (br s, 1H), 4.78 (br s, 2H), 3.21 (br s, 3H); LC-MS (ESI): *m/z* 451.1 (M + H<sup>+</sup>).

**Стадия 2: 2-(4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)-*N*-метил-*N*-фенилацетамида гидрохлорид (Соединения 1-38)**

[00346] К раствору соединения **2** (130 мг, 0.29 ммоль) в THF/MeOH (1:1, 6 мл) при перемешивании при 0 °С порциями в атмосфере инертного газа прибавляли хлорид кобальта (II) (74 мг, 0.58 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (109 мг, 2.88 ммоль). Смесь нагревали до RT и перемешивали 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и целит промывали 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл). Фильтрат промывали рассолом (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением, получая заданный амин.

[00347] К этому амину в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) в инертной атмосфере прибавляли 2 М HCl в Et<sub>2</sub>O (3 мл, 6 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 30 мин. Полученное твёрдое вещество фильтровали и сушили в вакууме, получая соединение **1-38** (91 мг, 70%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.37 (br s, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.59-7.47 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.24-7.13 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.78 (br s, 2H), 4.20 (br s, 2H), 3.22 (br s, 3H); MS (масс-спектрометр Agilent 6310 Ion Trap): *m/z* 455.3 (M + H<sup>+</sup>).

**Пример 51: 2-(4-((4-(Аминоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)этанон (Соединение 1-56)**



**Стадия 1: 4-(Бензилокси)-1*H*-индол (2)**

**[00348]** К раствору 1*H*-индол-4-ола **1** (1 г, 7.52 ммоль) в ацетоне (50 мл) при перемешивании в инертной атмосфере при RT прибавляли бензилбромид (1.54 г, 8.95 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.11 г, 22.56 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кипения и перемешивали в течение 12 ч. К смеси прибавляли воду (60 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 60 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Сырой остаток очищали (силикагель; элюент 1-6% EtOAc/ гексан), получали соединение **2** (650 мг, 41%) в виде липкого твёрдого вещества. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.08 (br s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.21 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.01-6.92 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.45-6.43 (m, 1H), 5.20 (s, 2H); LC-MS: *m/z* 224.3 (M + H<sup>+</sup>).

**Стадия 2: 2-(4-(Бензилокси)-1*H*-индол-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он (3)**

**[00349]** К раствору соединения **2** (200 мг, 0.9 ммоль) в DMF (10 мл) при перемешивании при RT прибавляли 2-бром-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он (277 мг, 1.34 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (584 мг, 1.8 ммоль) и *n*-Bu<sub>4</sub>NBr (каталитическое количество). Смесь перемешивали при RT в течение 12 ч. К смеси прибавляли воду (30 мл), тщательно перемешивали и фильтровали. Полученное твёрдое вещество растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Сырой продукт очищали (силикагель; элюент 30% EtOAc/ гексан), получали соединение **3** (150 мг, 48%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.64 (br t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.55 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.76-1.65 (m, 4H), 1.58-1.56 (m, 2H); LC-MS (ESI): *m/z* 349.0 (M + H<sup>+</sup>).

**Стадия 3: 2-(4-Гидрокси-1*H*-индол-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он (4)**

**[00350]** К раствору соединения **3** (150 мг, 0.43 ммоль) в EtOAc (30 мл) и MeOH (5 мл) при перемешивании в инертной атмосфере добавляли 10% Pd/C (влажность 50%, 50 мг). Из реакционного сосуда откачивали воздух, заполняли его H<sub>2</sub> (из баллона) и реакционную смесь перемешивали в этой атмосфере при RT в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (10 мл). Фильтрат упаривали под

уменьшенным давлением, получали соединение **4** (80 мг, 72%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.32 (s, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 6.85 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.44 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 6.35 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.47 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.39 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 1.61-1.48 (m, 4H), 1.43-1.40 (m, 2H); LC-MS (ESI):  $m/z$  258.9 ( $M + H^+$ ).

**Стадия 4: 2-((1-(2-Оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-индол-4-ил)окси)-6-(трифторметил)изоникотинонитрил (5)**

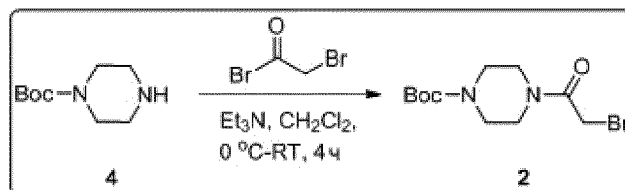
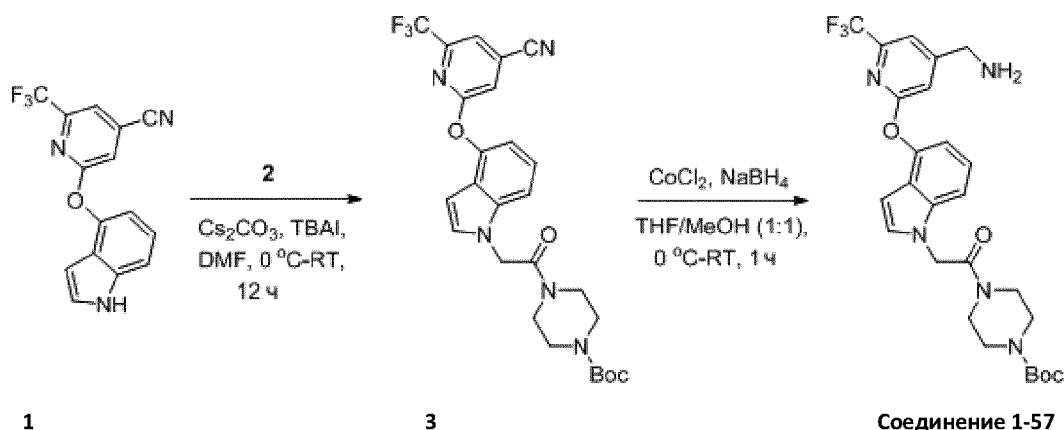
[00351] К раствору соединения **4** (80 мг, 0.31 ммоль) в *N*-метил-2-пирролидоне (3 мл) при перемешивании прибавляли 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотинонитрил (77 мг, 0.37 ммоль) и  $K_2CO_3$  (86 мг, 0.62 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150 °C в микроволновом (СВЧ) синтезаторе в течение 1 ч. К смеси прибавляли воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (20 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Сырой продукт очищали (силикагель; элюент 30% EtOAc/гексан), получали соединение **5** (30 мг, 23%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.16 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.43 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 1.64-1.53 (m, 4H), 1.46-1.42 (m, 2H); LC-MS (ESI):  $m/z$  429.1 ( $M + H^+$ ).

**Стадия 5: 2-(4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-индол-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он (Соединение 1-56)**

[00352] К раствору соединения **5** (30 мг, 0.07 ммоль) в THF/MeOH (1:1, 8 мл) при перемешивании при 0 °C добавляли  $CoCl_2$  (18 мг, 0.14 ммоль) и  $NaBH_4$  (27 мг, 0.7 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Смесь фильтровали, фильтрат промывали водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (15 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Сырой продукт растирали с *n*-пентаном (2 x 5 мл), а затем очищали препаративной HPLC, получая соединение **1-56** (10 мг, 33%) в виде твёрдого вещества бледно-коричневого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.58 (s, 1H), 7.29-7.26

(m, 1H), 7.22 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.90 (dd,  $J = 7.5, 0.7$  Hz, 1H), 6.20 (dd,  $J = 3.2, 0.7$  Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.62-3.54 (m, 4H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H); LC-MS (ESI):  $m/z$  433.1 ( $M + H^+$ ).

**Пример 52: *трет*-Бутил 4-(2-(4-((4-(аминоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)пиперазин-1-карбоксилат (Соединение 1-57)**



**Стадия 1: *трет*-Бутил 4-(2-бромацетил)пиперазин-1-карбоксилат (2)**

[00353] К раствору *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата **4** (1 г, 5.38 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) при перемешивании при  $0^\circ\text{C}$  прибавляли 2-бромацетил бромид (864 мг, 4.3 ммоль) и ТЕА (1 мл, 7.53 ммоль). Реакционную смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 4 ч. К смеси прибавляли воду (50 мл) и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 40 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (20 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Сырой продукт очищали (силикагель; элюент 25%  $\text{EtOAc}$ /гексан), получая соединение **2** (900 мг, 54%) в виде твёрдого вещества бледно-

жёлтого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.16 (s, 2H), 3.47-3.42 (m, 4H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); LC-MS (ESI):  $m/z$  328.1 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

**Стадия 2:** *трет*-Бутил 4-(2-(4-((4-циано-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)пиперазин-1-карбоксилат (**3**)

[00354] К раствору 2-((1*H*-индол-4-ил)окси)-6-(трифторметил)изоникотинитрила **1** (150 мг, 0.5 ммоль) (из Примера 49, Стадия 1) в DMF (12 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли *трет*-бутил 4-(2-бромацетил)пиперазин-1-карбоксилат **2** (228 мг, 0.74 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (324 мг, 0.99 ммоль) и  $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$  (8 мг, 0.02 ммоль). Реакционную смесь нагревали до RT и перемешивали 12 ч. Смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (20 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением, получали сырой продукт. Сырой продукт растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 10 мл), получали соединение **3** (150 мг, 57%) в виде твёрдого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.32 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 4H), 3.48-3.46 (m, 2H), 1.56 (s, 9H); LC-MS (ESI):  $m/z$  474.0 ( $\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$ ).

**Стадия 3:** *трет*-Бутил 4-(2-(4-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)пиперазин-1-карбоксилат (Соединение 1-57)

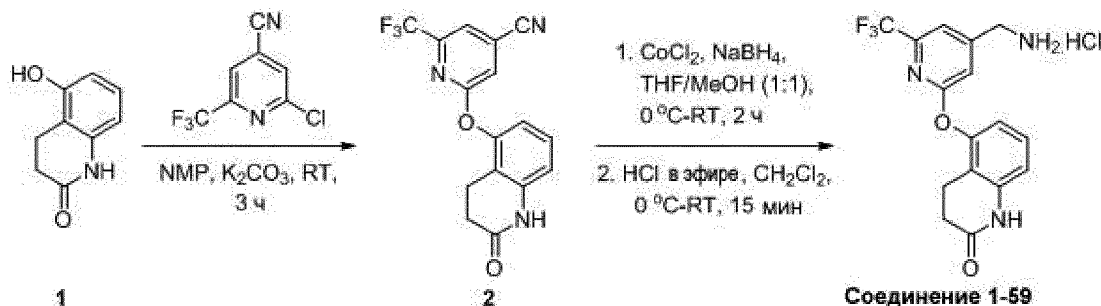
[00355] К раствору соединения **3** (100 мг, 0.19 ммоль) в THF/MeOH (1:1, 10 мл) при перемешивании при 0 °C добавляли  $\text{CoCl}_2$  (61 мг, 0.5 ммоль) и  $\text{NaBH}_4$  (36 мг, 0.94 ммоль). Реакционную смесь нагревали до RT и перемешивали 1 ч. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (15 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Сырой продукт очищали препаративной HPLC, получая соединение **1-57** (23 мг, 15%) в виде твёрдого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.13 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.14 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.22 (s, 2H),



3.79 (s, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.45-3.42 (m, 4H), 3.34-3.32 (m, 2H), 2.21 (b s, 2H), 1.42 (s, 9H);

LC-MS (ESI):  $m/z$  478.1 ( $M^+ - tBu$ ).

**Пример 53: 5-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она гидрохлорид (Соединение 1-59)**



**Стадия 1: 2-((2-Оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси)-6-(трифторметил)изоникотинитрил (2)**

[00356] К раствору 5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она **1** (50 мг, 0.31 ммоль) в *N*-метил-2-пирролидоне (3 мл) при перемешивании при RT прибавляли 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотинитрил (63 мг, 0.31 ммоль) и  $K_2CO_3$  (85 мг, 0.61 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 3 ч. К смеси прибавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (10 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Сырой продукт растирали с  $Et_2O$  (2 x 5 мл), получали соединение **2** (50 мг, 49%) в виде твёрдого вещества белого цвета.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.23 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.85-6.78 (m, 2H), 2.65 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H); LC-MS (ESI):  $m/z$  332.1 ( $M - 1$ ).

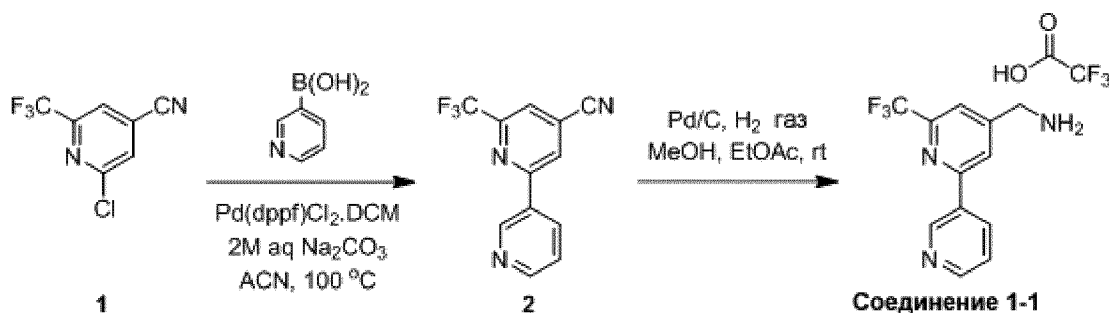
**Стадия 2: 5-((4-(Аминоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она гидрохлорид (Соединение 1-59)**

[00357] К раствору соединения **2** (50 мг, 0.15 ммоль) в THF/MeOH (1:1, 6 мл) при перемешивании при 0 °C в инертной атмосфере прибавляли  $CoCl_2$  (39 мг, 0.3 ммоль) и  $NaBH_4$  (57 мг, 1.5 ммоль), нагревали до RT и перемешивали 2 ч. К смеси прибавляли EtOAc

(20 мл), фильтровали через слой целита и целит промывали EtOAc (10 мл). Фильтрат промывали водой (15 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой отделяли, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Сырой продукт растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 5 мл), получали заданный амин в виде твёрдого вещества бледно-коричневого цвета.

**[00358]** К этому амину в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) прибавляли 2М  $\text{HCl}$  в  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.5 мл) при 0 °C. Смесь нагревали до RT и перемешивали 15 мин. Полученное твёрдое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме, получали соединение **1-59** (35 мг, 69%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.30 (s, 1H), 8.43 (br s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.19 (br s, 2H), 2.60 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H); MS (масс-спектрометр Agilent 6310 Ion Trap):  $m/z$  338.2 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

**Пример 54: (6-(Трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)метанамина трифторацетат (Соединение 1-1)**



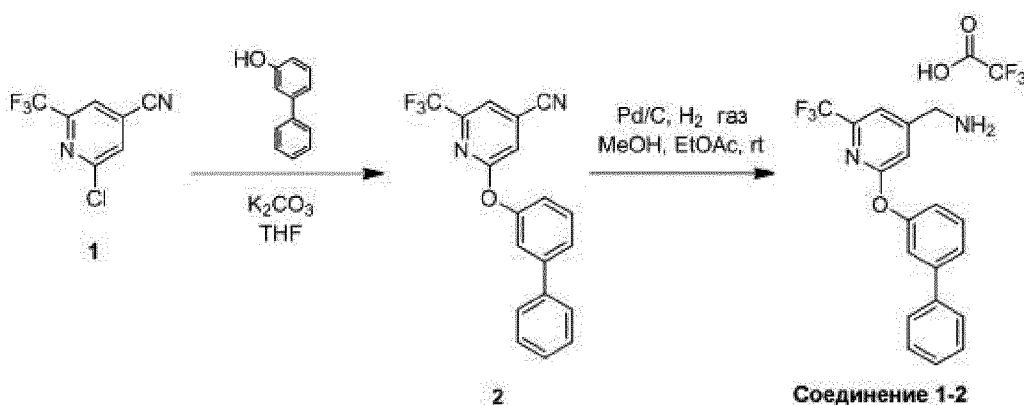
**Стадия 1: 6-(Трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбонитрил (2)**

**[00359]** Смесь 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотинитрила **1** (125 мг, 0.605 ммоль), 3-пиридилбороновой кислоты (90 мг, 0.738 ммоль), 2М водн. раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.6 мл) и  $\text{ACN}$  (3 мл) продували азотом при RT в течение 3 мин. Добавляли смесь комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с  $\text{DCM}$  (1:1) (5 мол%) и смесь нагревали при 100 °C в течение 4 час. Смесь упаривали и очищали хроматографией на силикагеле, получали соединение **2** (114 мг, 76%) в виде твёрдого вещества белого цвета. LCMS: 250 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Стадия 2: (6-(Трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)метанамина трифторацетат (Соединение 1-1)**

[00360] Титульное соединение (1-1) (121 мг, 72%) получали из 6-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-карбонитрила **2** по методике, описанной в Примере 31, Стадия 2.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.28 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.43 (br s, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 4.26 – 4.34 (m, 2H); LCMS: 254.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 55: (2-([1,1'-Бифенил]-3-илокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил) метанамина трифторацетат (Соединение 1-2)**



**Стадия 1: 2-([1,1'-Бифенил]-3-илокси)-6-(трифторметил)изоникотинитрил (2)**

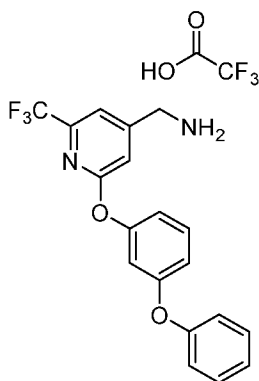
[00361] Смесь 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотинитрила **1** (75 мг, 0.363 ммоль), [1,1'-бифенил]-3-ола (75 мг, 0.435 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (150 мг, 1.089 ммоль) и THF (3 мл) нагревали при перемешивании при 75 °C в течение 32 ч. По охлаждении до RT смесь упаривали и очищали хроматографией на силикагеле, получали соединение **2** (75 мг, 61%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.20 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.50 – 7.70 (m, 2H), 7.35 – 7.48 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 6.90 – 7.08 (m, 3H).

**Стадия 2: (2-([1,1'-Бифенил]-3-илокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамина трифторацетат (Соединение 1-2)**

[00362] Титульное соединение (1-2) (51 мг, 69%) получали из 2-([1,1'-бифенил]-3-илокси)-6-(трифторметил)изоникотинитрила **2** по методике, описанной в Примере 31, Стадия 2.

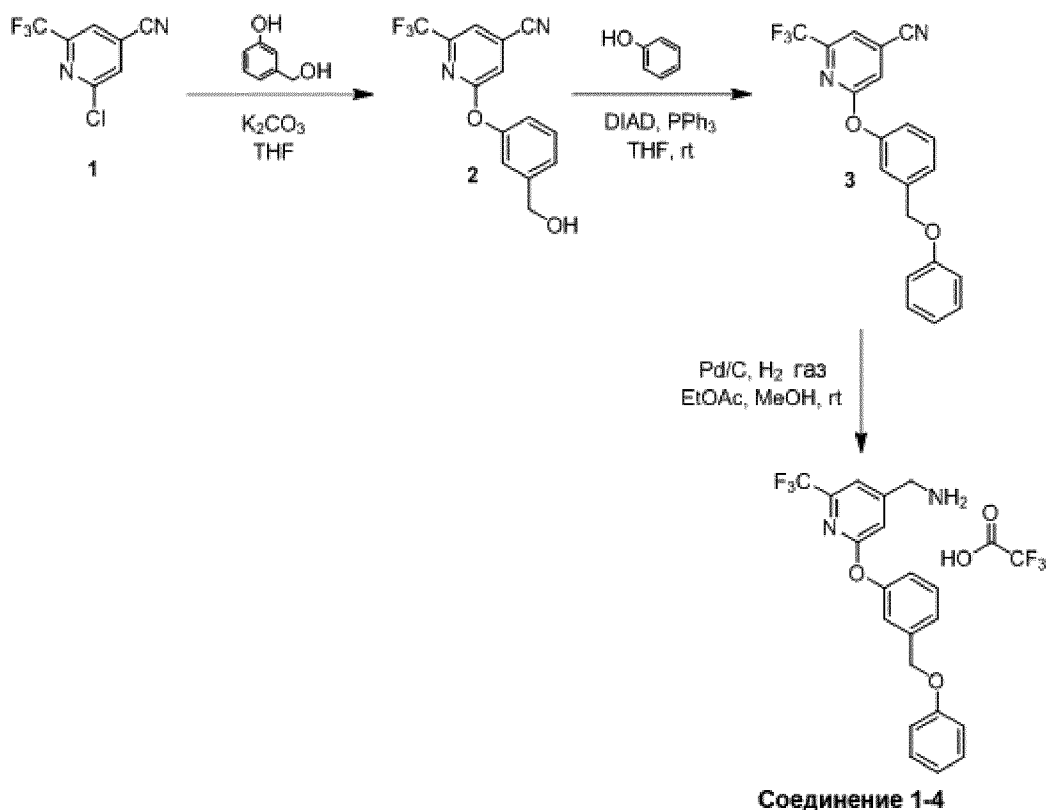
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.36 (br s, 3H), 7.79 (m, 1H), 7.65 – 7.71 (m, 2H), 7.55 – 7.62 (m, 2H), 7.35 – 7.61 (m, 5H), 7.18 (m, 1H), 4.19 – 4.26 (m, 2H); LCMS: 345.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 56: (2-(3-Феноксифенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамина трифторацетат (Соединение 1-3)**



[00363] Титульное соединение (1-3) получали по методике, описанной в Примере 55, используя 3-феноксифенол на Стадии 1. LCMS: 361.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 57: (2-(3-(Феноксиметил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамина трифторацетат (Соединение 1-4)**



### Стадия 1: 2-(3-(Гидроксиметил)фенокси)-6-(трифторметил)изоникотинонитрил (2)

[00364] Титульное соединение (2) (250 мг, 59%) получали по методике, описанной в Примере 55, Стадия 1, используя 3-(гидроксиметил)фенол.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.18 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.49 – 4.53 (m, 2H); LCMS: 295.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

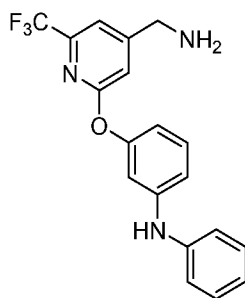
### Стадия 2: 2-(3-(Феноксиметил)фенокси)-6-(трифторметил)изоникотинонитрил (3)

[00365] К раствору  $\text{Ph}_3\text{P}$  (49 мг, 0.186 ммоль) в THF (1 мл) при 0 °C прибавляли диизопропил азodicарбоксилат (38 мг, 0.186 ммоль). Смесь нагревали до RT и перемешивали 15 мин. Добавляли 2-(3-(гидроксиметил)фенокси)-6-(трифторметил)изоникотинонитрил 2 (50 мг, 0.169 ммоль) и смесь перемешивали ещё в течение 15 мин. Добавляли фенол (16 мг, 0.169 ммоль) и смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Смесь распределяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, а затем упаривали под уменьшенным давлением. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получали соединение 3 (25 мг, 40%) в виде бесцветного масла. LCMS: 371.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Стадия 3: (2-(3-(Феноксиметил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил) метанамина трифторацетат (Соединение 1-4)**

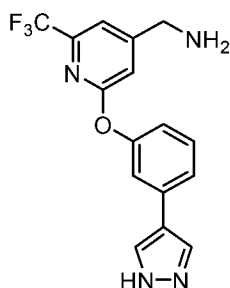
[00366] Титульное соединение (1-4) (17 мг, 59%) получали из 2-(3-(феноксиметил)фенокси)-6-(трифторметил)изоникотинитрила **3** по методике, описанной в Примере 31, Стадия 2.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.38 (br s, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.25 – 7.55 (m, 6H), 7.18 (m, 1H), 6.90 – 7.00 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 4.18 – 4.22 (m, 2H); LCMS: 375.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 58: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-фениланилин (Соединение 1-5)**



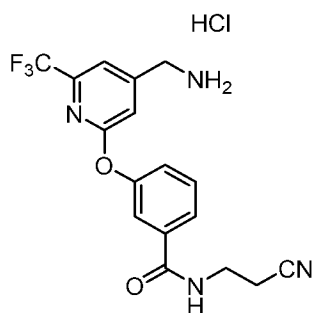
[00367] Титульное соединение (1-5) получали по методике, описанной в Примере 55, используя 3-(фениламино)фенол на Стадии 1. Для очистки Соединения **1-5** не требовалась HPLC, для получения чистого Соединения **1-5** достаточно было растирания полученного твёрдого вещества с Et<sub>2</sub>O. LCMS: 360.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 59: (2-(3-(1H-Пиразол-4-ил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил) метанамина трифторацетат (Соединение 1-6)**



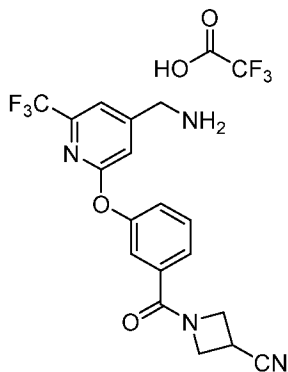
[00368] Титульное соединение (1-6) получали по методике, описанной в Примере 55, используя 3-(1*H*-пиразол-4-ил)фенол на Стадии 1. LCMS: 335.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 60: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(2-цианозтил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-198)**



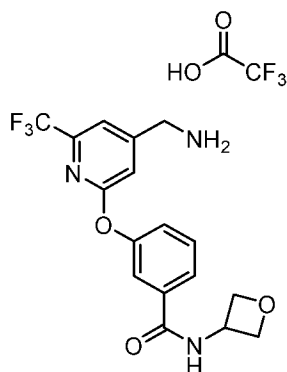
[00369] Титульное соединение (1-198) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 3-аминопропионитрил на Стадии 1. LCMS: 365.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 61: 1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)азетидин-3-карбонитрила трифторацетат (Соединение 1-199)**



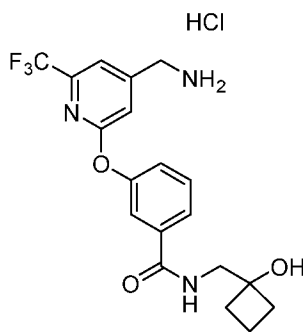
[00370] Титульное соединение (1-199) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 3-цианоазетидина гидрохлорид на Стадии 1. LCMS: 377.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 62: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(оксетан-3-ил)бензамида трифторацетат (Соединение 1-200)**



[00371] Титульное соединение (1-200) получали по методике, описанной в Примере 1, используя оксетан-3-амино гидрохлорид на Стадии 1 и трифторуксусную кислоту в DCM на Стадии 2.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.36 (br s, 3H), 7.74 – 7.81 (m, 2H), 7.58 – 7.63 (m, 2H), 7.39 – 7.45 (m, 2H), 4.49 – 4.57 (m, 2H), 4.32 – 4.40 (m, 2H), 4.20 – 4.27 (m, 2H), 3.54 (m, 1H).

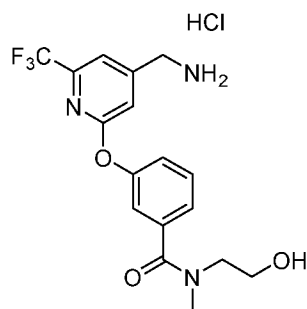
**Пример 63: 3-((4-(Аминоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-201)**



[00372] Титульное соединение (1-201) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 1-(аминометил)циклобутанол на Стадии 1. LCMS: 396.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

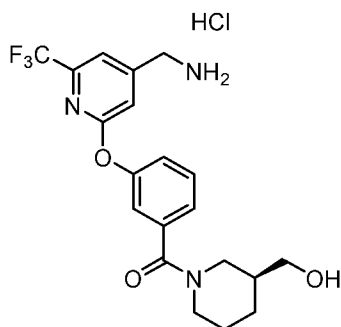
**Пример 64: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилбензамида гидрохлорид (Соединение 1-202)**





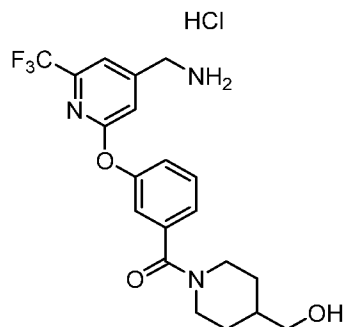
[00373] Титульное соединение (**1-202**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 2-(метиламино)этанол на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.73 (br s, 3H), 7.83 – 8.01 (m, 2H), 7.51 – 7.66 (m, 2H), 7.21 – 7.30 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.16 – 4.24 (m, 2H), 3.25 – 3.36 (m, 2H), 2.94 (s, 3H).

**Пример 65: (S)-3-((4-((4-((Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-203)**



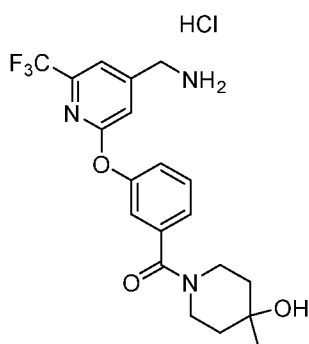
[00374] Титульное соединение (**1-203**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя (S)-пиперидин-3-илметанол на Стадии 1. LCMS: 410.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 66: (3-((4-((4-((Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(4-гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-204)**



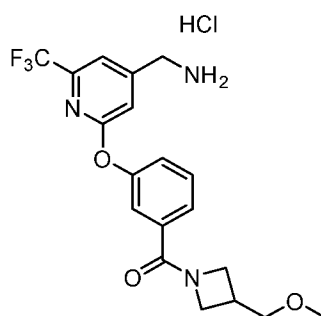
[00375] Титульное соединение (1-204) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 4-гидроксиметилпиперидина гидрохлорид на Стадии 1. LCMS: 410.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 67: (3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-205)**



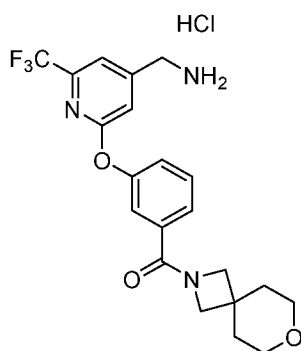
[00376] Титульное соединение (1-205) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 4-гидрокси-4-метилпиперидина гидрохлорид на Стадии 1. LCMS: 410.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 68: (3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-206)**



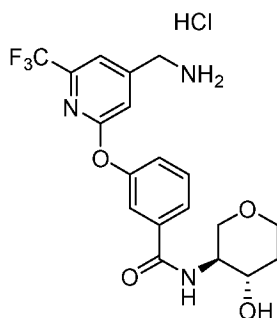
[00377] Титульное соединение (**1-206**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 3-(метоксиметил)азетидина гидрохлорид на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.66 (br s, 3H), 7.85 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.51 – 7.59 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 4.20 – 4.24 (m, 2H), 3.68 – 3.72 (m, 2H), 3.28 – 3.48 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.27 (m, 1H).

**Пример 69: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-207)**



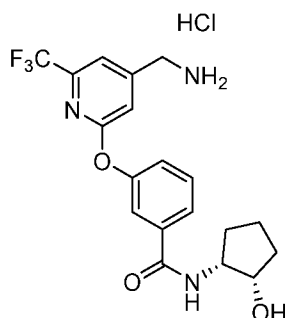
[00378] Титульное соединение (**1-207**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонана гидрохлорид на Стадии 1. LCMS: 422.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 70: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-208)**



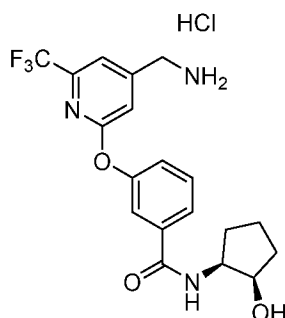
[00379] Титульное соединение (**1-208**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя (3S,4S)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ол на Стадии 1. LCMS: 412.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 71: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-209)**



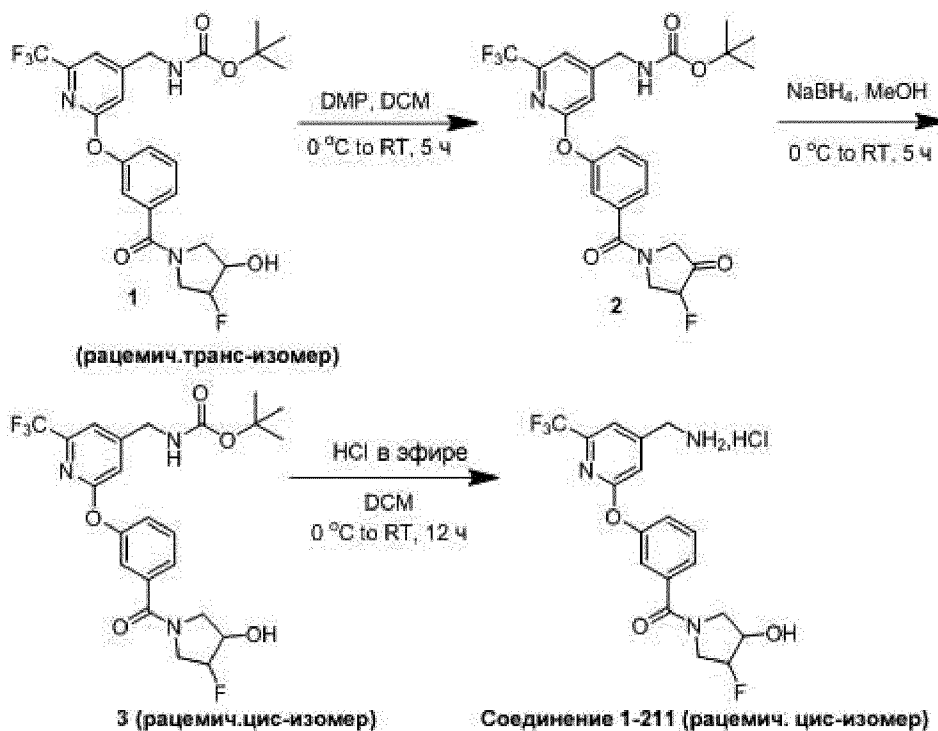
[00380] Титульное соединение (1-209) получали по методике, описанной в Примере 1, используя (1S,2R)-2-аминоциклопентанола гидрохлорид на Стадии 1. LCMS: 396.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 72: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-210)**



[00381] Титульное соединение (1-210) получали по методике, описанной в Примере 1, используя (1R,2S)-2-аминоциклопентанола гидрохлорид на Стадии 1. LCMS: 396.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 73: Рацемический-цис-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-211)**



**Стадия 1: Рацемический-*трет*-бутил ((2-(3-(3-фтор-4-оксопирролидин-1-карбонил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (2)**

[00382] К раствору соединения 1 (400 мг, 0.8 ммоль) (из Примера 13, Стадия 1) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл) при перемешивании при 0 °C в инертной атмосфере порциями добавляли периодинан Десса–Мартина (1.36 г, 3.21 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали ещё в течение 5 ч. К смеси добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) и промывали охлаждённым льдом нас. раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (15 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением, получая соединение 2 (390 мг) в виде твёрдого вещества бледно-коричневого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

**Стадия 2: Рацемический *цис*-*трет*-бутил ((2-(3-(3-фтор-4-гидрокси-4-оксопирролидин-1-карбонил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (3)**

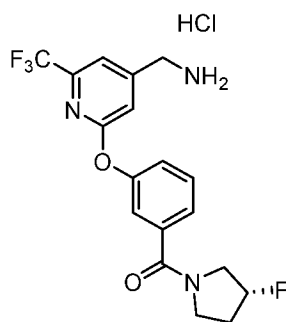
[00383] К раствору соединения 2 (390 мг, неочищенное) в MeOH (15 мл) при перемешивании при 0 °C в инертной атмосфере порциями прибавляли NaBH<sub>4</sub> (119 мг, 3.14 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали ещё в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме (при 35 °C). Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали водой (15 мл) и рассолом (15 мл). Органический слой отделяли, сушили

(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюирование 20 – 50% EtOAc/гексан), получали соединение **3** (110 мг, 28% на две стадии) в виде твёрдого вещества бледно-коричневого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.59 (m, 1H), 7.49 – 7.55 (m, 2H), 7.29 – 7.43 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.15 – 4.34 (m, 3H), 3.46 – 3.82 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 1.39 (s, 9H). Анализ методом хиральной HPLC: Наблюдали два пика; R<sub>t</sub> = 14.21 и 15.31 мин (колонка Chiral Pak ADH, 250 x 4.6 мм, 5 мкм, изократическое элюирование, элюент: смесь 10% MeOH: EtOH (1:1) и 90% гексана (содержащая 0.1% DEA) в течение 25 мин; скорость потока 1.0 мл/мин).

**Step 3: Рацемический-цис-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-211)**

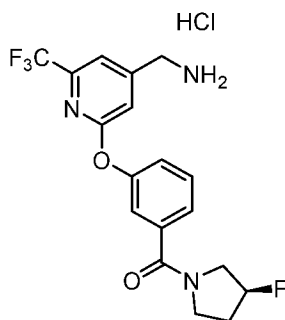
[00384] К раствору соединения **3** (50 мг, 0.1 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли 2М HCl в Et<sub>2</sub>O (1 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали ещё в течение 12 ч. Затем летучие вещества удаляли и остаток растирали с Et<sub>2</sub>O (2 x 2 мл) и сушили в вакууме, получали соединение **1-211** (30 мг, 77%) в виде твёрдого вещества бледно-коричневого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.50 (br s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 – 7.35 (m, 2H), 5.50 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.21 – 4.24 (m, 3H), 3.46 – 3.82 (m, 3H), 3.26 (m, 1H); LCMS: 400.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Пример 74: (R)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фторпирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-212)**



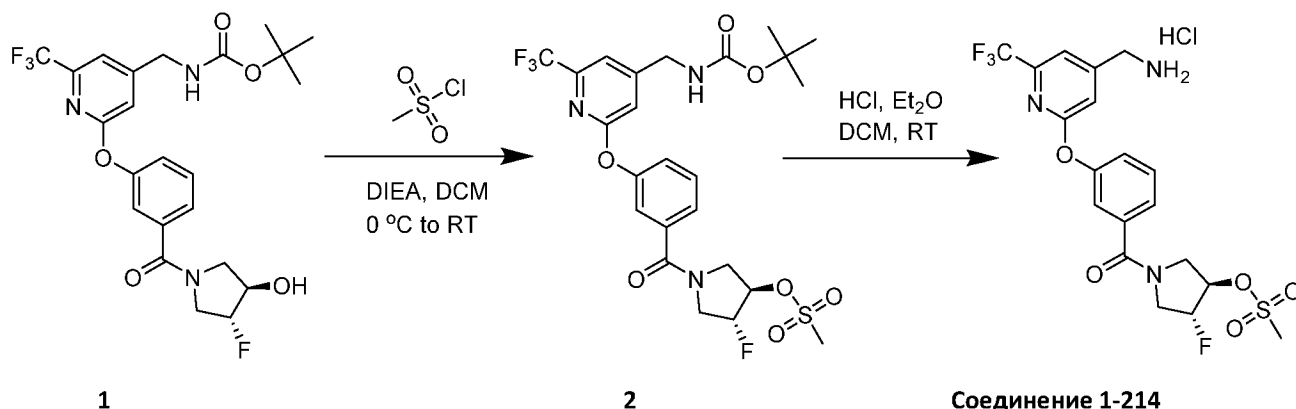
[00385] Титульное соединение (**1-212**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя (*R*)-3-фторпирролидина гидрохлорид на Стадии 1. LCMS: 384.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 75: (*S*)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фторпирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-213)**



[00386] Титульное соединение (**1-213**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя (*S*)-3-фторпирролидина гидрохлорид на Стадии 1. LCMS: 384.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 76: (3*R*,4*R*)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)-4-фторпирролидин-3-илметансульфоната гидрохлорид (Соединение 1-214)**



**Стадия 1: (3*R*,4*R*)-1-(3-((4-(((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)-4-фторпирролидин-3-ила метансульфонат (2)**

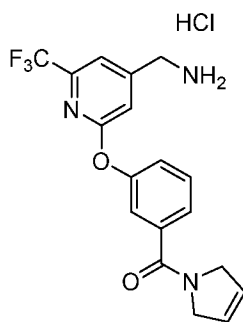
[00387] К раствору (*R,R*)-*транс-трет*-бутил ((2-(3-(3-фтор-4-гидрокси-4-гидрокси-1-карбонил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамата **1** (58 мг, 0.116 ммоль) (из Примера 13, Стадия 2) и DIEA (30 мг, 0.232 ммоль) в DCM (1 мл) при

перемешивании при 0 °С прибавляли метансульфонилхлорид (14 мг, 0.118 ммоль). Смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество метансульфонилхлорида (5 мг, 0.039 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь упаривали под уменьшенным давлением и остаток очищали (силикагель; элюирование в 0-100% смеси EtOAc/гексан), получали соединение **2** (53 мг, 79%) в виде твёрдого вещества белого цвета. LCMS: 578.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Стадия 2: (3*R*,4*R*)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)-4-фторпирролидин-3-илметансульфонат (Соединение 1-214)**

[00388] Титульное соединение (**1-214**) (42 мг, 89%) получали из соединения **2** по методике, описанной в Примере 1, Стадия 2.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.56 (br s, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.30 – 7.60 (m, 5H), 5.20 – 5.50 (br m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.60 – 4.10 (m, 4H), 3.31 (s, 3H); LCMS: 478.0 ( $M^{+}+1$ ).

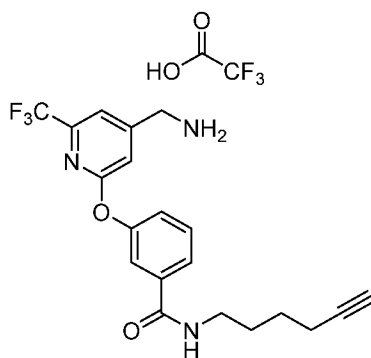
**Пример 77: (3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-215)**



[00389] Титульное соединение (**1-215**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 2,5-дигидро-1*H*-пиррола гидрохлорид на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.62 (br s, 3H), 7.83 (m, 1H), 7.51 – 7.56 (m, 2H), 7.39 – 7.44 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.16 – 4.30 (m, 6H).

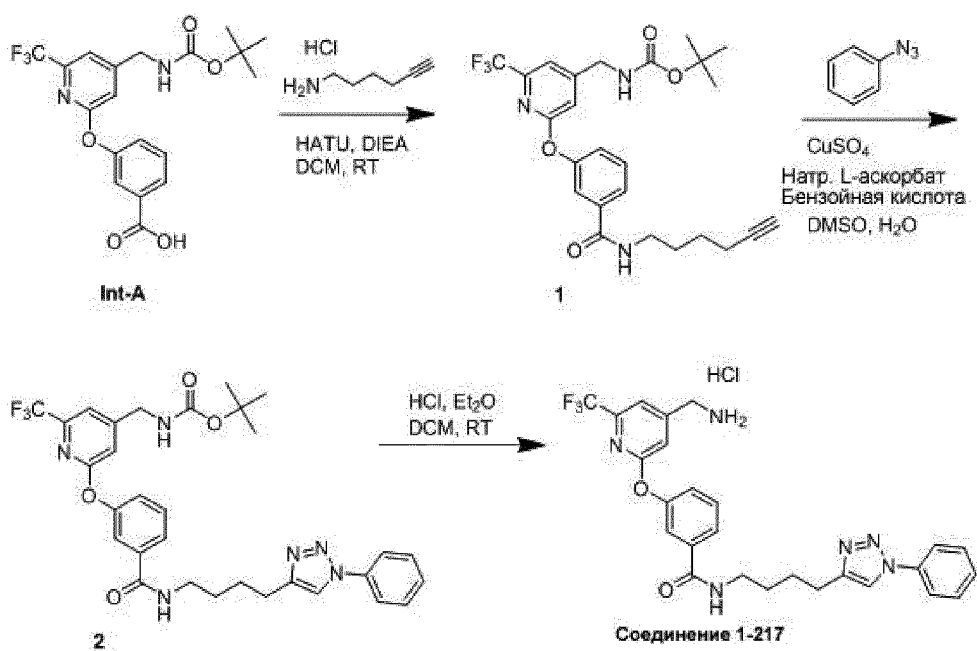
**Пример 78: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(гекс-5-ин-1-ил)бензамида трифторацетат (Соединение 1-216)**





[00390] Титульное соединение (1-216) получали по методике, описанной в Примере 1, используя гекс-5-иниламина гидрохлорид на Стадии 1. LCMS: 392.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 79: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(4-(1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бутил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-217)**



**Стадия 1: *трет*-Бутил ((2-(3-(гекс-5-ин-1-илкарбамоил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (1)**

[00391] Титульное соединение (1) (610 мг, 86%) получали по методике, описанной в Примере 1, Стадия 1, используя гекс-5-иниламина гидрохлорид. LCMS: 492.0 ( $M^+ + 1$ ).

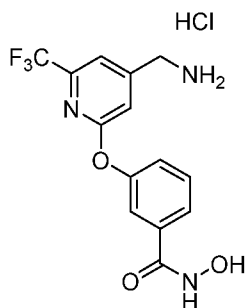
**Стадия 2: *трет*-Бутил ((2-(3-((4-(1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бутил)карбамоил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (2)**

[00392] К раствору соединения **1** (50 мг, 0.10 ммоль) в смеси DMSO (0.6 мл) и воды (1.4 мл) при перемешивании при 0 °С прибавляли азидобензол (0.22 мл 0.5М раствора в TBME, 0.11 ммоль), CuSO<sub>4</sub> (13 мол%), натрия L-(+)-аскорбат (25 мол%) и бензойную кислоту (10 мол%). Смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 20 ч. Смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой отделяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали под уменьшенным давлением. Остаток очищали (силикагель; элюирование 80% EtOAc/гексан), получали соединение **2** (38 мг, 62%) в виде твёрдого вещества белого цвета. LCMS: 611.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Стадия 3: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(4-(1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бутил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-217)**

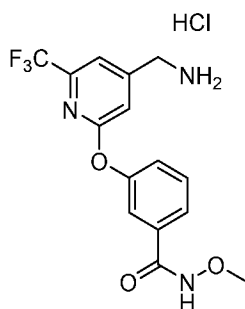
[00393] Титульное соединение (**1-217**) получали из соединения **2** (30 мг, 88%) по методике, описанной в Примере 1, Стадия 2. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.50 – 8.63 (m, 5H), 7.80 – 7.88 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.40 – 7.62 (m, 6H), 7.34 (m, 1H), 4.18 – 4.28 (m, 2H), 3.22 – 3.38 (m, 2H), 2.70 – 2.80 (m, 2H), 1.55 – 1.80 (m, 4H); LCMS: 511.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Пример 80: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-гидрокси бензамида гидрохлорид (Соединение 1-218)**



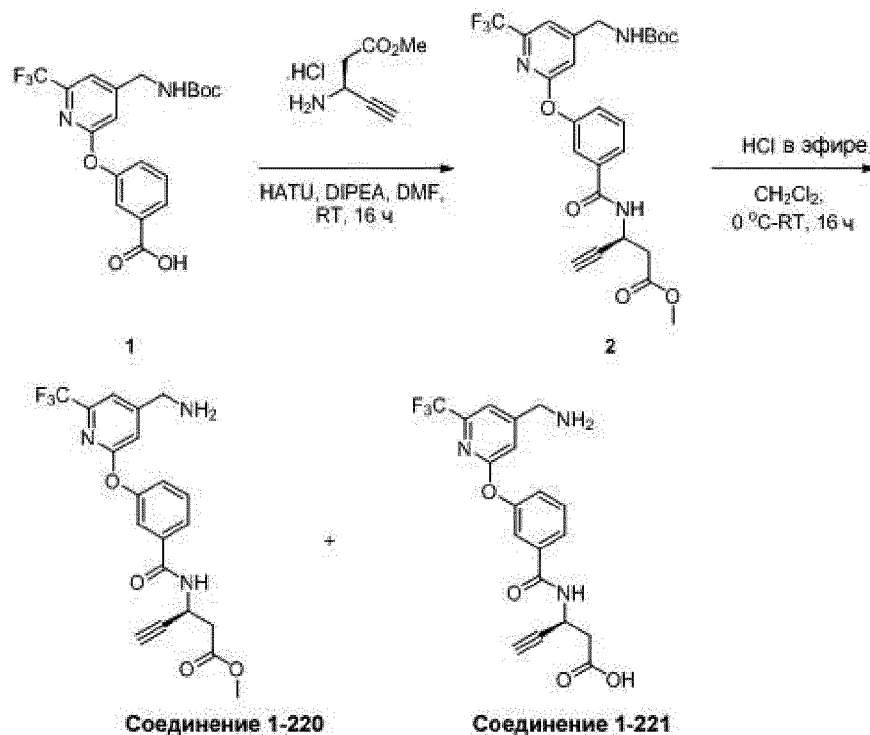
[00394] Титульное соединение (**1-218**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя гидросиламина гидрохлорид на Стадии 1. LCMS: 328.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Пример 81: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-метилбензамида гидрохлорид (Соединение 1-219)**



[00395] Титульное соединение (**1-219**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя *O*-метилгидроксиламин на Стадии 1. LCMS: 342.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Примеры 82 и 83: Метил (*S*)-3-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамидо)пент-4-иноат (Соединение 1-220) и (*S*)-3-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамидо)пент-4-иновая кислота (Соединение 1-221)**



**Стадия 1: Метил (*S*)-3-(3-((4-(((*tert*-бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамидо)пент-4-иноат (2)**

[00396] К раствору **Int-A** (200 мг, 0.48 ммоль) в DMF (8 мл) при перемешивании при RT добавляли метил (*S*)-3-аминопент-4-иноата гидрохлорид (62 мг, 0.48 ммоль) (полученный

по методике, описанной в публикации J. A. Zablocki *et al*, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2378), НАТУ (277 мг, 0.73 ммоль) и DIEA (0.25 мл, 1.46 ммоль) и смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюирование 30-35% EtOAc/гексан), получали соединение **2** (60 мг, 24%) в виде липкого твёрдого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.94 (br m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 – 7.59 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (br m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.25 (br m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 2.77 – 2.88 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); LCMS: 544.1 (M<sup>+</sup>+Na).

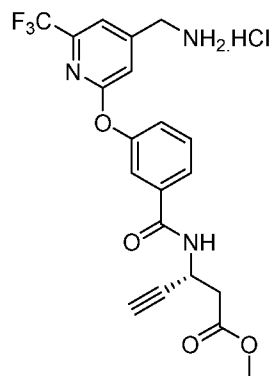
**Стадия 2: Метил (S)-3-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамидо)пент-4-ионат (Соединение 1-220) и (S)-3-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамидо)пент-4-иновая кислота (Соединение 1-221)**

[00397] К раствору соединения **2** (60 мг, 0.11 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) при перемешивании при 0 °C в инертной атмосфере прибавляли 2М HCl в Et<sub>2</sub>O (1 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли и остаток растирали с *n*-пентаном (2 x 2 мл), затем с Et<sub>2</sub>O (2 x 2 мл) и сушили в вакууме, получая твёрдое вещество, которое очищали (с помощью препаративной HPLC), получая соединение **1-220** (7 мг, 14%) в виде бесцветного масла и соединение **1-221** (6.5 мг, 14%) в виде твёрдого вещества белого цвета.

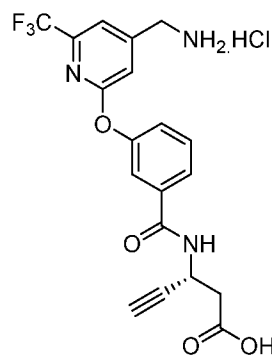
[00398] Соединение **1-220**: <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.70 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.51 – 7.55 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.26 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.75 (m, 1H); LCMS: 422.0 (M<sup>+</sup>+1).

[00399] Соединение **1-221**: <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.74 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 – 7.58 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.67 (br m, 2H), 2.62 (m, 1H); LCMS: 408.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Примеры 84 и 85: Метил (R)-3-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамидо)пент-4-иноата гидрохлорид (Соединение 1-222) и (R)-3-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамидо)пент-4-иновой кислоты гидрохлорид (Соединение 1-223) )**



Соединение 1-222



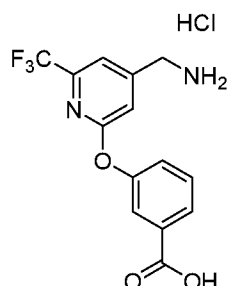
Соединение 1-223

[00400] Титульные соединения (**1-222** и **1-223**) получали по методике получения соединений из Примеров **82** и **83**, используя метил (R)-3-аминопент-4-иноата гидрохлорид (полученный по методике, описанной в публикации J. A. Zablocki *et al*, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2378) на Стадии 1.

[00401] Соединение **1-222**:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.87 (br m, 1H), 7.77 – 7.79 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.48 – 7.55 (m, 2H), 5.41 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 2.91 (m, 1H); LCMS: 421.9 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

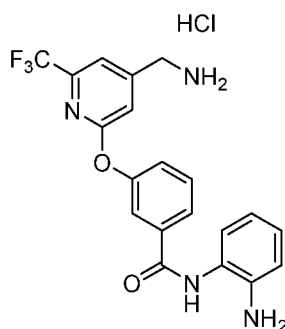
[00402] Соединение **1-223**:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.88 (m, 1H), 7.77 – 7.79 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.89 (m, 1H); LCMS: 407.9 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 86: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензойной кислоты гидрохлорид (Соединение 1-224)**



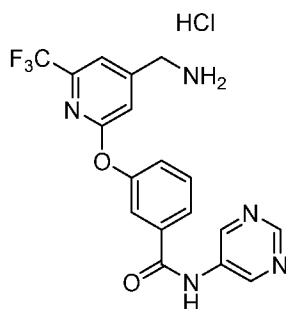
[00403] Титульное соединение (**1-224**) получали из **Int-A** по методике, описанной в Примере 1, Стадия 2. LCMS: 313.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(2-аминофенил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-225)**



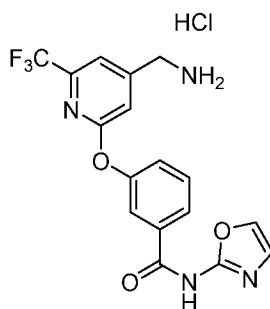
[00404] Титульное соединение (**1-225**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 5-аминопиридин на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.42 (br s, 1H), 8.66 (br s, 3H), 8.00 (m, 1H), 7.84 – 7.89 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.41 – 7.48 (m, 2H), 7.16 – 7.30 (m, 3H), 4.20 – 4.24 (m, 2H).

**Пример 88: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(пиримидин-5-ил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-226)**



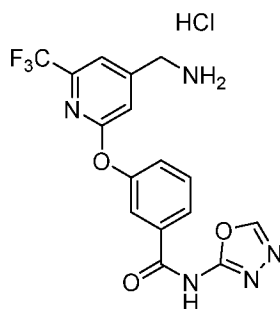
[00405] Титульное соединение (1-226) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 5-аминопиримидин на Стадии 1. LCMS: 390.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 89: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(оксазол-2-ил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-227)**



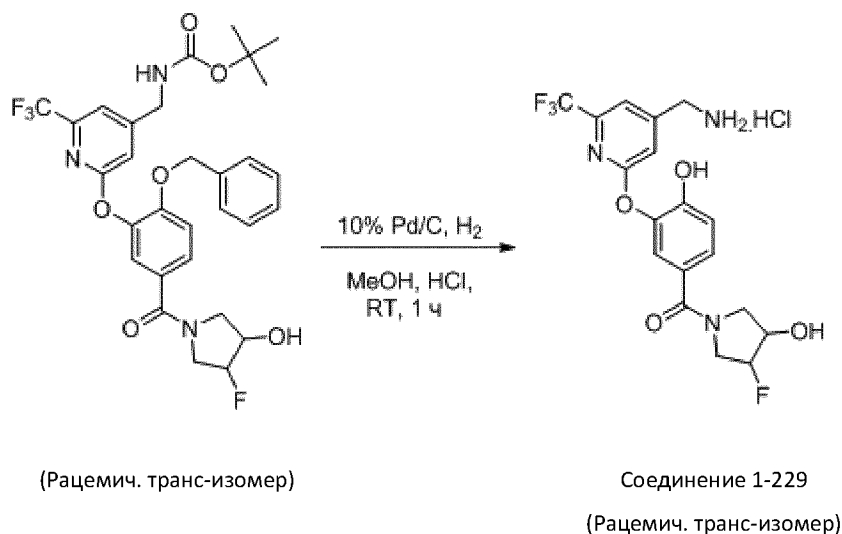
[00406] Титульное соединение (1-227) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 2-аминооксазол на Стадии 1. LCMS: 379.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 90: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-228)**



[00407] Титульное соединение (**1-228**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя 1,3,4-оксадиазол-2-амин на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.74 (br s, 3H), 7.88 (m, 1H), 7.53 – 7.70 (m, 6H), 7.36 (m, 1H), 4.20 – 4.30 (m, 2H).

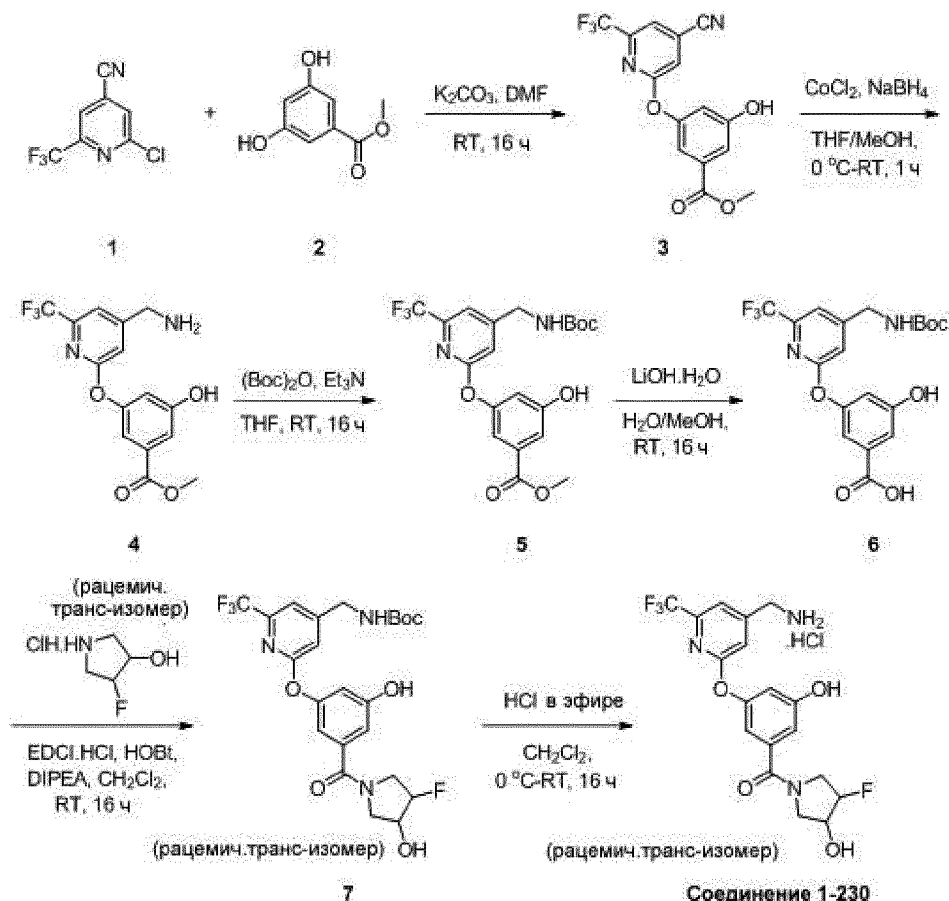
**Пример 91: Рацемический транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-4-гидроксифенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-229)**



[00408] К раствору рацемического *транс-трет*-бутил ((2-(2-(бензоилокси)-5-(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-карбонил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамата (20 мг, 0.04 ммоль) (из Примера 93, Стадия 6) в MeOH (10 мл) при перемешивании при RT добавляли конц. HCl (1 каплю) и 10% Pd/C (влажность 50%, 2 мг). Реакционную смесь перемешивали при RT в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атмосфера) в течение 1 ч. Смесь фильтровали через целит, промывая MeOH (8 мл). Фильтрат упаривали и остаток растирали с Et<sub>2</sub>O (2 x 1 мл), получали соединение **1-229** (15 мг, 91%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.34 – 7.40 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.30 (br s, 2H), 3.78 – 4.05 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.60 (m, 1H); LCMS: 416.0 (M<sup>+</sup>+1).



**Пример 92: Рацемический транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-5-гидроксибензил)(3-фтор-4-гидрокси-1-пирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-230)**



**Стадия 1: Метил 3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-5-гидроксибензоат (3)**

[00409] К раствору метил 3,5-дигидробензоата **2** (163 мг, 0.97 ммоль) в DMF (10 мл) при перемешивании при RT прибавляли  $K_2CO_3$  (161 мг, 1.16 ммоль) и 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотинитрила **1** (200 мг, 0.97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. К смеси прибавляли воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл) и объединённые органические вытяжки промывали рассолом (10 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюирование 20-25% EtOAc/гексан), получали соединение **3** (110 мг, 34%) в виде твёрдого вещества белого цвета.  $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.59 (s, 1H), 7.41 – 7.44 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.90 (br s, 1H), 3.91 (s, 3H); LCMS: 339.1 ( $M^+ + 1$ ).

**Стадия 2: Метил 3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-5-гидроксибензоат (4)**

[00410] К раствору соединения **3** (500 мг, 1.48 ммоль) в THF (5 мл) и MeOH (10 mL) при перемешивании при 0° С в инертной атмосфере порциями прибавляли CoCl<sub>2</sub> (572 мг, 4.44 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (562 мг, 14.8 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали в течение 1 ч. Смесь гасили ледяной водой (20 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали, получали соединение **4** (415 мг) в виде твёрдого вещества почти белого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.67 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.2 (br s, 2H); LCMS: 342.9 (M<sup>+</sup>+1).

**Стадия 3: Метил 3-((4-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-5-гидроксибензоат (5)**

[00411] К раствору соединения **4** (410 мг, сырой продукт) в THF (10 мл) при перемешивании при RT добавляли (Boc)<sub>2</sub>O (0.33 мл, 1.44 ммоль) и TEA (0.33 мл, 2.4 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюирование 30-40% EtOAc/гексан), получали соединение **5** (490 мг, 75% на две стадии) в виде твёрдого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.95 – 7.07 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.37 – 4.41 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.47 (br s, 9H); LCMS: 443.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Стадия 4: 3-((4-(((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-5-гидроксибензойная кислота (6)**

[00412] К раствору соединения **5** (245 мг, 0.55 ммоль) в смеси MeOH (3 мл) и воды (3 мл) при перемешивании при RT прибавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (46 мг, 1.1 ммоль) и смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. MeOH удаляли в вакууме и смесь гасили водой (15

мл), подкисляли лимонной кислотой до pH ~3 и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали, получали соединение **6** (200 мг, 84%) в виде вязкого масла бледно-жёлтого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.99 (br s, 1H), 10.10 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); LCMS: 429.0 (M<sup>+</sup>+1).

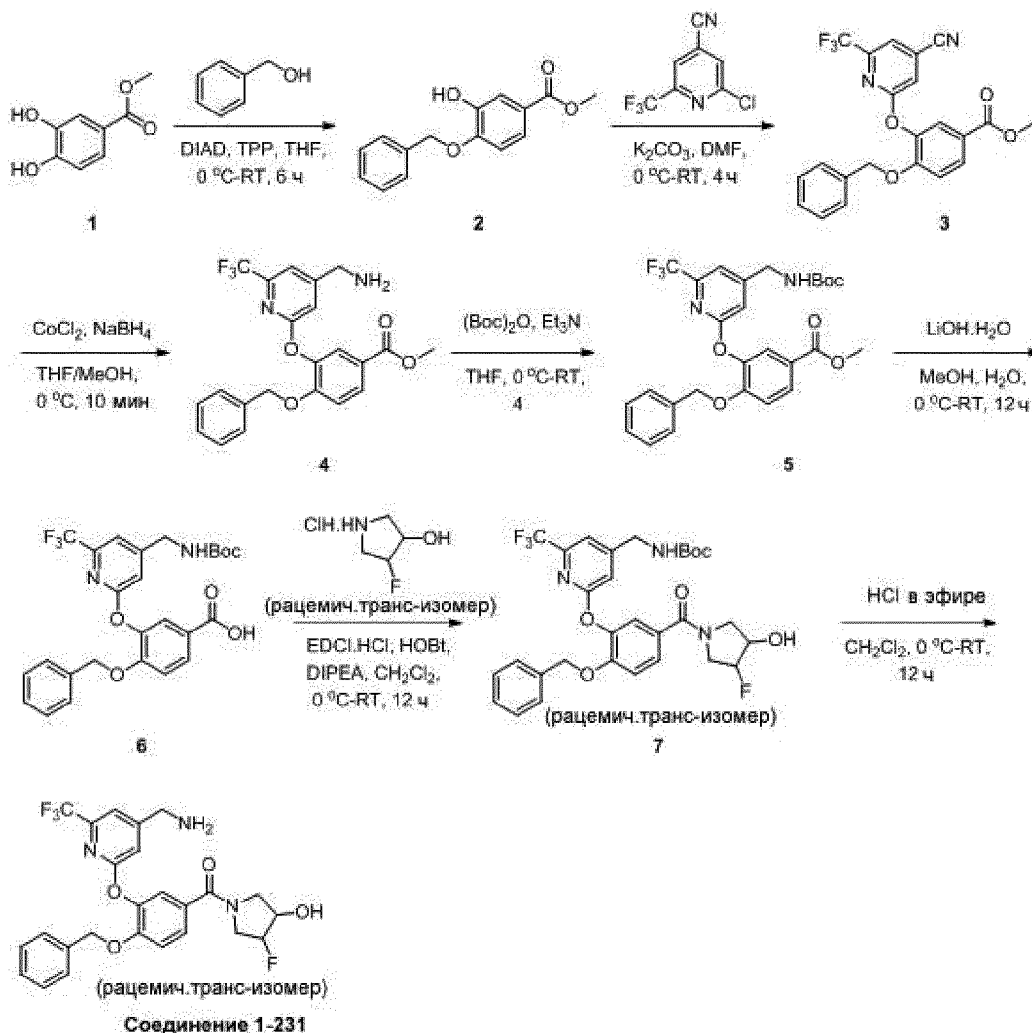
**Стадия 5: Рацемический транс-трет-бутил ((2-(3-(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-карбонил)-5-гидроксифенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (7)**

[00413] К раствору соединения **6** (200 мг, 0.47 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) при перемешивании при RT прибавляли EDCI гидрохлорид (178 мг, 0.93 ммоль), HOBt (32 мг, 0.23 ммоль), рацемический транс-4-фторпирролидин-3-ола гидрохлорид (99 мг, 0.7 ммоль) и DIEA (0.16 мл, 0.93 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (15 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюирование 3-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), получали соединение **7** (150 мг, 62%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета. LCMS: 538.0 (M<sup>+</sup>+Na).

**Стадия 6: Рацемический транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-5-гидроксифенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-230)**

[00414] К раствору соединения **7** (125 мг, 0.24 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли 2M HCl в Et<sub>2</sub>O (3 мл, 6 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме, а сырой продукт очищали (препаративная HPLC), получали соединение **1-230** (45 мг, 41%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.62 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.69 – 3.99 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), в виде смеси ротамеров; LCMS: 416.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Пример 93: Рацемический транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-4-(бензилокси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон**  
**(Соединение 1-231)**



**Стадия 1: Метил 4-(бензилокси)-3-гидроксибензоат (2)**

[00415] К раствору диизопропил азодикарбоксилата (0.9 мл, 4.46 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (1.17 г, 4.46 ммоль) в THF (40 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли бензиловый спирт (321 мг, 2.98 ммоль) и смесь перемешивали 10 мин. Добавляли метил 3,4-дигидроксибензоат **1** (500 мг, 2.98 ммоль) в THF (10 мл) и смесь оставляли нагреваться до RT и перемешивали 6 ч. Смесь упаривали и сырой остаток очищали (силикагель; элюирование 5% EtOAc/гексан), получали соединение **2** (350 мг, 45%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.57 – 7.62 (m, 2H), 7.41 – 7.43 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); LCMS: 256.9 (M - H<sup>+</sup>).

**Стадия 2: Метил 4-(бензилокси)-3-((4-циано-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоат (3)**

[00416] К раствору соединения **2** (350 мг, 1.36 ммоль) в DMF (10 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотинитрил (279 мг, 1.36 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (281 мг, 2.03 ммоль). Смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали в течение 4 ч. К смеси прибавляли воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюент 2% EtOAc/гексан), получали соединение **3** (540 мг, 93%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.96 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 – 7.28 (m, 3H), 7.03 – 7.07 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 3.90 (s, 3H); LCMS: 427.1 (M - H<sup>+</sup>).

**Стадия 3: Метил 3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-4-(бензилокси)бензоат (4)**

[00417] К раствору соединения **3** (540 мг, 1.26 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (20 мл) при 0 °C при перемешивании в инертной атмосфере порциями прибавляли CoCl<sub>2</sub> (488 мг, 3.78 ммоль), а затем NaBH<sub>4</sub> (479 мг, 12.62 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин. Смесь гасили ледяной водой (30 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл), промывали рассолом (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали, получая соединение **4** (540 мг) в виде зелёного масла. Его использовали без дополнительной очистки. LCMS: 433.3 (M<sup>+</sup>+1).

**Стадия 4: Метил 4-(бензилокси)-3-((4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоат (5)**

[00418] К раствору соединения **4** (540 мг, неочищенное соединение) в THF (50 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли (Boc)<sub>2</sub>O (0.34 мл, 1.5 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0.26 мл, 1.87 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали 4 ч. К смеси прибавляли воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюент 15% EtOAc/гексан), получали соединение **5** (350 мг,

53% на две стадии) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.90 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.23 – 7.25 (m, 4H), 7.06 – 7.10 (m, 2H), 6.96 – 7.02 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.90 (br s, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

**Стадия 5: 4-(Бензилокси)-3-((4-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензойная кислота (6)**

[00419] К раствору соединения **5** (350 мг, 0.66 ммоль) в смеси MeOH (15 мл) и воды (5 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (55 мг, 1.31 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали 12 ч. Смесь упаривали и к полученному остатку добавляли воду (20 мл) и подкисляли лимонной кислотой до pH ~4. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили в вакууме, получали соединение **6** (208 мг, 61%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  12.86 (br s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 – 7.26 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.98 – 7.01 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.25 (m, 2H), 1.38 (s, 9H); LCMS: 519.0 ( $\text{M}^+$ +1).

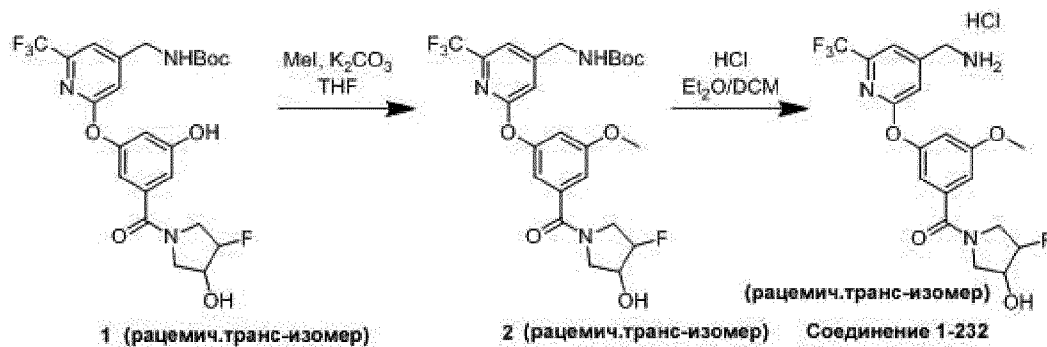
**Стадия 6: Рацемический транс-*трет*-бутил ((2-(2-бензилокси)-5-(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-карбонил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (7)**

[00420] К раствору соединения **6** (208 мг, 0.4 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) при 0 °C при перемешивании прибавляли рацемический транс-4-фторпирролидин-3-ола гидрохлорид (73 мг, 0.52 ммоль), EDCI гидрохлорид (115 мг, 0.6 ммоль), HOBt (54 мг, 0.4 ммоль) и DIEA (0.21 мл, 1.2 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали в течение 12 ч. К смеси прибавляли воду (15 мл) и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (10 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюировали 40% EtOAc/гексан), получали соединение **7** (113 мг, 46%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.59 (br m, 1H), 7.45 – 7.52 (m, 3H), 7.22 – 7.29 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 7.01 – 7.04 (m, 2H), 5.56 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.38 – 3.92 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), в виде смеси ротамеров.

**Стадия 7: Рацемический транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-4-(бензилокси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-231)**

[00421] К раствору соединения 7 (110 мг, 0.2 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли 2М HCl в  $\text{Et}_2\text{O}$  (12 мл, 24 ммоль) и смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 12 ч. Смесь упаривали и остаток очищали (препаративная HPLC), получали соединение **1-231** (40 мг, 40%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.56 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 – 7.28 (m, 4H), 7.12 – 7.15 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.69 – 3.94 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), в виде смеси ротамеров; LCMS: 506.3 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 94: Рацемический транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-5-метоксифенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-232)**



**Step 1: Рацемический транс-*трет*-бутил ((2-(3-(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-карбонил)-5-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (2)**

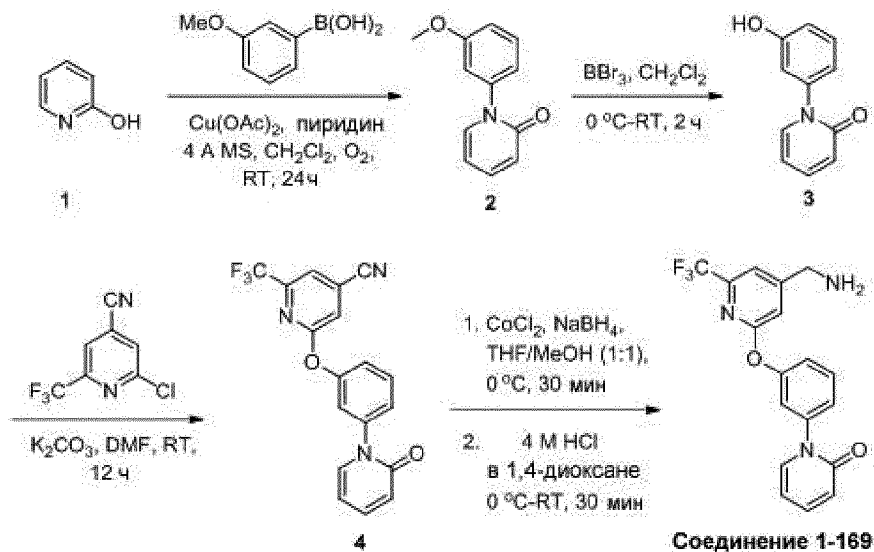
[00422] К раствору рацемического *транс-трет*-бутил ((2-(3-(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-карбонил)-5-гидроксифенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамата **1** (24 мг, 0.046 ммоль) (из Примера 92, Стадия 5) в THF (3 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (13 мг, 0.091 ммоль) и иодметан (13 мг, 0.091 ммоль). Смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0 °C и прибавляли к ней иодметан (26 мг, 0.183 ммоль) и DMF (1.5 мл). Смесь перемешивали

при RT в течение 3 ч. Упаривали под уменьшенным давлением и сушили в вакууме, получали соединение **2** (45 мг) в виде твёрдого вещества белого цвета, которое не подвергали дополнительной очистке. LCMS: 530.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Стадия 2: Рацемический транс-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-5-метоксифенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-232)**

[00423] Титульное соединение (**1-232**) получали из соединения **2** (37 мг) по методике, описанной в Пример 1, Стадия 2.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.80 (br s, 3H), 7.87 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.91 – 6.95 (m, 3H), 5.67 (m, 1H), 4.79 – 5.08 (m, 2H), 4.10 – 4.30 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.40 – 3.70 (br m, 3H); LCMS: 430.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 95: 1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)пиридин-2(1H)-он (Соединение 1-169)**



**Стадия 1: 1-(3-Метоксифенил)пиридин-2(1H)-он (2)**

[00424] К раствору пиридин-2-ола **1** (500 мг, 5.26 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) при перемешивании при RT прибавляли (3-метоксифенил)бороновую кислоту (1.59 г, 10.53 ммоль),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (209 мг, 1.05 ммоль), пиридин (0.8 мл, 10.53 ммоль) и 4 Å MS (кат.). Смесь перемешивали при RT в атмосфере  $\text{O}_2$  в течение 24 ч. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc (50 мл) и фильтрат упаривали. Остаток растворяли в воде (20 мл),



добавляли нас. водн.  $\text{CuSO}_4$  (20 мл), затем экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 30 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (20 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали (силикагель; элюент 35%  $\text{EtOAc}$ /гексан), получали соединение **2** (760 мг, 76%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.61 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.91 – 6.97 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 3.77 (s, 3H); LCMS: 201.9 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Стадия 2: 1-(3-Гидроксифенил)пиридин-2(1H)-он (3)**

[00425] К раствору соединения **2** (170 мг, 0.84 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) при перемешивании при 0 °C в инертной атмосфере прибавляли  $\text{VBr}_3$  (0.16 мл, 1.69 ммоль). Смесь нагревали до RT и перемешивали 2 ч. Смесь гасили нас. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (10 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Сырой продукт растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 5 мл), получали соединение **3** (65 мг, 41%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.81 (s, 1H), 7.59 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.46 – 7.51 (m, 1H), 7.29 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.83 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 1H), 6.74 – 6.78 (m, 2H), 6.45 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 6.28 (td,  $J = 6.7, 1.2$  Hz, 1H); LCMS: 187.9 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

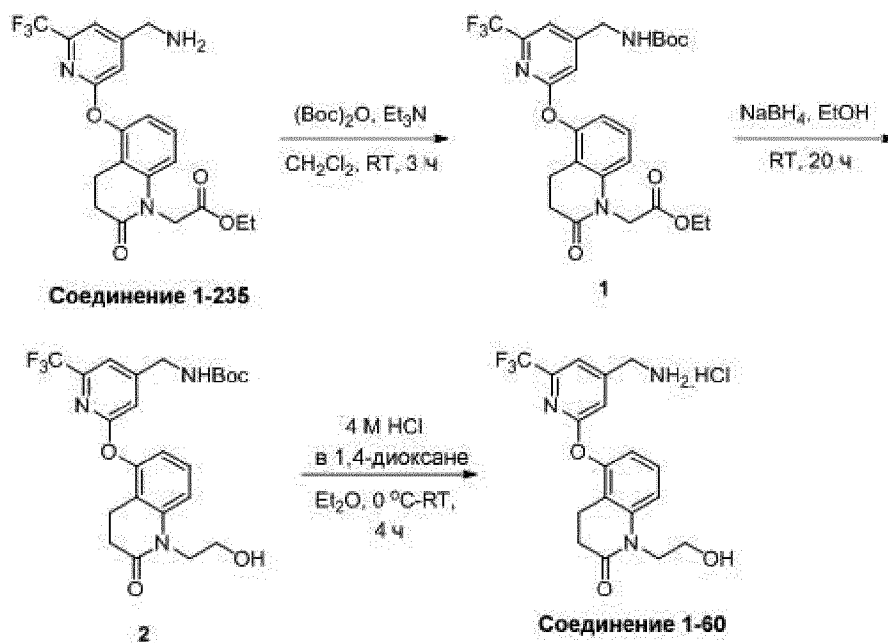
**Стадия 3: 2-(3-(2-Оксопиридин-1(2H)-ил)фенокси)-6-(трифторметил)изоникотинонитрил (4)**

[00426] Смесь 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотинонитрила (200 мг, 0.97 ммоль), соединения **3** (181 мг, 0.97 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (268 мг, 1.94 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при RT в течение 12 ч. К смеси прибавляли воду (20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2 x 20 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (15 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюирование: 50%  $\text{EtOAc}$ /гексан), получали соединение **4** (220 мг, 77%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58 – 7.67 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.33 – 7.41 (m, 3H), 6.49 (m, 1H), 6.33 (m, 1H); LCMS: 357.9 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Стадия 4: 1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)пиридин-2(1H)-он (Соединение 1-169)**

[00427] К раствору соединения **5** (150 мг, 0.42 ммоль) в THF/MeOH (1:1, 10 мл) при перемешивании при 0 °С в инертной атмосфере порциями прибавляли CoCl<sub>2</sub> (136 мг, 1.05 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (80 мг, 2.11 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. К смеси прибавляли EtOAc (20 мл) и воду (20 мл), фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (15 мл). Фильтрат промывали водой (15 мл), рассолом (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали, получали заданный амин. К этому амину прибавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл) при 0 °С и перемешивали при RT в течение 30 мин. Затем упаривали в вакууме, получали сырой продукт, который очищали (препаративной HPLC), получали соединение **1-169** (24 мг, 15%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.64 – 7.68 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.25 – 7.34 (m, 4H), 6.48 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.21 (br s, 2H); LCMS: 361.9 (M<sup>+</sup>+1).

**Пример 96: 5-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1-(2-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она гидрохлорид (Соединение 1-60)**



**Стадия 1: Этил 2-(5-((4-(((*tert*-бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)ацетат (1)**

[00428] К раствору этил 2-(5-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)ацетата (120 мг, 0.28 ммоль) (из Примера 97) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(20 мл) при перемешивании при RT прибавляли  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (0.1 мл, 0.42 ммоль) и TEA (0.08 мл, 0.57 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 3 ч. К смеси прибавляли воду (15 мл) и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 15 мл), промывали рассолом (10 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюирование 20% EtOAc/гексан), получали соединение **1** (100 мг, 67%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.58 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 2.61 – 2.67 (m, 2H), 2.51 – 2.53 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.19 (m, 3H); LCMS: 546.1 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

**Стадия 2: трет-Бутил ((2-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (2)**

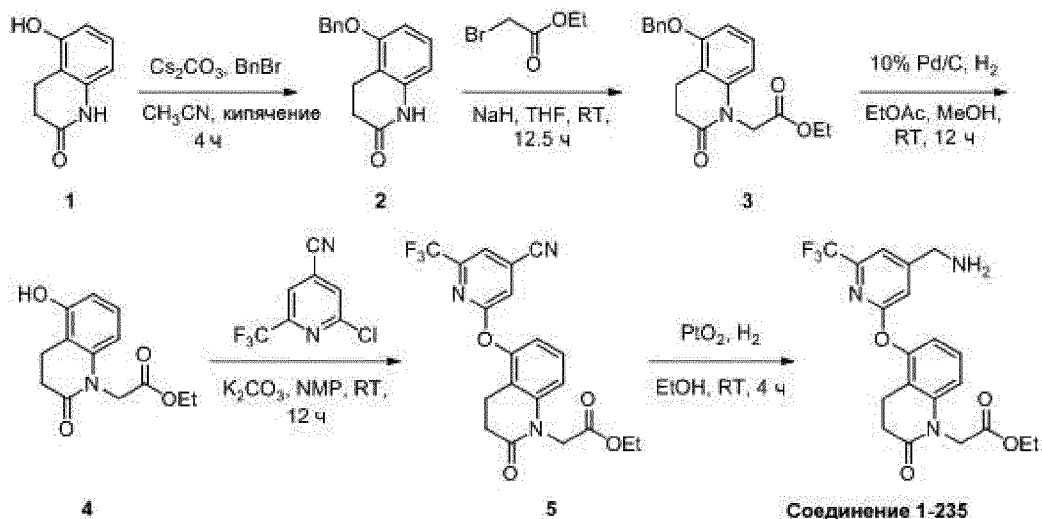
[00429] К раствору соединения **1** (50 мг, 0.009 ммоль) в EtOH (2 мл) при перемешивании при RT в инертной атмосфере прибавляли  $\text{NaBH}_4$  (54 мг, 1.43 ммоль) и смесь перемешивали при RT в течение 20 ч. К смеси прибавляли воду (15 мл), подкисляли лимонной кислотой до pH ~3 и экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл), промывали рассолом (10 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюент 40% EtOAc/гексан), получали соединение **2** (20 мг, 43%) в виде липкого твёрдого вещества бледно-коричневого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.29 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.93 – 7.02 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 2.74 – 2.80 (m, 2H), 2.59 – 2.64 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); LCMS: 482.1 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Стадия 3: 5-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1-(2-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она гидрохлорид (Соединение 1-60)**

[00430] К раствору соединения **2** (20 мг, 0.04 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли 4 M HCl в 1,4-диоксане (2 мл). Смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали 4 ч. Летучие вещества удаляли под уменьшенным давлением. Остаток растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 1 мл), *n*-пентаном (2 x 1 мл) и сушили в вакууме. Сырой продукт растворяли в воде (2 мл) и упаривали под уменьшенным давлением, получали соединение **1-60** (10 мг, 58%) в виде липкого твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,

CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.62 (s, 1H), 7.31 – 7.38 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.73 – 2.78 (m, 2H), 2.54 – 2.59 (m, 2H); LCMS: 381.9 (M<sup>+</sup>+1).

**Пример 97: Этил 2-(5-((4-(аминоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)ацетат (Соединение 1-235)**



**Стадия 1: 5-(Бензилокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (2)**

[00431] К раствору 5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она **1** (2 г, 12.27 ммоль) в ацетонитриле (80 мл) при перемешивании при RT прибавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 г, 18.4 ммоль) и бензилбромид (1.46 мл, 12.27 ммоль). Смесь нагревали при кипении в течение 4 ч. По охлаждении до RT к смеси прибавляли воду (50 мл) и перемешивали 20 мин. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (15 мл) и сушили в вакууме, получали соединение **2** (2.5 г, 81%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10.05 (s, 1H), 7.44 – 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.41 (m, 2H); LCMS: 254.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Стадия 2: Этил 2-(5-(бензилокси)-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)ацетат (3)**

[00432] К раствору соединения **2** (2.5 г, 9.88 ммоль) в THF (80 мл) при перемешивании при RT в инертной атмосфере прибавляли NaH (60% в минеральном масле, 593 мг, 14.82 ммоль) при RT и смесь перемешивали в течение 30 мин. К этой смеси прибавляли этил 2-бромацетат (2.47 г, 14.82 ммоль) и смесь перемешивали при RT в течение 12 ч. К смеси

прибавляли ледяную воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (25 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюент 20% EtOAc/гексан), получали соединение **3** (2 г, 61%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.43 – 7.47 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS: 340.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Стадия 3: Этил 2-(5-гидрокси-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)ацетат (4)**

[00433] К раствору соединения **3** (2 г, 5.9 ммоль) в EtOAc (50 мл) и MeOH (20 мл) при перемешивании при RT добавляли 10% Pd/C (влажность 50%, ~ 800 мг). Смесь перемешивали при RT в среде H<sub>2</sub> (1 атмосфера) в течение 12 ч. Смесь фильтровали через целит, промывая MeOH (30 мл). Фильтрат упаривали под уменьшенным давлением и сырой продукт растирали с *n*-пентаном (2 x 10 мл), получали соединение **4** (1.4 г, 95%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.61 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 2.76 – 2.81 (m, 2H), 2.51 – 2.54 (m, 2H), 1.19 (m, 3H); LCMS: 250.0 (M<sup>+</sup>+1).

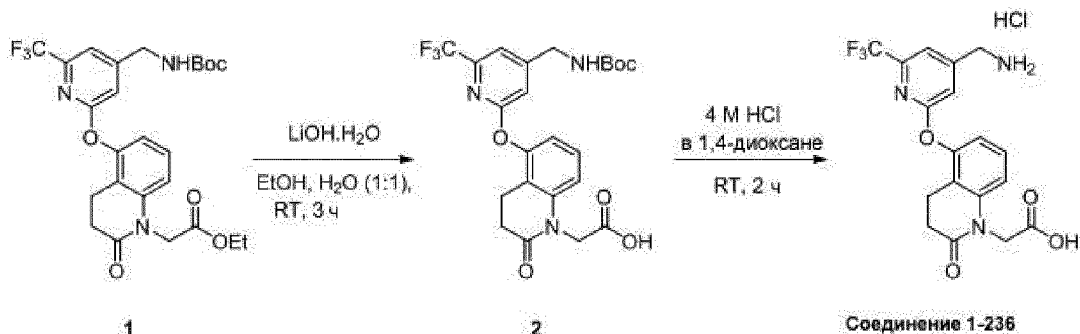
**Стадия 4: Этил 2-(5-((4-циано-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)ацетат (5)**

[00434] К раствору соединения **4** (200 мг, 0.8 ммоль) в *N*-метил-2-пирролидоне (5 мл) при перемешивании при RT прибавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (222 мг, 1.61 ммоль) и 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотинитрила (182 мг, 0.88 ммоль) и смесь перемешивали в течение 12 ч. К смеси прибавляли воду (15 мл) и перемешивали 20 мин. Полученное твёрдое вещество (осадок) отфильтровывали и растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток растирали с *n*-пентаном (2 x 2 мл), получали соединение **5** (210 мг, 62%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 2.65 – 2.70 (m, 2H), 2.50 – 2.55 (m, 2H), 1.20 (m, 3H); LCMS: 420.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Стадия 5: Этил 2-(5-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-ил)ацетат (Соединение 1-235)**

[00435] К раствору соединения **5** (158 мг, 0.38 ммоль) в этаноле (10 мл) при перемешивании при RT прибавляли PtO<sub>2</sub> (16 мг). Реакционную смесь перемешивали при RT под H<sub>2</sub> (1 атмосфера) в течение 4 ч. Смесь фильтровали через слой целита, промывая EtOH (10 мл). Фильтрат упаривали под уменьшенным давлением и сырой продукт растирали с *n*-пентаном (2 x 5 мл), получая соединение **1-235** (126 мг, 79%) в виде твёрдого вещества бледно-коричневого цвета. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.62 (s, 1H), 7.26 – 7.33 (m, 2H), 6.89 (dd, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.65 – 2.70 (m, 2H), 2.51 – 2.55 (m, 2H), 2.03 (br s, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS: 424.3 (M<sup>+</sup>+1).

**Пример 98: 2-(5-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-ил)уксусной кислоты гидрохлорид (Соединение 1-236)**



**Стадия 1: 2-(5-((4-(((*tert*-Бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-ил)уксусная кислота (**2**)**

[00436] К раствору этил 2-(5-((4-(((*tert*-бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-ил)ацетата **1** (35 мг, 0.07 ммоль) (из Примера 96, Стадия 1) в смеси этанол/вода (1:1, 10 мл) при перемешивании при RT добавляли LiOH моногидрат (3 мг, 0.13 ммоль) и смесь перемешивали 3 ч. Летучие вещества (этанол) удаляли под уменьшенным давлением. К остатку прибавляли воду (10 мл), подкисляли лимонной кислотой до pH ~4 и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (8 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),

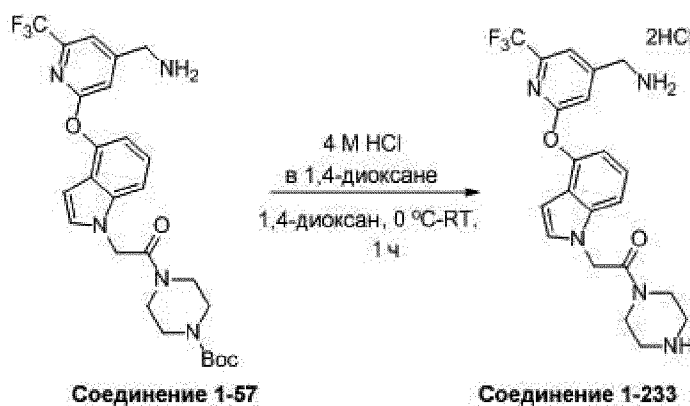
фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Остаток очищали, растирая его с Et<sub>2</sub>O (2 x 3 мл), затем с *n*-пентаном (2 x 3 мл) и сушили в вакууме, получали соединение **2** (28 мг, 85%), твёрдое вещество почти белого цвета. LCMS: 496.1 (M<sup>+</sup>+1).

**Стадия 2: 2-(5-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-ил)уксусной кислоты гидрохлорид (Соединение 1-236)**

[00437] К соединению **2** (28 мг, 0.06 ммоль) прибавляли HCl (4М раствор в 1,4-диоксане, 5 мл, 20 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 2 ч. Смесь упаривали под уменьшенным давлением. Остаток очищали, растирая с Et<sub>2</sub>O (2 x 2 мл), а затем с *n*-пентаном (2 x 2 мл) и сушили в вакууме, получали соединение **1-236** (19 мг, 76%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.

**[00438]** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.63 (br s, 1H), 8.61 (br s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.64 – 2.69 (m, 2H), 2.52 – 2.55 (m, 2H); LCMS: 395.9 (M<sup>+</sup>+1).

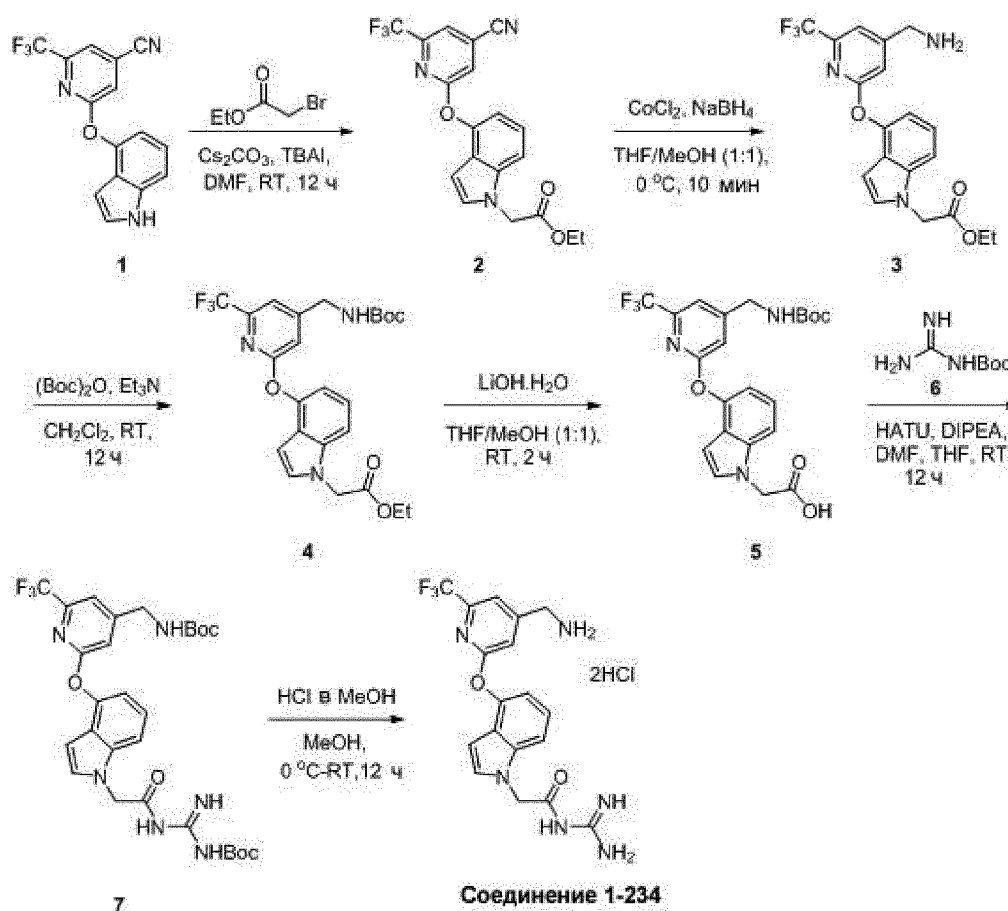
**Пример 99: 2-(4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)-1-(пиперазин-1-ил)этан-1-она дигидрохлорид (Соединение 1-233)**



[00439] К раствору *трет*-бутил 4-(2-(4-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)пиперазин-1-карбоксилата **1-57** (100 мг, 0.19) (из Примера 52) в 1,4-диоксане (1 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл). Смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 1 ч. Смесь упаривали в вакууме и сырой продукт растирали с EtOAc (2 x 3 мл), затем очищали (препаративная HPLC),

получали титульное соединение (18 мг, 22%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.97 (br s, 2H), 8.39 (br s, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.21 – 4.23 (m, 2H), 3.78 – 3.80 (m, 2H), 3.65 – 3.67 (m, 2H), 3.25 – 3.27 (m, 2H), 3.05 – 3.16 (m, 2H); LCMS: 433.9 ( $\text{M}^++1$ ).

**Пример 100: 2-(4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)-*N*-карбамимидоилацетамида дигидрохлорид (Соединение 1-234)**



**Стадия 1: Этил 2-(4-((4-циано-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)ацетат (2)**

**[00440]** К раствору 2-((1*H*-индол-4-ил)окси)-6-(трифторметил)изоникотинитрила **1** (440 мг, 1.46 ммоль) (из Примера 49, Стадия 1) в DMF (5 мл) при перемешивании при RT прибавляли этил 2-бромацетат (487 мг, 2.91 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (983 мг, 4.37 ммоль) и  $\text{NBu}_4\text{I}$



(234 мг, 0.73 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 12 ч. К смеси прибавляли воду (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (15 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюент 10% EtOAc/гексан), получали соединение **2** (370 мг, 65%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.30 – 7.37 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 1.19 (m, 3H); LCMS: 390.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Стадия 2: Этил 2-(4-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-индол-1-ил)ацетат (3)**

[00441] К раствору соединения **2** (310 мг, 0.8 ммоль) в THF/MeOH (1:1, 20 мл) при перемешивании при 0 °C в инертной атмосфере прибавляли CoCl<sub>2</sub> (76 мг, 2.0 ммоль), а затем NaBH<sub>4</sub> (257 мг, 2.0 ммоль) порциями и смесь перемешивали 10 мин. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали, получали соединение **3** (230 мг) в виде полутвёрдого вещества бледно-коричневого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. LCMS: 394.3 (M<sup>+</sup>+1).

**Стадия 3: Этил 2-(4-((4-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-индол-1-ил)ацетат (4)**

[00442] К раствору соединения **3** (230 мг, сырой продукт) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) при перемешивании при RT прибавляли TEA (0.24 мл, 1.76 ммоль), а затем (Boc)<sub>2</sub>O (0.15 мл, 0.64 ммоль) и смесь перемешивали в течение 12 ч. К смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (15 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали (силикагель; элюент 10% EtOAc/гексан), получали соединение **4** (191 мг, 49% на две стадии) в виде твёрдого вещества бледно-коричневого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.56 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31 – 7.35 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.22 (m, 3H); LCMS: 494.1 (M<sup>+</sup>+1).

**Стадия 4: 2-(4-(((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)уксусная кислота (5)**

[00443] К раствору соединения **4** (140 мг, 0.28 ммоль) в THF/MeOH (1:1, 10 мл) при перемешивании при RT прибавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (60 мг, 1.42 ммоль) и смесь перемешивали 2 ч. Летучие вещества удаляли под уменьшенным давлением. К остатку прибавляли воду (15 мл) и промывали EtOAc (2 x 5 мл). Органический слой отделяли, а водный слой подкисляли насыщенным раствором лимонной кислоты до pH ~3 и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали в вакууме, получали соединение **5** (110 мг, 83%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета, которое не требовало дополнительной очистки. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.52 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 – 7.32 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 1.34 (s, 9H).

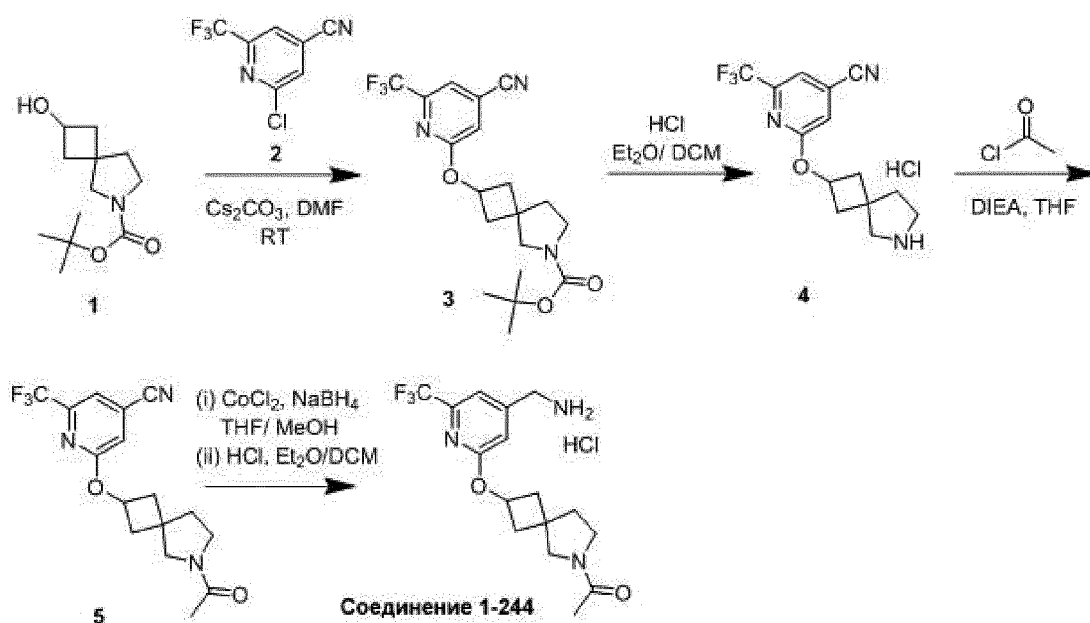
**Стадия 5: 2-(4-(((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)-*N*-Вос-карбамимидоилацетамид (7)**

[00444] К раствору соединения **5** (31 мг, 0.07 ммоль) в DMF (5 мл) и THF (1 мл) при перемешивании при RT прибавляли HATU (38 мг, 0.1 ммоль) и DIEA (0.03 мл, 0.2 ммоль) и смесь перемешивали 15 мин. К этой смеси прибавляли *N*-Вос-гуанидин **6** (16 мг, 0.1 ммоль) и смесь перемешивали при RT в течение 12 ч. Смесь упаривали и к остатку прибавляли воду (10 мл), а затем экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (8 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюирование 10% EtOAc/гексан), получали соединение **7** (35 мг, 62%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.11 (br s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 – 7.34 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.16 (br s, 1H), 5.01 (br s, 2H), 4.21 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (s, 9H); LCMS: 629.2 (M<sup>+</sup>+Na).

**Стадия 6: 2-(4-(((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)-*N*-карбамимидоилацетамида дигидрохлорид (Соединение 1-234)**

[00445] К раствору соединения 7 (30 мг, 0.05 ммоль) в MeOH (1 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли HCl в MeOH (2 мл). Реакционную смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали 12 ч. Летучие вещества удаляли и сырой продукт очищали (препаративная HPLC), получали соединение **1-234** (10 мг, 43%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.21 – 7.28 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.25 (s, 2H); LCMS: 407.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 101: 1-(2-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)этанона гидрохлорид (Соединение 1-244)**



**Стадия 1: *трет*-Бутил 2-((4-циано-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (**3**)**

[00446] Смесь *трет*-бутил 2-гидрокси-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата **1** (950 мг, 4.18 ммоль), 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотинитрила **2** (1.03 г, 4.99 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.73 г, 8.4 ммоль) и DMF (22 мл) перемешивали при RT в течение 16 ч. Смесь распределяли между водой, рассолом, водн. 1M HCl и EtOAc. Органический слой отделяли, а водн. слой повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединённые органические вытяжки сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Остаток очищали (силикагель; элюирование: 0-40% EtOAc/гексан), получали

соединение **3** (1.04 г, 63%) в виде жёлтого масла.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.00 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.10 – 3.30 (m, 6H), 2.00 – 2.20 (m, 2H), 1.80 – 2.00 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); LCMS: 342.0 ( $\text{M}^+ + 1 - \text{C}_4\text{H}_9$ ).

**Стадия 2: 2-(6-Азаспиро[3.4]октан-2-илокси)-6-(трифторметил)изоникотинонитрила гидрохлорид (4)**

Смесь соединения **3** (935 мг, 2.35 ммоль), HCl (2M в Et<sub>2</sub>O, 5 мл, 10 ммоль) и DCM (5 мл) перемешивали при RT в течение 16 ч. Смесь упаривали под уменьшенным давлением и сушили, получали соединение **4** (775 мг, 99%) в виде твёрдого вещества белого цвета, которое не требовало дополнительной очистки.

[00447]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.11 (br s, 2H), 8.02 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.00 – 3.40 (m, 5H), 2.62 (m, 1H), 2.10 – 2.40 (m, 2H), 2.00 – 2.20 (m, 2H); LCMS: 298.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Стадия 3: 2-((6-Ацетил-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил)окси)-6-(трифторметил)изоникотинонитрил (5)**

[00448] К раствору соединения **4** (100 мг, 0.30 ммоль), DIEA (0.116 мг, 0.899 ммоль) в THF (1.5 мл) при перемешивании при RT прибавляли ацетилхлорид (23 мг, 0.30 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 3 ч. Смесь упаривали под уменьшенным давлением. Остаток сразу же очищали (силикагель; элюирование 0-100% EtOAc/гексан), получали соединение **5** (38 мг, 38%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.01 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.20 – 3.40 (m, 6H), 2.10 – 2.30 (m, 2H), 1.80 – 2.00 (m, 5H); LCMS: 340.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

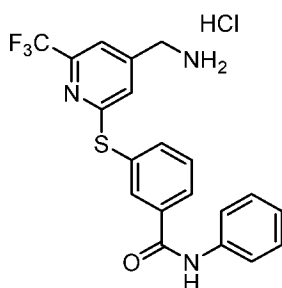
**Стадия 4: 1-(2-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)этанона гидрохлорид (Соединение 1-244)**

[00449] К раствору соединения **5** (38 мг, 0.112 ммоль) в THF/MeOH (1:1, 2 мл) при перемешивании при 0 °C добавляли порциями CoCl<sub>2</sub> (29 мг, 0.224 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (42 мг, 1.12 ммоль) в инертной атмосфере. Реакционную смесь нагревали до RT и перемешивали 45 мин. Реакционную смесь упаривали под уменьшенным давлением и полученный остаток растворяли в EtOAc. Этот раствор фильтровали через слой целита и остаток промывали

10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Фильтрат промывали рассолом (10 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением, получая нужное соединение.

**[00450]** К этому амину в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) прибавляли HCl (2М в Et<sub>2</sub>O, 2 мл, 4 ммоль) и смесь перемешивали при RT в течение 10 мин. Полученное твёрдое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме, получали соединение **1-244** (25 мг, 59%) в виде твёрдого вещества белого цвета. LCMS: 344.0 (M<sup>+</sup>+1).

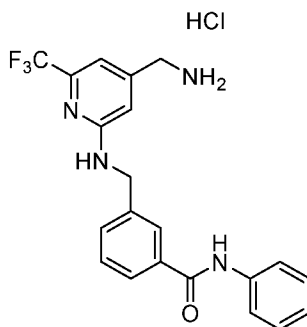
**Пример 102: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)тио)-N-фенилбензамида гидрохлорид (Соединение 1-68)**



**[00451]** Титульное соединение (**1-68**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя **Int-M** на Стадии 1.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.40 (s, 1H), 8.45 (br s, 3H), 8.21 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.72 – 7.85 (m, 4H), 7.67 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.30 – 7.35 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 4.07 – 4.17 (m, 2H); LCMS: 404.0 (M<sup>+</sup>+1).

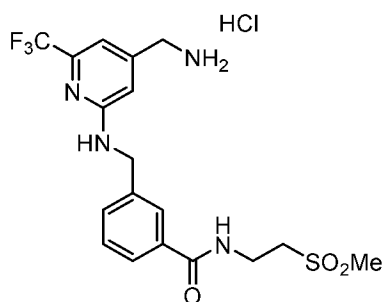
**Пример 103: 3-(((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)-N-фенилбензамида гидрохлорид (Соединение 1-105)**



[00452] Титульное соединение (**1-105**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя **Int-L** на Стадии 1.

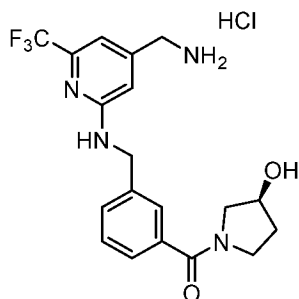
[00453]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.24 (br s, 3H), 7.90 – 7.96 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.05 – 7.11 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.57 (m, 2H), 3.99 (m, 2H); LCMS: 401.3 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 104: 3-(((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)-N-(2-(метилсульфонил)этил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-106)**



[00454] Титульное соединение (**1-106**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя **Int-L** и 2-(метилсульфонил)этан-1-амин гидрохлорид на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.70 (m, 1H), 8.34 (br s, 3H), 7.91 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.53 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.61 – 3.69 (m, 2H), 3.32 – 3.37 (m, 2H), 3.01 (s, 3H); LCMS: 431.3 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

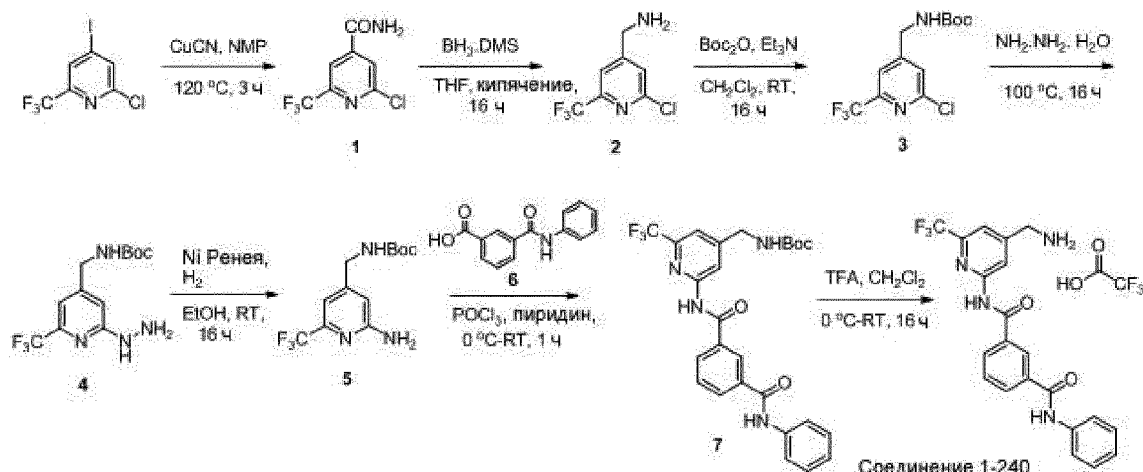
**Пример 105: (S)-3-(((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)фенил(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Соединение 1-237)**



[00455] Титульное соединение (**1-237**) получали по методике, описанной в Примере 1, используя **Int-L** и (S)-пирролидин-3-ол на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.48 (br s, 3H), 7.93 (br s, 1H), 7.41 – 7.48 (m, 2H), 7.33 – 7.39 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.83 (s, 1H),

4.53 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.96 – 3.99 (m, 2H), 3.45 – 3.59 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 1.70 – 1.97 (m, 2H); LCMS: 395.1 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 106:  $N^1$ -(4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)- $N^3$ -фенилизофаламида трифторацетат (Соединение 1-240)**



**Стадия 1: 2-Хлор-6-(трифторметил)изоникотинамид (1)**

[00456] К раствору 2-хлор-4-иод-6-(трифторметил)пиридина (5 г, 16.29 ммоль) в *N*-метил-2-пирролидоне (20 мл) при перемешивании при RT в инертной атмосфере прибавляли CuCN (5.84 г, 65.15 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120 °C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до RT, добавляли EtOAc (25 мл), фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (20 мл). К фильтрату прибавляли воду (60 мл), экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл), промывали рассолом (40 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Остаток очищали (силикагель; элюирование: 2-4% EtOAc/гексан, а затем 30% EtOAc/гексан), получали соединение 1 (500 мг, 7%) в виде твёрдого вещества бледно-жёлтого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.96 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.03 – 6.32 (m, 2H); LCMS: 222.9 ( $M - \text{H}^+$ ).

**Стадия 2: (2-Хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамин (2)**

[00457] К раствору соединения 1 (5 г, 22.32 ммоль) в THF (60 мл) при перемешивании при 0 °C в инертной атмосфере по каплям прибавляли  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$  (5 М раствор в  $\text{Et}_2\text{O}$ , 22.3 мл, 111.61 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником до кипения и

перемешивали 16 ч. Смесь выливали в ледяную воду (80 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 80 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (40 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали, получали соединение **2** (5.3 г) в виде бледно-жёлтого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

**Стадия 3: *трет*-Бутил ((2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (3)**

[00458] К раствору соединения **2** (5.3 г, сырой продукт) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 мл) при перемешивании при RT прибавляли (Boc)<sub>2</sub>O (6.95 мл, 30.28 ммоль) и TEA (7.03 мл, 50.48 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь гасили водой (80 мл) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 80 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (40 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюирование: 15% EtOAc/гексан), получали соединение **3** (2 г, 29% на две стадии) в виде бледно-жёлтых кристаллов. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.39 (m, 2H), 1.47 (br s, 9H); LCMS: 310.9 (M<sup>+</sup>+1).

**Стадия 4: *трет*-Бутил (*E*)-((2-гидразино-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил)карбамат (4)**

[00459] К соединению **3** (2 г, 6.45 ммоль) прибавляли гидразин-гидрат (35 мл) при RT. Реакционную смесь нагревали при 100 °C и перемешивали 16 ч. По охлаждении до RT смесь упаривали под уменьшенным давлением. К остатку добавляли Et<sub>2</sub>O (10 мл) и MeOH (5 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали под уменьшенным давлением, получали соединение **4** (2 г) в виде бледно-коричневой вязкой жидкости, которая не требовала дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 1.46 (s, 9H); LCMS: 307.2 (M<sup>+</sup>+1).

**Стадия 5: *трет*-Бутил ((2-амино-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (5)**

[00460] К раствору соединения **4** (50 мг, сырой продукт) в EtOH (5 мл) при перемешивании при RT в инертной атмосфере добавляли Ni Ренея (5 мг). Реакционную смесь перемешивали при RT в среде H<sub>2</sub> (1 атмосфера) в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита и промывали MeOH (10 мл). Фильтрат упаривали под уменьшенным



давлением, получали соединение **5** (35 мг) в виде твёрдого вещества почти белого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.44 (m, 1H), 6.99 – 7.25 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

**Стадия 6: трет-Бутил ((2-(3-(фенилкарбамоил)бензамидо)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (7)**

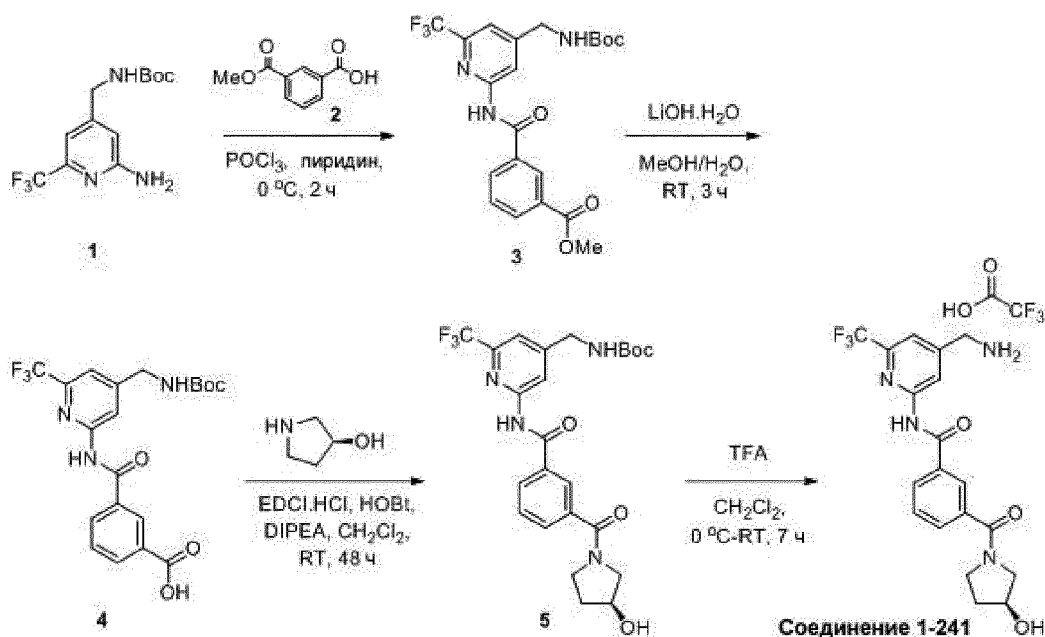
[00461] К раствору 3-(фенилкарбамоил)бензойной кислоты (124 мг, 0.51 ммоль) в пиридине (4 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли соединение **5** (150 мг, 0.51 ммоль), а затем POCl<sub>3</sub> (0.47 мл, 5.15 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Смесь выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 мл). Органический слой отделяли, промывали водн. CuSO<sub>4</sub> (20 мл), рассолом (15 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюирование 30-35% EtOAc/гексан), получали соединение **7** (90 мг, 34%) в виде твёрдого вещества бледно-голубого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.27 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); LCMS: 513.2 (M - H<sup>+</sup>).

**Стадия 7: N<sup>1</sup>-(4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N<sup>3</sup>-фенилизофталамида трифторацетат (Соединение 1-240)**

[00462] К раствору соединения **7** (20 мг, 0.04 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли TFA (0.1 мл). Реакционную смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали в течение 16 ч. Смесь упаривали и остаток очищали, растирая с Et<sub>2</sub>O (2 x 1 мл), затем с *n*-пентаном (2 x 2 мл), и сушили в вакууме, получали соединение **1-240** (12 мг, 75%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.

[00463]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.44 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.34 (br s, 3H), 8.19 (m, 2H), 7.75 – 7.81 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 4.26 (s, 2H); LCMS: 415.0 (M + H<sup>+</sup>).

**Пример 107: (S)-N-(4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)бензамида трифторацетат (Соединение 1-241)**



**Стадия 1: Метил 3-((4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)бензоат (3)**

[00464] К раствору 3-(метоксикарбонил)бензойной кислоты **2** (100 мг, 0.55 ммоль) в пиридине (3 мл) при перемешивании при  $0^\circ\text{C}$  добавляли трет-бутил ((2-амино-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат **1** (162 мг, 0.55 ммоль) (из Примера 106, Стадия 5), а затем по каплям  $\text{POCl}_3$  (0.51 мл, 5.55 ммоль). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь гасили ледяной водой (20 мл), промывали раствором  $\text{CuSO}_4$  (20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2 x 20 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (10 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюирование: 25-30%  $\text{EtOAc}$ /гексан), получали соединение **3** (50 мг, 20%) в виде бледно-жёлтого липкого твёрдого вещества.  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.71 (br s, 1H), 8.51 – 8.57 (m, 2H), 8.27 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.38 – 4.49 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); LCMS: 476.1 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

**Стадия 2: 3-((4-(((трет-Бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)бензойная кислота (4)**

[00465] К раствору соединения **3** (175 мг, 0.39 ммоль) в MeOH: H<sub>2</sub>O (1:1, 4 мл) при перемешивании прибавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (18 мг, 0.77 ммоль) и смесь перемешивали при RT в течение 3 ч. MeOH удаляли под уменьшенным давлением, а затем к смеси добавляли воду (15 мл), подкисляли лимонной кислотой до pH ~3 и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали в вакууме, получали соединение **4** (200 мг) в виде твёрдого вещества почти белого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. LCMS: 438.1 (M - H<sup>+</sup>).

**Стадия 3: трет-Бутил (S)-((2-(3-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)бензамидо)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (5)**

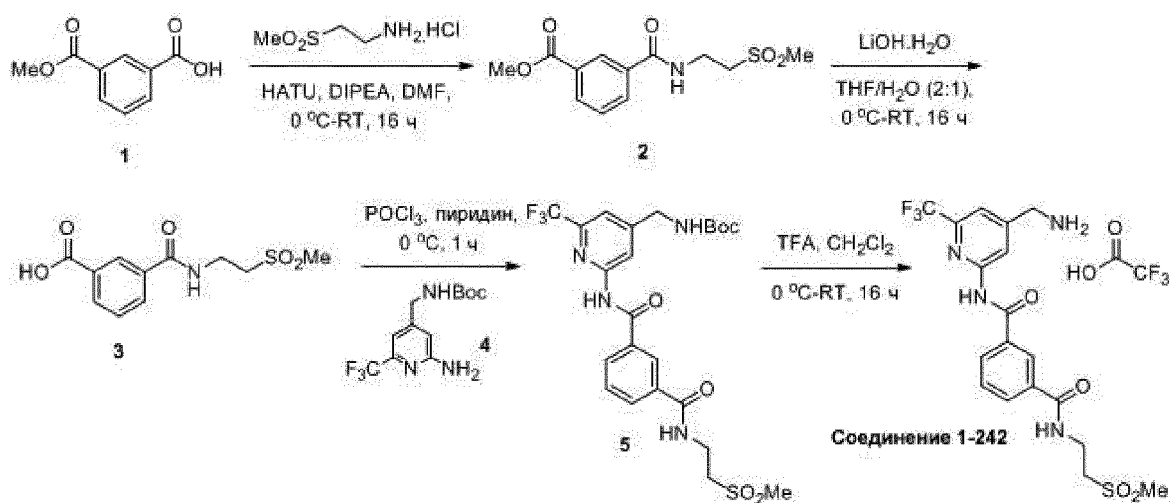
[00466] К раствору соединения **4** (220 мг, сырой продукт) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 мл) при перемешивании при RT прибавляли EDCI гидрохлорид (191 мг, 1.0 ммоль), HOBt (34 мг, 0.25 ммоль), (S)-пирролидин-3-ол (65 мг, 0.75 ммоль) и DIEA (0.17 мл, 1.0 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 48 ч. Смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюирование: 90-95% EtOAc/гексан), получали соединение **5** (50 мг, 25% на две стадии) в виде твёрдого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.30 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.56 – 7.64 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.23 – 4.37 (m, 3H), 3.52 – 3.64 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 1.76 – 1.97 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); LCMS: 507.2 (M - H<sup>+</sup>).

**Стадия 4: (S)-N-(4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)бензамида трифторацетат (Соединение 1-241)**

[00467] К раствору соединения **5** (20 мг, 0.04 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли TFA (0.03 мл, 0.39 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали в течение 7 ч. Смесь упаривали под уменьшенным давлением и остаток растирали с Et<sub>2</sub>O (2 x 1 мл), *n*-пентаном (2 x 1 мл), затем сушили в вакууме, получали соединение **1-241** (10 мг, 62%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H

NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.62 – 7.69 (m, 2H), 4.53 (br s, 1H), 4.41 (br s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62 – 3.85 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 1.92 – 2.20 (m, 2H), 1.35 (m, 1H); LCMS: 409.0 (M + H<sup>+</sup>).

**Пример 108: *N*<sup>1</sup>-(4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-*N*<sup>3</sup>-(2-(метилсульфонил)этил)изофталамида трифторацетат (Соединение 1-242)**



**Стадия 1: Метил 3-((2-(метилсульфонил)этил)карбамоил)бензоат (2)**

[00468] К раствору 3-(метоксикарбонил)бензойной кислоты **1** (500 мг, 2.78 ммоль) в DMF (5 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли 2-(метилсульфонил)этан-1-мина гидрохлорид (443 мг, 2.78 ммоль), HATU (1.58 г, 4.17 ммоль) и DIEA (1.45 мл, 8.33 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали 16 ч. К смеси прибавляли воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюирование: 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), получали соединение **2** (450 мг, 57%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.93 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.06 – 8.11 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.02 (s, 3H); LCMS: 285.9 (M + H<sup>+</sup>).

**Step 2: 3-((2-(Метилсульфонил)этил)карбамоил)бензойная кислота (3)**

[00469] К раствору соединения **2** (450 мг, 1.58 ммоль) в смеси THF: H<sub>2</sub>O (2:1, 8 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (133 мг, 3.16 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали 16 ч. Летучие вещества удаляли под уменьшенным давлением и к остатку добавляли воду (30 мл), затем подкисляли лимонной кислотой до pH ~4. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили в вакууме, получали соединение **3** (400 мг, 94%) в виде твёрдого вещества белого цвета. LCMS: 271.8 (M + H<sup>+</sup>).

**Стадия 3: трет-Бутил ((2-(3-((2-(метилсульфонил)этил)карбамоил)бензамидо)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (5)**

[00470] К раствору трет-бутил ((2-амино-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамата **4** (50 мг, 0.17 ммоль) (из Примера 106, Стадия 5) и соединения **3** (46 мг, 0.17 ммоль) в пиридине (3 мл) при перемешивании при 0 °C по каплям прибавляли POCl<sub>3</sub> (0.16 мл, 1.72 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, затем выливали в ледяную воду (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюирование: 1-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; с последующим растиранием с Et<sub>2</sub>O (2 x 2 мл)), получали соединение **5** (15 мг, 16%) в виде твёрдого вещества бледно-жёлтого цвета. LCMS: 543.1 (M - H<sup>+</sup>).

**Стадия 4: N<sup>1</sup>-(4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N<sup>3</sup>-(2-(метилсульфонил)этил)изофталамида трифторацетат (Соединение 1-242)**

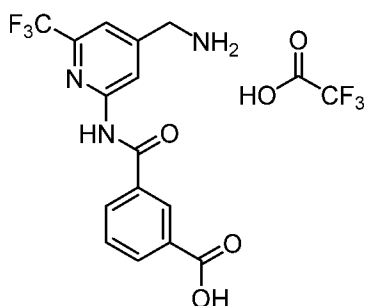
[00471] К раствору соединения **5** (15 мг, 0.03 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли TFA (0.004 мл, 0.05 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали 16 ч. Летучие вещества удаляли и сырой продукт растирали с Et<sub>2</sub>O (2 x 1 мл), получали соединение **1-242** (10 мг, 67%) в виде твёрдого вещества бледно-жёлтого цвета. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.63 – 7.68 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.88 – 3.93 (m, 2H), 3.45 – 3.50 (m, 2H), 3.06 (s, 3H); LCMS: 444.9 (M + H<sup>+</sup>).

**Пример 109: Метил 3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)бензоата трифторацетат (Соединение 1-238)**



[00472] К раствору метил 3-((4-(((*tert*-бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)бензоата **1** (50 мг, 0.11 ммоль) (из Примера 107, Стадия 1) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли TFA (0.08 мл, 1.1 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали 16 ч. Смесь упаривали под уменьшенным давлением и сырой продукт растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 2 мл) и сушили в вакууме, получали соединение **1-238** (25 мг, 65%) в виде твёрдого вещества белого цвета.  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.67 (s, 1H), 8.62 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.19 – 8.27 (m, 2H), 7.63 – 7.68 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.96 (s, 3H); LCMS: 353.8 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

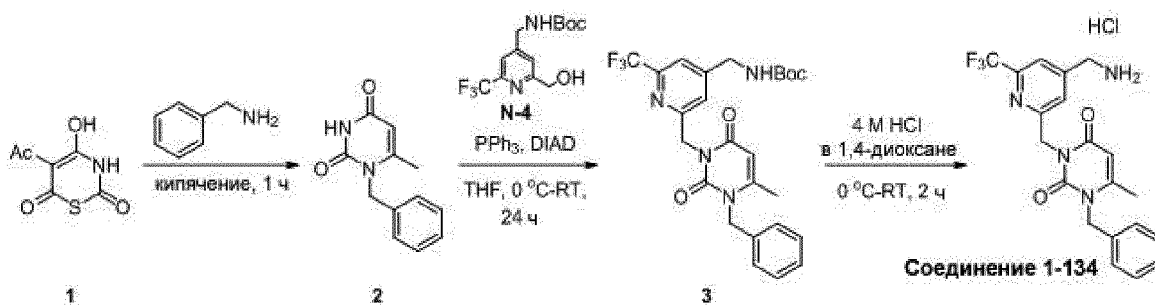
**Пример 110: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)бензойной кислоты трифторацетат (Соединение 1-239)**



[00473] Титульное соединение (**1-239**) получали из 3-((4-(((*tert*-бутоксикарбонил)амино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)бензойной кислоты (из Примера 107, Стадия 2) по методике, описанной в Примере 109.  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.70

(s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.65 – 7.70 (m, 2H), 4.34 (s, 2H); LCMS: 339.9 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 111: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1-бензил-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона гидрохлорид (Соединение 1-134)**



**Стадия 1: 1-Бензил-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (2)**

[00474] К 5-ацетил-4-гидрокси-2H-1,3-триазин-2,6(3H)-диону **1** (1 г, 5.35 ммоль) прибавляли бензиламин (15 мл) при RT в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали и нагревали до кипения 1 ч. Избыток бензиламина отгоняли под уменьшенным давлением. К остатку добавляли 0.5 N водн. раствор NaOH (30 мл) и перемешивали при RT в течение 30 мин. Смесь фильтровали (для удаления осадка) и фильтрат подкисляли 2 N водн. раствором HCl (20 мл). Выпавший осадок отфильтровывали и сушили в вакууме, получали соединение **2** (250 мг, 28%) в виде твёрдого вещества бледно-жёлтого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.32 (br s, 1H), 7.32 – 7.37 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.10 (s, 3H); LCMS: 216.9 ( $M^+ + 1$ ).

**Стадия 2: трет-Бутил ((2-((3-бензил-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (4)**

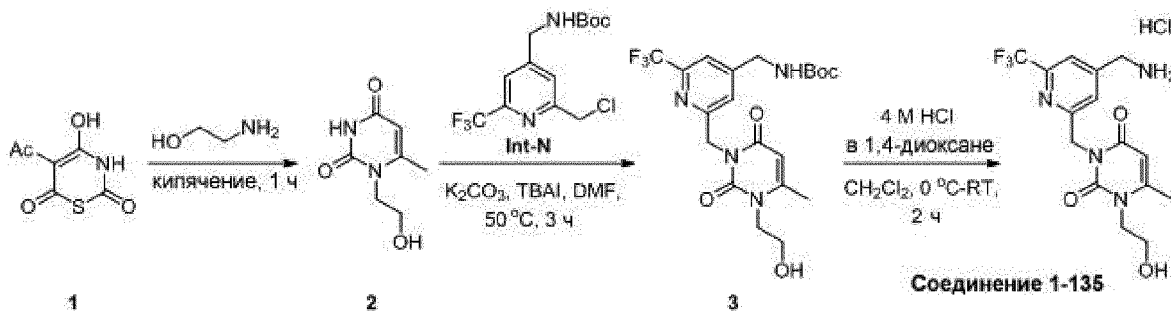
[00475] К раствору соединения **2** (40 мг, 0.18 ммоль) в безводном THF (10 мл) при перемешивании при 0 °C в инертной атмосфере добавляли трет-бутил ((2-(гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат **N-4** (62 мг, 0.2 ммоль) (из **Int-N**, Стадия 3),  $\text{PPh}_3$  (73 мг, 0.28 ммоль), а затем диизопропил азодикарбоксилат (0.05 мл, 0.28 ммоль). Реакционную смесь нагревали до RT и перемешивали 24 ч. К реакционной смеси прибавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединённые

органические вытяжки промывали рассолом (7 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, упаривали под уменьшенным давлением. Остаток очищали препаративной HPLC, получая соединение **4** (8 мг, 9%) в виде бесцветного вязкого сиропа.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 5.69 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.34 – 4.43 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.58 (br s, 9H), 1.47 (br s, 3H); LCMS: 527.2 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

**Стадия 3: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1-бензил-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона гидрохлорид (Соединение 1-134)**

[00476] К соединению **4** (8 мг, 0.01) при 0 °C прибавляли HCl (4 М в 1,4-диоксане, 0.5 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до RT и перемешивали 2 ч. Смесь упаривали под уменьшенным давлением. Остаток очищали, растирая с  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 1 мл) и сушили в вакууме, получали соединение **1-134** (6 мг, 86%) в виде бесцветного вязкого сиропа.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.91 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.25 – 7.37 (m, 2H), 7.21 (br d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.27 – 4.35 (m, 2H), 2.25 (s, 3H); LCMS: 405.3 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 112: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1-(2-гидроксиэтил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона гидрохлорид (Соединение 1-135)**



**Стадия 1: 1-(2-Гидроксиэтил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (2)**

[00477] Титульное соединение (**2**) (300 мг, 33%) получали по методике, описанной в Примере 111, Стадия 1, используя 2-аминоэтан-1-ол на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,



DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.11 (br s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.93 (br s, 1H), 3.77 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 3.56 (br t,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3 H); LCMS: 171.3 ( $M^+$ +1).

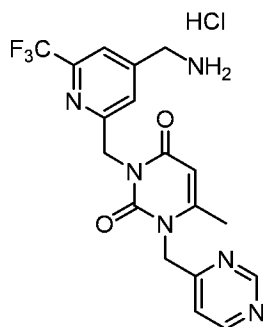
**Стадия 2:** *трет*-Бутил ((2-((3-(2-гидроксиэтил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)метил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамат (**3**)

[00478] К раствору соединения **2** (40 мг, 0.23 ммоль) в DMF (6 мл) при 0 °C добавляли соединение **Int-N** (84 мг, 0.26 ммоль),  $K_2CO_3$  (97 мг, 0.7 ммоль) и тетрабутиламмоний хлорид (кат.). Реакционную смесь нагревали при 50 °C в течение 3 ч. К реакционной смеси прибавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (8 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и упаривали под уменьшенным давлением. Остаток очищали (силикагель; элюирование 2% MeOH/ $CH_2Cl_2$ ; а затем препаративная HPLC), получали соединение **3** (13 мг, 12%) в виде бесцветного вязкого сиропа.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.59 (s, 1H), 7.55 (br t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.96 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.22 (br d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 3.86 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (q,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); LCMS: 459.2 ( $M^+$ +1).

**Стадия 3:** **3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1-(2-гидроксиэтил)-6-метилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-диона гидрохлорид (Соединение 1-135)**

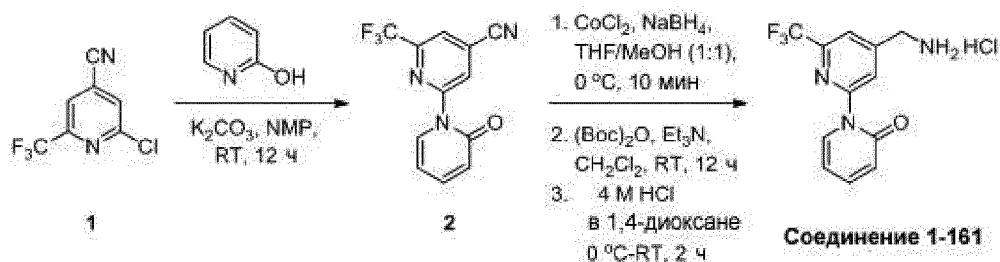
[00479] К раствору соединения **3** (16 мг, 0.03) в  $CH_2Cl_2$  (1 мл) при перемешивании при 0 °C прибавляли HCl (4 М раствор в 1,4-диоксане, 1 мл, 4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до RT и перемешивали 2 ч. Затем реакционную смесь упаривали под уменьшенным давлением. Остаток растирали с  $Et_2O$  (2 x 2 мл) и сушили в вакууме, получали соединение **1-135** (11 мг, 78%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.43 (br s, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.01 (br s, 1H), 4.19 (br s, 2H), 3.87 (br t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 3.57 – 3.61 (m, 2H), 2.37 (s, 3H); LCMS: 359.3 ( $M^+$ +1).

**Пример 113: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-1-(пиримидин-4-илметил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона гидрохлорид (Соединение 1-243)**



[00480] Титульное соединение (**1-243**) получали по методике, описанной в Примере 112, используя пиримидин-4-илметанамина на Стадии 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.12 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.75 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.52 (br s, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (dd,  $J = 5.2, 1.1$  Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.18 (q,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.26 (s, 3H); LCMS: 407.3 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 114: 4'-(Аминометил)-6'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-2-она гидрохлорид (Соединение 1-161)**



**Стадия 1: 2-Оксо-6'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-4'-карбонитрил (2)**

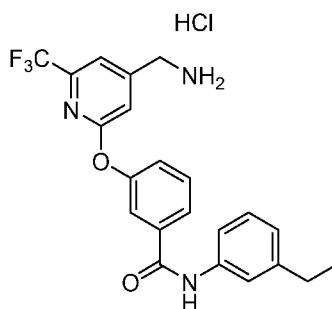
[00481] К раствору 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотинитрила **1** (500 мг, 2.43 ммоль) в *N*-метил-2-пирролидоне (10 мл) при перемешивании при РТ добавляли пиридин-2-ол (461 мг, 4.85 ммоль), а затем  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 г, 7.28 ммоль). Смесь перемешивали при РТ в течение 12 ч. Добавляли воду (30 мл) и экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 30 мл). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (15 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (силикагель; элюирование: 10%  $\text{EtOAc}$ /гексан), получали соединение **2** (520 мг, 81%) в виде твёрдого вещества бледно-жёлтого цвета.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.47 (m, 1H); LCMS: 265.9 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Стадия 2: 4'-(Аминометил)-6'-(трифторметил)-2*H*-[1,2'-бипиридин]-2-она гидрохлорид (Соединение 1-161)**

**[00482]** К раствору соединения **2** (500 мг, 1.89 ммоль) в THF/MeOH (1:1, 20 мл) при перемешивании при 0 °C в инертной атмосфере порциями добавляли CoCl<sub>2</sub> (487 мг, 3.77 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (179 мг, 4.72 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C 10 мин. Смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc (10 мл) и фильтрат упаривали в вакууме, получая нужный амин.

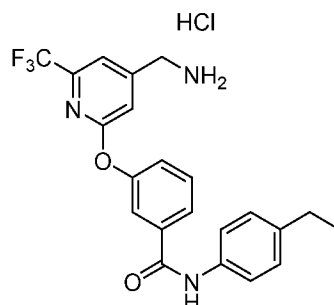
**[00483]** К раствору указанного амина в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) при перемешивании при RT добавляли Et<sub>3</sub>N (0.79 мл, 5.66 ммоль) и (Boc)<sub>2</sub>O (0.65 мл, 2.83 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 12 ч. К смеси добавляли воду (15 мл) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 мл), промывали рассолом (15 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали (препаративной HPLC), получали Boc-защищённый амин. К этому Boc-защищённому амину прибавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (4 мл) при 0 °C в инертной атмосфере и перемешивали при RT в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме, сырой остаток растирали с Et<sub>2</sub>O (2 x 2 мл) и сушили в вакууме, получали соединение **1-161** (18 мг, 3%) в виде твёрдого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.38 (s, 2H); LCMS: 269.9 (M<sup>+</sup>+1).

**Пример 115: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(3-этилфенил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-245)**



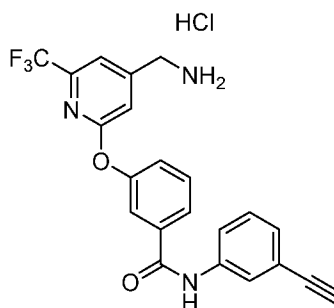
**[00484]** Титульное соединение (**1-245**) получали по методике из Примера 1, используя 3-этиланилин на Стадии 1. LCMS 416.0 (M<sup>+</sup>+1).

**Пример 116: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(4-этилфенил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-246)**



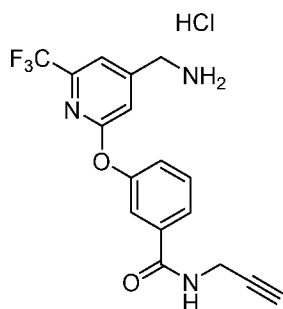
[00484] Титульное соединение (1-246) получали по методике из Примера 1, используя 4-этиланилин на Стадии 1. LCMS: 416.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 117: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(3-этинилфенил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-247)**



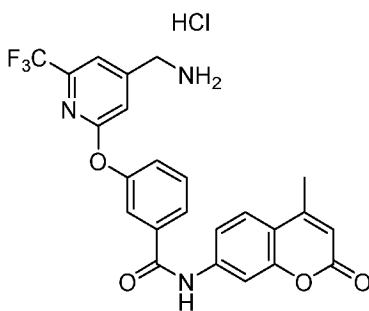
[00485] Титульное соединение (1-247) получали по методике из Примера 1, используя 3-этиниланилин на Стадии 1. LCMS : 412.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 118: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(проп-2-ин-1-ил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-248)**



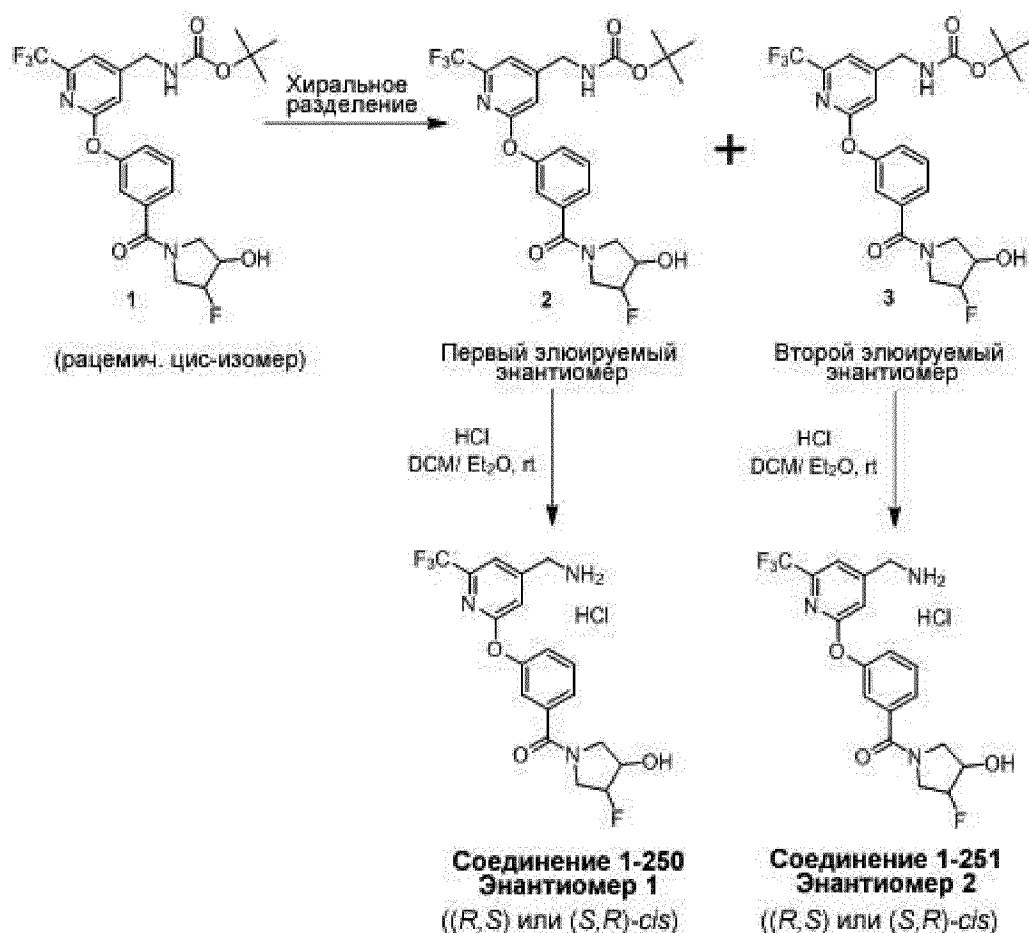
[00486] Титульное соединение (**1-248**) получали по методике из Примера 1, используя пропаргиламин на Стадии 1. LCMS : 350.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 119: 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(4-метил-2-оксо-2H-хромен-7-ил)бензамида гидрохлорид (Соединение 1-249)**



[00487] Титульное соединение (**1-245**) получали по методике из Примера 1, используя 7-амино-4-метилкумарин на Стадии 1. LCMS : 470.0 ( $M^{+}+1$ ).

**Пример 120: *(R,S)* или *(S,R)*-цис-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Энантиомер 1) (Соединение 1-250)**



**Стадия 1: Отдельные энантиомеры цис-трет.бутил-((2-(3-(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-карбонил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)карбамата (2) и (3)**

[00488] Оба соединения, Соединение **2** (35 мг) и соединение **3** (35 мг), получали из соединения **1** (160 мг, 0.32 ммоль) (из Примера 73, Стадия 2) посредством разделения методом хиральной HPLC (колонка Chiral Pak ADH, 250 x 20 мм, частицы 5 мкм, изократическое элюирование: смесь 10 % MeOH:EtOH (1:1) и 90 % гексана (содержит 0.1 % DEA), скорость потока 18 мл/мин), при этом соединение **2** элюировалось первым, а соединение **3** – вторым.

**[00489]** Соединение **2**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.59 (m, 1H), 7.49 – 7.55 (m, 2H), 7.29 – 7.43 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.15 – 4.34 (m, 3H), 3.46 – 3.82 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 1.39 (s, 9H). Хиральная HPLC:  $R_t$  = 14.21 мин (колонка Chiral Pak ADH, 250 x 4.6 мм, частицы 5 мкм, изократическое элюирование: смесь 10 % MeOH:EtOH (1:1) и 90 % гексана (содержит 0.1 % DEA) в течение 25 мин, скорость потока 1.0 мл/мин).

**[00490]** Соединение **3**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.59 (m, 1H), 7.49 – 7.55 (m, 2H), 7.29 – 7.43 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.15 – 4.34 (m, 3H), 3.46 – 3.82 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 1.39 (s, 9H). Хиральная HPLC:  $R_t$  = 15.31 мин (колонка Chiral Pak ADH, 250 x 4.6 мм, частицы 5 мкм, изократическое элюирование: смесь 10 % MeOH:EtOH (1:1) и 90 % гексана (содержит 0.1 % DEA) в течение 25 мин, скорость потока 1.0 мл/мин).

**Стадия 2: (*R,S*) или (*S,R*)-цис-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Энантиомер 1) (Соединение 1-250)**

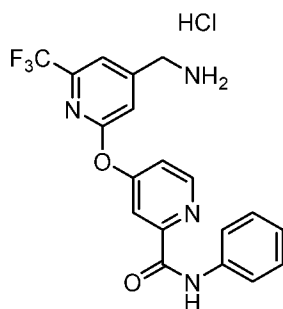
**[00491]** Титульное соединение (**1-250**) (26 мг, 97 %) было получено из энантиомера **2** (35 мг, 0.07 ммоль) по методике из Примера 1, Стадия 2.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD $_3$ OD):  $\delta$  7.64 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.30 – 7.38 (m, 3H), 5.09 (m, 1H), 4.26 – 4.48 (m, 3H), 3.63 – 3.95 (m, 3H), 3.46 (m, 1H); LCMS: 400.0 ( $M^+$ +1); Хиральная HPLC:  $R_t$  = 14.86 мин (колонка Chiral Pak ADH, 250 x 4.6 мм, частицы 5 мкм, изократическое элюирование: смесь 20 % MeOH:EtOH (1:1) и 80 % гексана (содержит 0.1 % DEA), скорость потока 1.0 мл/мин).

**Пример 121: (*R,S*) или (*S,R*)-цис-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанона гидрохлорид (Энантиомер 2) (Соединение 1-251)**

**[00492]** Титульное соединение (**1-251**) (23 мг, 85 %) было получено из энантиомера **3** (35 мг, 0.07 ммоль) (из Примера 120, Стадия 1) по методике из Примера 1, Стадия 2.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD $_3$ OD):  $\delta$  7.65 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.32 – 7.40 (m, 3H), 5.09 (m, 1H), 4.26 – 4.50 (m, 3H), 3.63 – 3.96 (m, 3H), 3.46 (m, 1H); LCMS : 400.0 ( $M^+$ +1); Хиральная HPLC:  $R_t$  = 17.53 мин (колонка Chiral Pak ADH, 250 x 4.6 мм, частицы 5 мкм, изократическое

элюирование смесью: 20 % MeOH:EtOH (1:1) и 80 % гексана (содержит 0.1 % DEA), скорость потока 1.0 мл/мин).

**Пример 122: 4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-фенилпиколинамида гидрохлорид (Соединение 1-252)**



[00493] Титульное соединение (1-252) получали по методике из Примера 1, используя **Int-O** на Стадии 1. LCMS : 389.0 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример A-1: Парентеральная фармацевтическая композиция**

[00494] Для приготовления парентеральной фармацевтической композиции, пригодной для введения путём инъекции (подкожной, внутривенной), 1-1000 мг соединения, описанного в данной заявке, или фармацевтически пригодной его соли или сольвата, растворяли в стерильной воде и затем смешивали с 10 мл 0.9 % стерильного физиологического раствора. Можно добавлять стабильный буфер, а также необязательные кислоты или основание для регулирования величины pH. Смесь получают в виде единицы дозирования, подходящей для введения путём инъекции

**Пример A-2: Пероральный раствор**

[00495] Для приготовления фармацевтической композиции для пероральной доставки достаточное количество соединения, описанного в данной заявке, или его фармацевтически пригодной соли добавляли к воде (содержащей необязательные солюбилизатор(ы), буфер(ы) и эксципиенты, маскирующие вкус) для получения раствора с концентрацией 20 мг/мл.



**Пример А-3: Пероральная таблетка**

[00496] Таблетку получали путём смешения 20-50 % по весу соединения, описанного в данной заявке, или его фармацевтически пригодной соли, 20-50 % по весу микрокристаллической целлюлозы, 1-10 % по весу низкозамещённой гидроксипропилцеллюлозы и 1-10 % по весу стеарата магния или других соответствующих эксципиентов. Таблетки изготавливали прямым прессованием. Общий вес прессованных таблеток сохранялся в пределах 100 -500 мг.

**Пример А-4: Пероральная капсула**

[00497] Для приготовления фармацевтической композиции для пероральной доставки 10-500 мг соединения, описанного в данной заявке, или его фармацевтически пригодной соли смешивали с крахмалом или другим порошкообразным веществом. Эту смесь вводили в единицу дозирования перорального лекарства, такую как твёрдая желатиновая капсула, которая пригодна для перорального введения.

[00498] Согласно другому варианту 10-500 мг соединения, описанного в данной заявке, или его фармацевтически пригодной соли помещали в капсулу размером 4 или размером 1 (из гипромеллозы или твёрдого желатина) и закрывали эту капсулу.

**Пример А-5: Топическая гелевая композиция**

[00499] Для приготовления фармацевтической топической гелевой композиции соединение, описанное в данной заявке, или его фармацевтически пригодную соль смешивали с гидроксипропилцеллюлозой, пропиленгликолем, изопропилмиристатом и очищенным спиртом USP (**Фармакопея США**). Полученную гелевую смесь затем помещали в контейнеры, такие как пробирки, которые пригодны для применения при топическом введении.

**Пример В-1: Определение активности аминоксидазы LOXL2 человека**

**[00500]** Активность аминоксидазы LOXL2 определяли путём измерения интенсивности флуоресценции с реагентом Amplex Red, используя 10-20X концентрированную кондиционированную среду из CHO клеток, стабильно экспрессирующих человеческий фермент LOXL2. Для определения активности аминоксидазы 10 мкл концентрированной кондиционированной среды инкубировали вместе с 2 мкл испытуемого соединения в среде DMSO и 73 мкл буфера для анализа (50мМ боратного буфера, pH 8) в течение 2 ч при температуре 37 °C. После инкубации в течение 2 ч добавляли 5 мкл 10 мМ 1,5-диаминопентана (DAP), разбавленного буфером для анализа, и 10 мкл смеси Amplex Red Mix (8.5 мкл буфера для анализа + 0.5 мкл 10 мМ Amplex Red + 1 мкл пероксидазы хрена с концентрацией 500 ед/мл) и планшет встряхивали и сразу же помещали на FlexStation для измерения интенсивности флуоресценции. Определяли кинетику флуоресценции каждые 2 мин в течение 1 ч при возбуждении = 544 нм и испускании = 590 нм. Активность аминоксидазы рассчитывали по наклону линейной части кривой.

**Таблица 2**

| Пример | Соединение | IC <sub>50</sub> |
|--------|------------|------------------|
| 1      | 1-7        | A                |
| 2      | 1-9        | A                |
| 3      | 1-10       | A                |
| 4      | 1-11       | A                |
| 5      | 1-12       | A                |
| 6      | 1-13       | A                |
| 7      | 1-14       | A                |
| 8      | 1-15       | A                |
| 9      | 1-16       | A                |
| 10     | 1-17       | A                |

| Пример | Соединение | IC <sub>50</sub> |
|--------|------------|------------------|
| 11     | 1-18       | A                |
| 12     | 1-19       | A                |
| 13     | 1-20       | A                |
| 14     | 1-21       | A                |
| 15     | 1-22       | A                |
| 16     | 1-23       | A                |
| 17     | 1-24       | C                |
| 18     | 1-25       | B                |
| 19     | 1-26       | A                |
| 20     | 1-27       | A                |
| 21     | 1-28       | A                |
| 22     | 1-29       | A                |
| 23     | 1-30       | A                |
| 24     | 1-31       | A                |
| 25     | 1-32       | A                |
| 26     | 1-33       | A                |
| 27     | 1-34       | A                |
| 28     | 1-35       | A                |
| 29     | 1-36       | A                |
| 30     | 1-8        | A                |
| 31     | 1-39       | A                |

| Пример | Соединение | IC <sub>50</sub> |
|--------|------------|------------------|
| 32     | 1-40       | A                |
| 33     | 1-43       | B                |
| 34     | 1-44       | A                |
| 35     | 1-46       | A                |
| 36     | 1-47       | A                |
| 37     | 1-48       | A                |
| 38     | 1-49       | A                |
| 39     | 1-50       | A                |
| 40     | 1-51       | B                |
| 41     | 1-52       | A                |
| 42     | 1-45       | B                |
| 43     | 1-41       | B                |
| 44     | 1-42       | A                |
| 45     | 1-53       | A                |
| 46     | 1-54       | A                |
| 47     | 1-55       | A                |
| 48     | 1-58       | A                |
| 49     | 1-37       | A                |
| 50     | 1-38       | A                |
| 51     | 1-56       | B                |
| 52     | 1-57       | A                |

| Пример | Соединение | IC <sub>50</sub> |
|--------|------------|------------------|
| 53     | 1-59       | A                |
| 54     | 1-1        | A                |
| 55     | 1-2        | A                |
| 56     | 1-3        | A                |
| 57     | 1-4        | A                |
| 58     | 1-5        | A                |
| 59     | 1-6        | A                |
| 60     | 1-198      | A                |
| 61     | 1-199      | A                |
| 62     | 1-200      | A                |
| 63     | 1-201      | A                |
| 64     | 1-202      | A                |
| 65     | 1-203      | A                |
| 66     | 1-204      | A                |
| 67     | 1-205      | A                |
| 68     | 1-206      | A                |
| 69     | 1-207      | A                |
| 70     | 1-208      | A                |
| 71     | 1-209      | A                |
| 72     | 1-210      | A                |
| 73     | 1-211      | A                |

| Пример | Соединение | IC <sub>50</sub> |
|--------|------------|------------------|
| 74     | 1-212      | A                |
| 75     | 1-213      | A                |
| 76     | 1-214      | A                |
| 77     | 1-215      | A                |
| 78     | 1-216      | A                |
| 79     | 1-217      | A                |
| 80     | 1-218      | B                |
| 81     | 1-219      | A                |
| 82     | 1-220      | A                |
| 83     | 1-221      | B                |
| 84     | 1-222      | A                |
| 85     | 1-223      | B                |
| 86     | 1-224      | B                |
| 87     | 1-225      | A                |
| 88     | 1-226      | A                |
| 89     | 1-227      | A                |
| 90     | 1-228      | A                |
| 91     | 1-229      | B                |
| 92     | 1-230      | A                |
| 93     | 1-231      | A                |
| 94     | 1-232      | B                |

| Пример | Соединение | IC <sub>50</sub> |
|--------|------------|------------------|
| 95     | 1-169      | A                |
| 96     | 1-60       | B                |
| 97     | 1-235      | B                |
| 98     | 1-236      | C                |
| 99     | 1-233      | B                |
| 100    | 1-234      | C                |
| 101    | 1-244      | B                |
| 102    | 1-68       | A                |
| 103    | 1-105      | A                |
| 104    | 1-106      | A                |
| 105    | 1-237      | B                |
| 106    | 1-240      | A                |
| 107    | 1-241      | A                |
| 108    | 1-242      | A                |
| 109    | 1-238      | A                |
| 110    | 1-239      | A                |
| 111    | 1-134      | A                |
| 112    | 1-135      | C                |
| 113    | 1-243      | B                |
| 114    | 1-161      | C                |
| 115    | 1-245      | A                |

| Пример | Соединение | IC <sub>50</sub> |
|--------|------------|------------------|
| 116    | 1-246      | A                |
| 117    | 1-247      | A                |
| 118    | 1-248      | A                |
| 119    | 1-249      | A                |
| 120    | 1-250      | A                |
| 121    | 1-251      | A                |
| 122    | 1-252      | A                |

A означает < 300 нМ; B – 300 нМ – 1000 нМ; C - > 1000нМ

#### **Пример В-2: Определение активности аминоксидазы LOXL2 в крови человека**

[00501] Активность аминоксидазы LOXL2 в случае цельной крови человека измеряли, используя метод анализа с реагентом Amplex Red. Рекомбинантный человеческий фермент LOXL2 (приобретённый в Sino Biologicals, Beijing, China) добавляли к человеческой крови, собранной в вакуумных пробирках с гепариновым антикоагулянтом. Вкратце, 0.5-2 мкг человеческого рекомбинантного фермента LOXL2 (восстановленного в воде) и 2 мкл испытуемого соединения в DMSO добавляли к 192 мкл крови, перемешивали и инкубировали при температуре 37 ° C в течение 2 ч. После инкубации в течение 2 ч кровь центрифугировали при 2000 x g в течение 15 мин при комнатной температуре для отделения плазмы. 50 мкл плазмы отделяли и смешивали с 25 мкл 40 mM DAP (разбавленного водой) и 25 мкл смеси Amplex Red Mix (23.5 мкл 50 mM боратного буфера, pH 8 + 0.5 мкл 10 mM Amplex Red + 1 мкл пероксидазы хрена с концентрацией 500 ед/мл). Образцы перемешивали и сразу же помещали на FlexStation для измерения интенсивности флуоресценции. Определяли кинетику флуоресценции каждые 2 мин в течение 1 ч при возбуждении = 544 нм и испускании = 590 нм. Активность аминоксидазы рассчитывали по наклону линейной части кривой.



**Пример В-3: Мышиная модель фиброза лёгких, вызванного орофарингеальным введением блеомицина**

[00502] У самцов мышей линии C57Bl/6 индуцировали фиброз лёгких путём введения блеомицина (0.1-4 ед/кг) при орофарингеальной инстилляцией. Мышей предварительно обрабатывали или носителем, или испытываемым соединением (от 1 дня до 1 ч) при пероральном введении, интраперитонеальном введении, внутривенном или подкожном введении перед инстилляцией блеомицина (профилактическое дозирование) или через 7-14 дней после инстилляцией блеомицина (терапевтическое дозирование). Метод и частота дозирования были основаны на определённых ранее фармакокинетических свойствах ингибитора LOXL2 у мыши. После инстилляцией блеомицина ежедневно проводили мониторинг животных, определяя потерю веса и клинические признаки в течение 14-28 дн до умерщвления. Животных подвергали эвтаназии в конце опыта и взвешивали и собирали кровь (для отделения плазмы) и бронхоальвеолярный лаваж и замораживали для последующих анализов. Лёгкие удаляли, взвешивали и затем или раздували и фиксировали путём инстилляцией 10 % формалина и подготавливали для гистологических исследований, или гомогенизировали в 1 мл PBS для определения содержания коллагена, используя метод анализа с определением гидроксипролина. Для проведения гистологических исследований срезы лёгкого окрашивали трихромом по Масону или красителем пикросириусом красным для измерения количества сшитого коллагена как индикатора фиброза и определяли баллы по шкале Эшкрофта (Ashcroft), характеризующей фибротические и воспалительные повреждения лёгких. Кроме того, может быть зафиксирована иммуногистохимия фибротических белков, таких как актин гладких мышц. Для определения содержания гидропролина в лёгком 0.5 мл лёгочного гомогената удаляли и добавляли к 0.5 мл 12 N HCl, образцы нагревали при 120 ° C в течение ночи. После кислотного гидролиза 25-100 мкл супернатанта высушивали, снова суспендировали в 25 мкл воды и определяли содержание гидроксипролина путём добавления 0.5 мл раствора Хлорамина Т (140 мг Хлорамина Т в 6.5 мл ddH<sub>2</sub>O + 1 мл н-пропанола + 2.5 мл 1М ацетата натрия) и инкубации при комнатной температуре в течение 20 мин. После инкубации добавляли 0.5 мл раствора Эрлиха (Erlich's

solution) (1.48 г 4-(диметиламино(бензальдегида) в 7 мл н-пропанола + 2.88 мл 60 % перхлорной кислоты и 0.12 мл ddH<sub>2</sub>O) и осуществляли инкубацию при температуре 65 ° C в течение 15 мин перед считыванием поглощения при 550 нм. Концентрацию гидроксипролина в каждом образце кожного биоптата определяли по стандартной кривой концентрации гидроксипролина (от компании Sigma).

**[00503]** Соединения 1-7, 1-15, 1-19, 1-20, 1-21 1-30 и 1-59 (введённые профилактически с дозой 60 мг/кг перорально) на этой модели оказались эффективными. Соединения 1-19, 1-20 и 1-21 (введённые терапевтически с дозой 60 мг/кг перорально) на этой модели были эффективными.

**Пример В-4: Мышиная модель фиброза кожи и лёгочного фиброза, индуцированных подкожным введением блеомицина**

**[00504]** Фиброз кожи и лёгкого индуцировали у самок мышей линии C57Bl/6 путём введения блеомицина подкожной инъекцией в двух местах (50 мкг блео/место инъекции) на спине мышей. Животных анестезировали изофураном и блеомицин (100 мкл или контрольный PBS) вводили путём инъекции в одно и то же место ежедневно в течение 28 дней для индуцирования фиброза кожи и лёгкого. Мышей предварительно обрабатывали носителем или испытуемым соединением (от 1 дня до 1 ч) перорально, интраперитонеально, внутривенно или подкожно перед инстилляцией блеомицина (профилактическое дозирование) или через 7-14 дней после инстилляций блеомицина (терапевтическое дозирование). Животных подвергали эвтаназии в конце опыта и взвешивали и собирали кровь (для отделения плазмы) и бронхоальвеолярный лаваж и замораживали для последующих анализов. Лёгкие удаляли, взвешивали, затем гомогенизировали в PBS для определения содержания коллагена, используя метод анализа с определением гидроксипролина или раздували и фиксировали путём инстилляций 10 % формалина и подготавливали для гистологических исследований, или гомогенизировали в 1 мл PBS для определения коллагена, используя метод анализа с определением гидроксипролина. Для проведения гистологических исследований срезы лёгкого

окрашивали при помощи трихромом по Масону или красителем пикросириусом красным. Делали биопсию кожи в каждом месте инъекции, используя дермаперфоратор 6 мм (Acuderm). Образец, полученный при пункционной биопсии, помещали в формалин в кассете с губкой и готовили для гистологического исследования путём окрашивания Н&Е, окрашивания трихромом и/или красителем пикросириусом красным. Другой образец, полученный пункционной биопсией, помещали в 0.5 мл PBS и измельчали ножницами с прямыми тонкими кончиками. Затем добавляли 500 мкл 12 N HCl и нагревали образцы при 120 ° C в течение ночи. После кислотного гидролиза 25-100 мкл супернатанта высушивали, снова суспендировали в 25 мкл воды и определяли содержание гидроксипролина путём добавления 0.5 мл раствора Хлорамина Т (140 мг Хлорамина Т в 6.5 мл ddH<sub>2</sub>O + 1 мл н-пропанола + 2.5 мл 1M ацетата натрия) и инкубации при комнатной температуре в течение 20 мин. После инкубации добавляли 0.5 мл раствора Эрлиха (Erlich's solution) (1.48 г 4-(диметиламино(бензальдегида) в 7 мл н-пропанола + 2.88 мл 60 % перхлорной кислоты и 0.12 мл ddH<sub>2</sub>O) и осуществляли инкубацию при температуре 65 ° C в течение 15 мин перед считыванием поглощения при длине волны 550 нм. Концентрацию гидроксипролина в каждом образце кожной биопсии определяли по стандартной кривой концентрации гидроксипролина (от компании Sigma).

#### **Пример В-5: Крысино-мышинная модель CCl<sub>4</sub>-индуцированного фиброза печени**

**[00505]** У мышей линий Balb/c или C57Bl/6 индуцировали фиброз печени путём интраперитонеальной инъекции CCl<sub>4</sub> (0.5-2 мл/кг веса), разбавленного кукурузным маслом, два раза в неделю в течение 4-8 нед или путём перорального введения два-три раза в неделю, используя протокол с возрастающей дозой (Popov *et al.* 2011 Gastroenterology; 140(5): 1642-1652.). У крыс фиброз печени индуцировали или путём интраперитонеальной инъекции (1-2.5 мл/кг), или путём перорального введения в масле (минеральном, оливковом или кукурузном) два раза в неделю в течение 6-12 нед. Ингибиторы LOXL2 вводились перорально, интраперитонеально, внутривенно или подкожно в период за 1 день - 1 ч до начального введения CCl<sub>4</sub> (профилактическое дозирование) или через 1-4 нед после

начального введения  $CCl_4$  (терапевтическое введение). В конце опыта мышей умерщвляли путём, вскрывая грудную полость под анестезией изофлураном, кровь отбирали иглой с помощью пункции сердца в вакуумные пробирки с ЭДТА и извлекали печень. Часть печени фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине для последующего гистопатологического анализа воспаления и фиброза окрашиванием Н&Е и красителем пикросириусом красным. Оставшуюся ткань быстро замораживали при  $-80^{\circ}C$  для последующего определения общего содержания коллагена методом анализа с гидроксипролином.

#### **Пример В-6: Модель билиарного фиброза у мышей, нокаутированных по гену *Mdr2***

[00506] Болезнь печени развивалась у мышинной модели BALB/c *Mdr2*<sup>-/-</sup> в возрасте 8-12 нед с мостовидного фиброза/раннего цирроза (Ikenaga *et al.* 2015 Am J Pathology, 185: 325-334). Ингибиторы LOXL2 вводились перорально, интраперитонеально, внутривенно или подкожно мышам BALB/c *Mdr2* один раз ежедневно в течение 6 нед, начиная с 6 недели после рождения. В конце исследования мышей анестезировали изофлураном (1.5 % об/об) при помощи ингалятора. После лапаротомии измеряли портальное давление при вставке катетера высокой точности для измерения давления в портальную вену и измерении сигналов датчика давления в течение 5 мин. Собирали сыворотку для биохимического анализа печени (АЛТ, АСТ, АлАТ и билирубин) и почек (креатинин). Часть печени фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине для последующего гистопатологического анализа воспаления, некроза и фиброза окрашиванием Н&Е и красителем пикросириусом красным. Содержание коллагена определяли в части ткани печени методом анализа с гидроксипролином.

#### **Пример В-7: Мышиная модель фиброза почек с синдромом Альпорта**

[00508] У мышей с мутациями в одном из генов коллагена гломерулярной мембраны, коллагена IV- $\alpha 3(\alpha 4)\alpha 5$ , наблюдалось нарушение гломерулярной функции с признаками фиброза почек. У этих мышей развивалась дисфункция почек, и они преждевременно

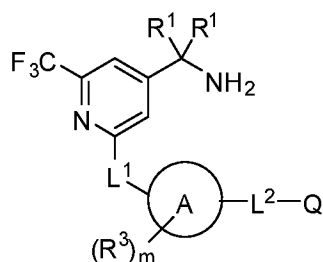
погибали от почечной недостаточности, причём конкретный срок гибели зависел от бэкграунда линии, у которой эта мутация имеется. Ингибиторы LOXL2 вводили перорально Col4A3-дефицитным мышам линии SV129 либо профилактически (в возрасте примерно 2-3 недели), либо терапевтически (в возрасте примерно 4-6 недель). Мышей либо умерщвляли в заданное время (в возрасте 7-9 недель), либо постоянно вводили дозу до тех пор, пока они не теряли >15% массы тела, что предшествует гибели в течение 1-3 дней. В случае специального досрочного завершения (исследования) мышей транскардиально перфузировали фосфатно-солевым буфером (PBS) и пережимали артерию одной почки, а вторую почку перфузировали микрочастицами Dynabeads с целью магнитной изоляции клубочков. Другую почку делили пополам и небольшой образец коркового вещества почки (коры почки) фиксировали для анализа методом трансмиссионной электронной микроскопии (ТЕМ), а второй образец коры почки использовали для выделения РНК. Другую половину разделённой пополам почки заключали в ОСТ (ОКТ) для иммуногистохимического анализа. РНК из клубочков и коркового вещества почки анализировали RT-PCR в реальном времени на гены, представляющие интерес, включая MMP-10, MMP-12, IL6, MCP-1, TGF- $\beta$ 1, CTGF, MMP-2 и MMP-9. Иммуногистохимический анализ включал окрашивание на коллаген 1, CD45, фибронектин, актин гладких мышц, WT-1 и интегрин альфа 8/ламинин  $\alpha$ 5. Окрашивание коллагена 1 является слепым методом анализа для оценки фиброза, а окрашивание фибронектина является слепым методом анализа для оценки гломерулосклероза. Для всех стадий альбуминурию оценивали еженедельно, а BUN (АМК) определяли во время взятия образцов ткани для исследования.

Соединение 1-21 (вводимое профилактически в дозе 30 мг/кг п.о.) было эффективно на этой модели.

**[00509]** Примеры и варианты описаны в данной заявке только с целью иллюстрации, и различные модификации и изменения, очевидные для специалистов в данной области, предусмотрены в данной заявке и входят в объём изобретения, определяемый формулой изобретения.

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (I),

где

каждый  $R^1$  независимо обозначает H, D или F;

$L^1$  отсутствует или обозначает  $X^1$ ,  $X^1$ - $C_1$ - $C_6$ алкилен или  $C_1$ - $C_6$ алкилен;

$X^1$  обозначает -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>C(=O)- или -NR<sup>2</sup>-;

$R^2$  обозначает H, замещённый или незамещённый  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ -фторалкил или  $C_1$ - $C_6$  дейтероалкил;

каждый  $R^3$  независимо обозначает H, D, галоген, -CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -S(=O)R<sup>4</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -OC(=O)R<sup>4</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>, -NR<sup>2</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ фторалкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_1$ - $C_6$ гетероалкил, замещённый или незамещённый  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкил, замещённый или незамещённый  $C_2$ - $C_{10}$ -гетероциклоалкил, замещённый или незамещённый арил или замещённый или незамещённый гетероарил;

m обозначает 0, 1 или 2;

каждый  $R^4$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ фторалкила,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкила,  $C_1$ - $C_6$ гетероалкила, замещённого или незамещённого  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкила, замещённого или незамещённого  $C_2$ - $C_{10}$ гетероциклоалкила, замещённого или незамещённого арила и замещённого или незамещённого гетероарила;

каждый  $R^5$  независимо выбран из H,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ фторалкила,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкила,  $C_1$ - $C_6$ гетероалкила, замещённого или незамещённого  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкила, замещённого или незамещённого  $C_2$ - $C_{10}$ гетероциклоалкила, замещённого или незамещённого арила и замещённого или незамещённого гетероарила; или два  $R^5$  у одного и того же атома N вместе с этим атомом N, к

которому они присоединены, образуют замещённый или незамещённый N-содержащий гетероцикл;

кольцо А обозначает моноциклический карбоцикл, бициклический карбоцикл, моноциклический гетероцикл или бициклический гетероцикл;

$L^2$  отсутствует или обозначает  $-X^2-$  или  $-C_1-C_6$ алкилен- $X^2-$ ;

$X^2$  обозначает  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-S(=O)_2NR^6-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)NR^6-$ ,  $-C(=O)NR^6O-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6S(=O)_2-$  или  $-NR^6-$ ;

$R^6$  обозначает H,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$ фторалкил или  $C_1-C_6$ дейтероалкил;

Q обозначает H, замещённый или незамещённый  $C_1-C_6$ алкил, замещённый или незамещённый  $C_1-C_6$ фторалкил, замещённый или незамещённый  $C_1-C_6$ гетероалкил, замещённый или незамещённый  $C_3-C_8$ - циклоалкил,  $-C_1-C_4$ алкилен-(замещённый или незамещённый  $C_3-C_8$ - циклоалкил), замещённый или незамещённый  $C_2-C_8$ гетероциклоалкил,  $-C_1-C_4$ - алкилен-(замещённый или незамещённый  $C_2-C_8$ гетероциклоалкил), замещённый или незамещённый арил,  $-C_1-C_4$ алкилен-(замещённый или незамещённый арил), замещённый или незамещённый гетероарил или  $-C_1-C-$  алкилен-(замещённый или незамещённый гетероарил); при этом, если Q является замещённым, тогда Q замещён одним или более  $R^8$ ;

или Q и  $R^6$  у одного и того же атома N вместе с этим атомом N, к которому они присоединены, образуют кольцо В, при этом кольцо В является замещённым или незамещённым N-содержащим гетероциклом, и, если кольцо В является замещённым, тогда кольцо В замещено 1-3  $R^8$ ;

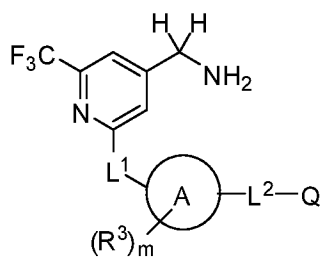
каждый  $R^8$  независимо обозначает D, галоген, CN,  $-OR^5$ ,  $-SR^5$ ,  $-S(=O)R^4$ ,  $-S(=O)_2R^4$ ,  $-S(=O)_2N(R^5)_2$ ,  $NR^5S(=O)_2R^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $OC(=O)R^4$ ,  $CO_2R^5$ ,  $OCO_2R^4$ ,  $N(R^4)_2$ ,  $OC(=O)N(R^5)_2$ ,  $-NHC(=O)R^4$ ,  $-NHC(=O)OR^4$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  алкенил,  $C_1-C_6$ алкинил,  $C_1-C_6$ фторалкил,  $C_1-C_6$ дейтероалкил,  $C_1-C_6$ гетероалкил, замещённый или незамещённый  $C_3-C_{10}$ циклоалкил, замещённый или незамещённый  $C_2-C_{10}$ гетероциклоалкил, замещённый или незамещённый арил или замещённый или незамещённый гетероарил;

или две группы  $R^8$ , присоединённые к одному и тому же атому углерода, вместе в атомом углерода, к которому они присоединены, образуют или замещённый, или незамещённый карбоцикл или замещённый, или незамещённый гетероцикл.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^1$  обозначает H;  $L^1$  отсутствует или обозначает  $X^1$  или  $X^1-C_1-C_6$ алкилен.
3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

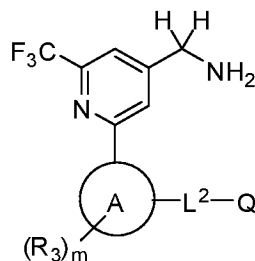
$X^1$  обозначает -O-.

4. Соединение по любому из п. п. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $L^1$  отсутствует или обозначает -O- или -O-CH<sub>2</sub>-.
5. Соединение по любому из п. п. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где это соединение имеет структуру, представленную Формулой (II), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:



Формула (II).

6. Соединение по любому из п. п. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $L^1$  обозначает -O- или -O-CH<sub>2</sub>-.
7. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где это соединение имеет структуру, представленную Формулой (III), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:

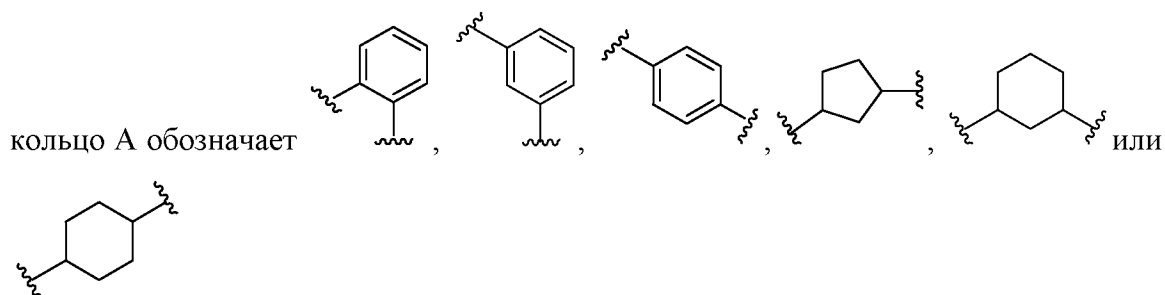


Формула (III).

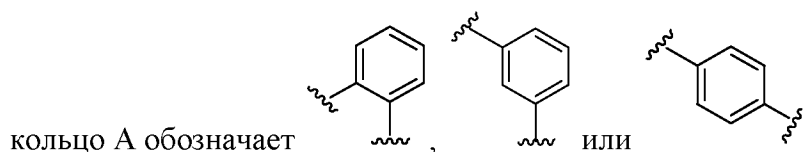
8. Соединение по любому из п. п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А является моноциклическим C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклом, бициклическим C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-карбоциклом, моноциклическим C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>гетероциклом, бициклическим C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-гетероциклом.
9. Соединение по любому из п. п. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А является моноциклическим C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>карбоциклом.
10. Соединение по любому из п. п. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А обозначает фенил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил.
11. Соединение по любому из п. п. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А обозначает фенил.



12. Соединение по любому из п. п. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где



13. Соединение по любому из п. п. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где



14. Соединение по любому из п. п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А является бициклическим C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>карбоциклом, который представляет собой конденсированный бициклический C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл, мостиковый C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>- карбоцикл или спироциклический C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>карбоцикл.

15. Соединение по любому из п. п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А является бициклическим C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>карбоциклом.

16. Соединение по п. 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А обозначает нафтил, инданил, инденил или тетрагидронафтил.

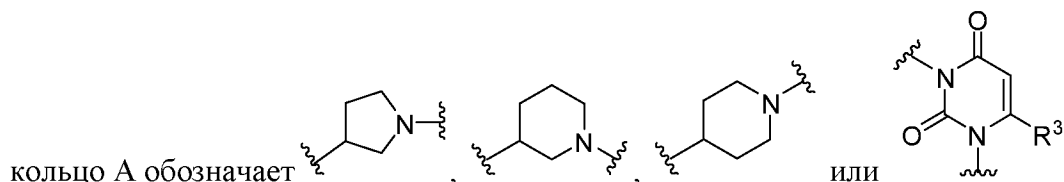
17. Соединение по любому из п. п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А является моноциклическим гетероциклом, содержащим 1-4 атома N и 0 или 1 атом О или S, моноциклическим гетероциклом, содержащим 0-4 атома N и 1 атом О или S, бициклическим гетероциклом, содержащим 1-4 атома N и 0 или 1 атом О или S, бициклическим гетероциклом, содержащим 0-4 атома N и 1 атом О или S.

18. Соединение по любому из п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А обозначает пирролидинил, пирролидинонил, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуранонил, дигидрофуранонил, дигидрофуранил, тетрагидротииенил, оксазолидинонил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротииопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, азиридилил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, индолинил, индолинонил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4- тетрагидроизохинолинил, 3,4-дигидро-2(1H)-хинолинонил, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил,

имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, индолил, индазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиазолил, бензимидазолил, пуринил, циннолинил, фталазинил, птеридинил, пиридопиримидинил или азаиндолил.

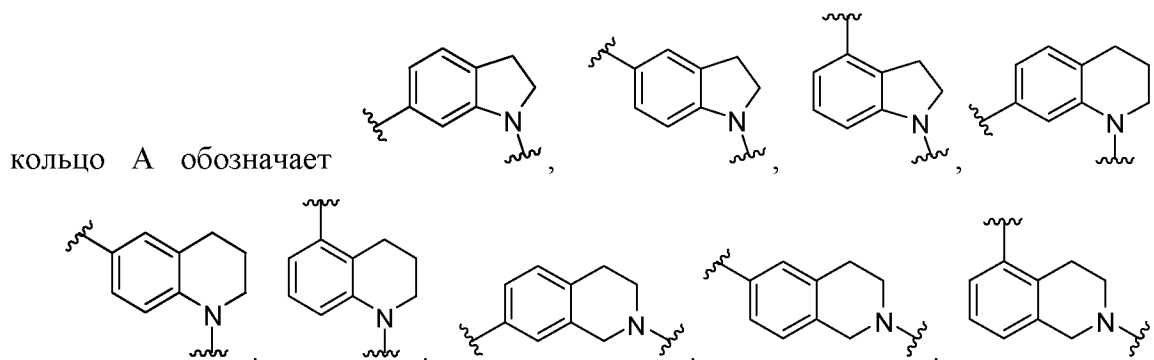
19. Соединение по любому из п. п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А обозначает пирролидинил, пирролидинонил, пиперидинил, пиперазинил, индолил, индолинонил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 3,4-дигидро-2(1H)-хинолинонил, пирролил, имидазолил, пиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, индолил, индазолил или бензимидазолил.

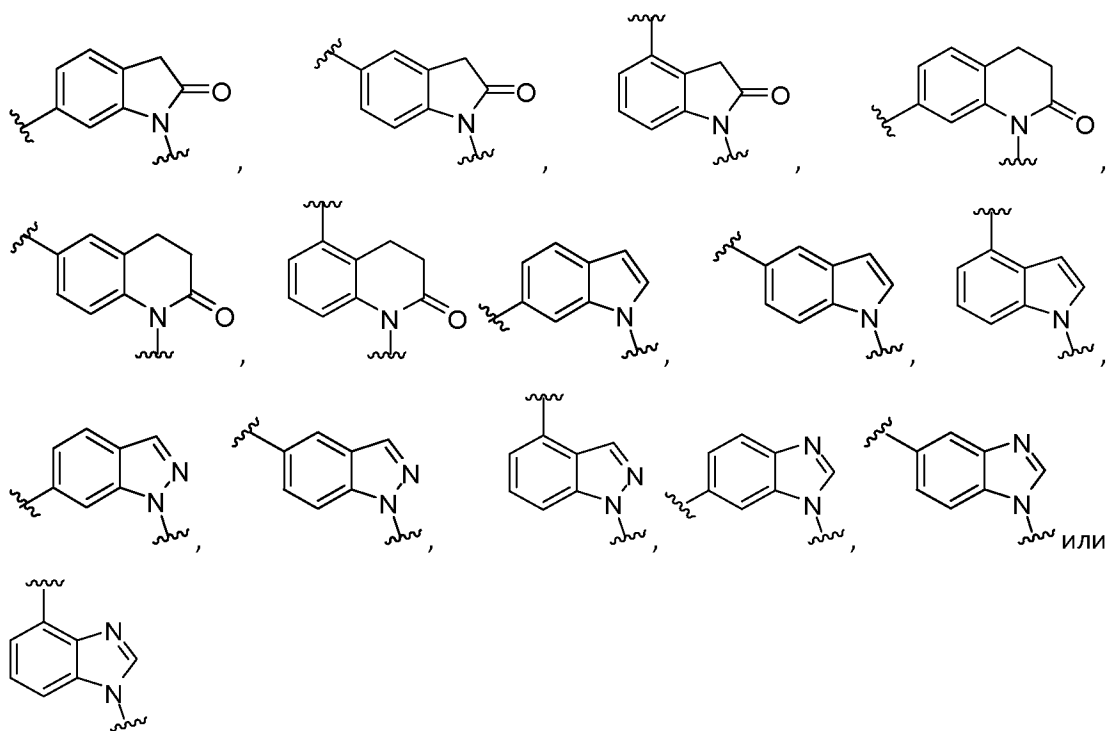
20. Соединение по любому из п. п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где



21. Соединение по любому из п. п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А обозначает бициклический C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S или бициклический гетероцикл, содержащий 0-4 атома N и 1 атом O или S, который представляет собой конденсированный бициклический C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероцикл, мостиковый бициклический C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-гетероцикл или спироциклический C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>гетероцикл.

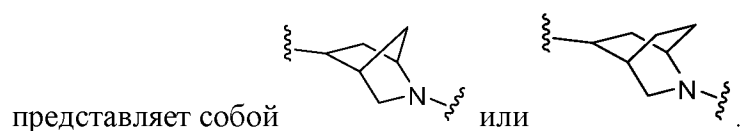
22. Соединение по любому из п. п. 1-7 или по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где





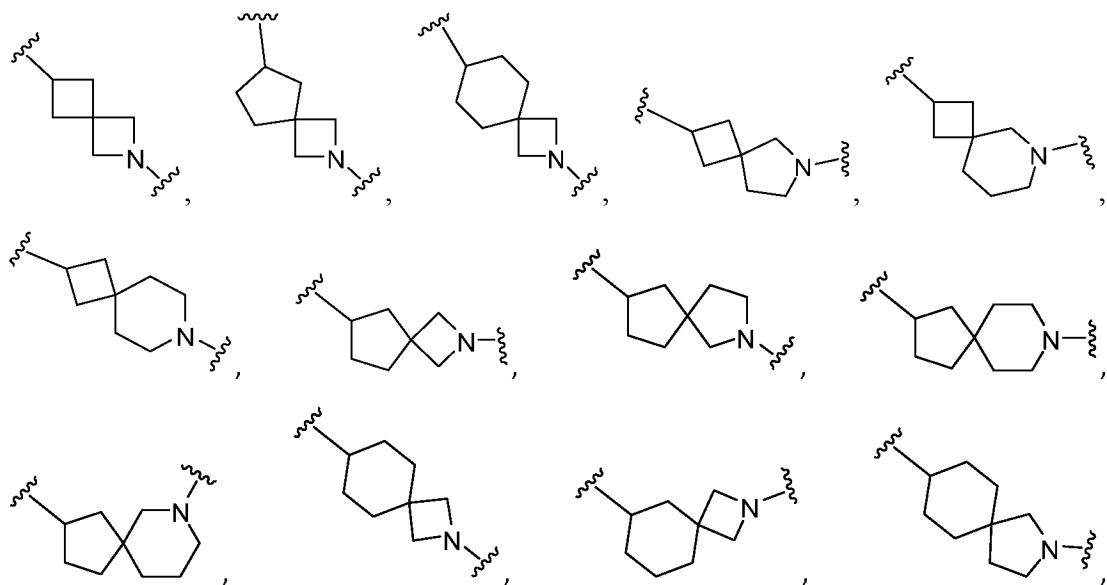
23. Соединение по любому из п. п. 1-7 или по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где

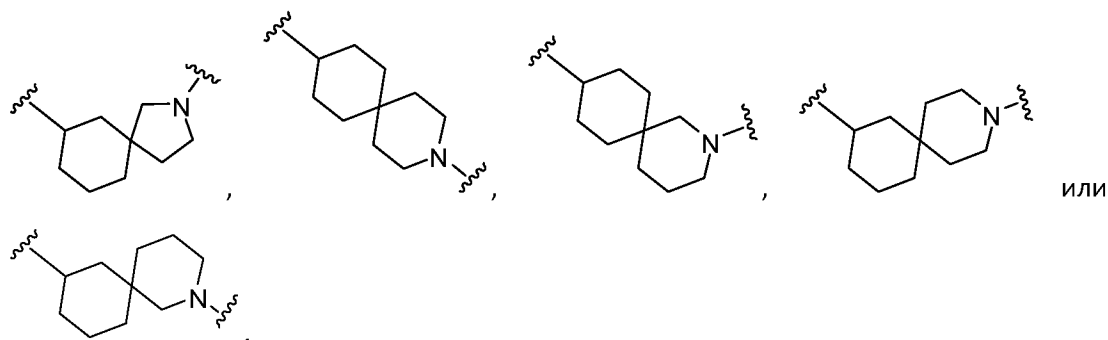
кольцо А обозначает мостиковый бициклический  $C_5$ - $C_{10}$ гетероциклоалкил, который



24. Соединение по любому из п. п. 1-7 или по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо А обозначает спироциклический  $C_5$ - $C_{10}$ гетероциклоалкил, который является





25. Соединение по любому из п. п. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $L^2$  отсутствует или обозначает  $-O-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)NR^6-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6-$  или  $-CH_2-C(=O)NR^6-$ .
26. Соединение по любому из п. п. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q обозначает H, замещённый или незамещённый  $C_1-C_6$ алкил, замещённый или незамещённый  $C_1-C_6$ фторалкил, замещённый или незамещённый  $C_1-C_6$ гетероалкил, замещённый или незамещённый  $C_3-C_6$ циклоалкил,  $-C_1-C_2$ алкилен-(замещённый или незамещённый  $C_3-C_6$ циклоалкил), замещённый или незамещённый  $C_2-C_8$ -гетероциклоалкил,  $-C_1-C_2$ алкилен-(замещённый или незамещённый  $C_2-C_8$ -гетероциклоалкил), замещённый или незамещённый фенил,  $-C_1-C_2$ алкилен-(замещённый или незамещённый фенил), замещённый или незамещённый гетероарил или  $-C_1-C_2$ алкилен-(замещённый или незамещённый гетероарил); при этом, если Q является замещённым, то тогда Q замещён одним или более  $R^8$ ;
- или Q и  $R^6$ , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют кольцо В, и кольцо В является замещённым или незамещённым моноциклическим N-содержащим гетероциклом или замещённым или незамещённым бициклическим N-содержащим гетероциклом, при этом, если кольцо В является замещённым, оно замещено 1-3  $R^8$ .
27. Соединение по любому из п. п. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q обозначает замещённый или незамещённый  $C_3-C_6$ циклоалкил,  $-C_1-C_2$ алкилен-(замещённый или незамещённый  $C_3-C_6$ циклоалкил), замещённый или незамещённый  $C_2-C_8$ гетероциклоалкил,  $-C_1-C_2$ алкилен-(замещённый или незамещённый  $C_2-C_8$ гетероциклоалкил), замещённый или незамещённый фенил,  $-C_1-C_2$ алкилен-(замещённый или незамещённый фенил), замещённый или незамещённый гетероарил или  $-C_1-C_2$ алкилен-(замещённый или незамещённый

гетероарил); при этом, если Q является замещённым, тогда Q замещён одним или более R<sup>8</sup>;

или Q и R<sup>6</sup>, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют кольцо В, при этом кольцо В является замещённым или незамещённым моноциклическим N-содержащим гетероциклом или замещённым или незамещённым бициклическим N-содержащим гетероциклом и, если кольцо В является замещённым, тогда кольцо В замещено 1-3 R<sup>8</sup>.

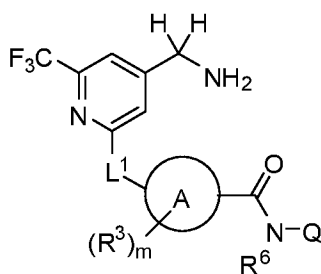
28. Соединение по любому из п. п. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

L<sup>2</sup> обозначает -C(=O)NR<sup>6</sup>- или -CH<sub>2</sub>-C(=O)NR<sup>6</sup>-;

Q обозначает H, замещённый или незамещённый C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещённый или незамещённый C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкил, замещённый или незамещённый C<sub>1</sub>-C-гетероалкил, замещённый или незамещённый C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен-(замещённый или незамещённый C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил), замещённый или незамещённый C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(замещённый или незамещённый C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>гетероциклоалкил), замещённый или незамещённый фенил, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкилен-(замещённый или незамещённый фенил), замещённый или незамещённый гетероарил или -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(замещённый или незамещённый гетероарил); при этом, если Q является замещённым, то тогда Q замещён одним или более R<sup>8</sup>;

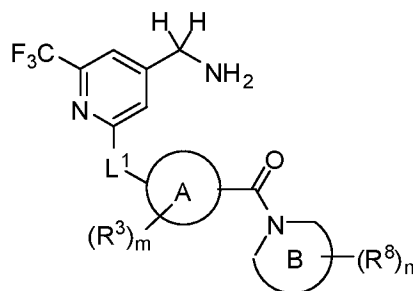
или Q и R<sup>6</sup>, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют кольцо В, при этом кольцо В является замещённым или незамещённым моноциклическим N-содержащим гетероциклом или замещённым или незамещённым бициклическим N-содержащим гетероциклом и, если кольцо В является замещённым, тогда кольцо В замещено 1-3 R<sup>8</sup>.

29. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет структуру Формулы (IV) или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (IV).

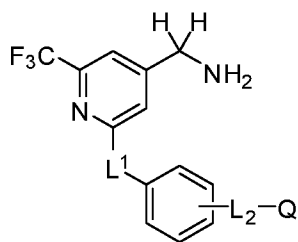
30. Соединение по любому из п. п. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $-L^2-Q$  обозначает  $-C(=O)NR^6-Q$ ;  
 $Q$  и  $R^6$ , взятые вместе с атомом  $N$ , к которому они присоединены, образуют кольцо  $B$ , при этом кольцо  $B$  является замещённым или незамещённым моноциклическим  $N$ -содержащим гетероциклом или замещённым или незамещённым бициклическим  $N$ -содержащим гетероциком и, если кольцо  $B$  является замещённым, то тогда кольцо  $B$  замещено 1-3  $R^8$ .
31. Соединение по любому из п. п. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Q$  и  $R^6$ , взятые вместе с атомом  $N$ , к которому они присоединены, образуют кольцо  $B$ , при этом кольцо  $B$  является замещённым или незамещённым азиридином, замещённым или незамещённым азетидином, замещённым или незамещённым пирролидином, замещённым или незамещённым пирролидиноном, замещённым или незамещённым пиперидином, замещённым или незамещённым пиперидиноном, замещённым или незамещённым морфолином, замещённым или незамещённым тиоморфолином, замещённым или незамещённым пиперазином, замещённым или незамещённым пиперазиноном, замещённым или незамещённым индолином, замещённым или незамещённым индолиноном, замещённым или незамещённым 1,2,3,4-тетрагидрохинолином, замещённым или незамещённым 1,2,3,4-тетрагидроизохинолином, замещённым или незамещённым 3,4-дигидро-2(1H)-хинолиноном, при этом, если кольцо  $B$  является замещённым, то тогда кольцо  $B$  замещено 1-3  $R^8$ .
32. Соединение по любому из п. п. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где это соединение имеет структуру, представленную Формулой (V), или является фармацевтически приемлемой солью этого соединения:



Формула (V)

где





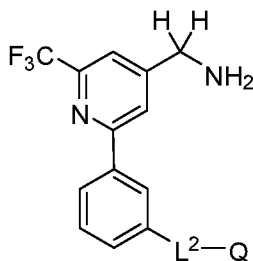
Формула (VI),

где

$L_1$  отсутствует или обозначает  $-O-$  или  $-O-CH_2-$ ;

$L^2$  отсутствует или обозначает  $-O-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)NR^6-$ ,  $-NR^6-$ , или  $-CH_2-C(=O)NR^6-$ .

37. Соединение по п. 36, которое имеет структуру Формулы (VII) или является его фармацевтически приемлемой солью:

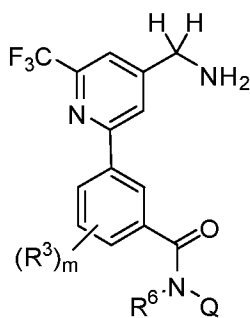


Формула (VII).

38. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$L^2$  отсутствует или обозначает  $-O-$ ,  $-C(=O)NR^6-$  или  $-CH_2-C(=O)NR^6-$ .

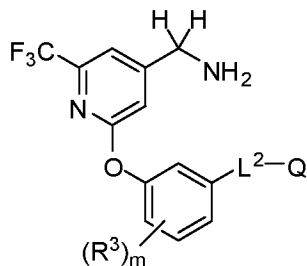
39. Соединение по п. 38, которое имеет структуру Формулы (VIII) или является его фармацевтически приемлемой солью:



Формула (VIII).

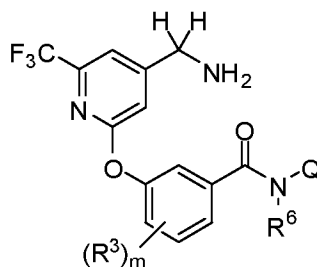
40. Соединение по п. 36, которое имеет структуру Формулы (IX) или является его фармацевтически приемлемой солью:





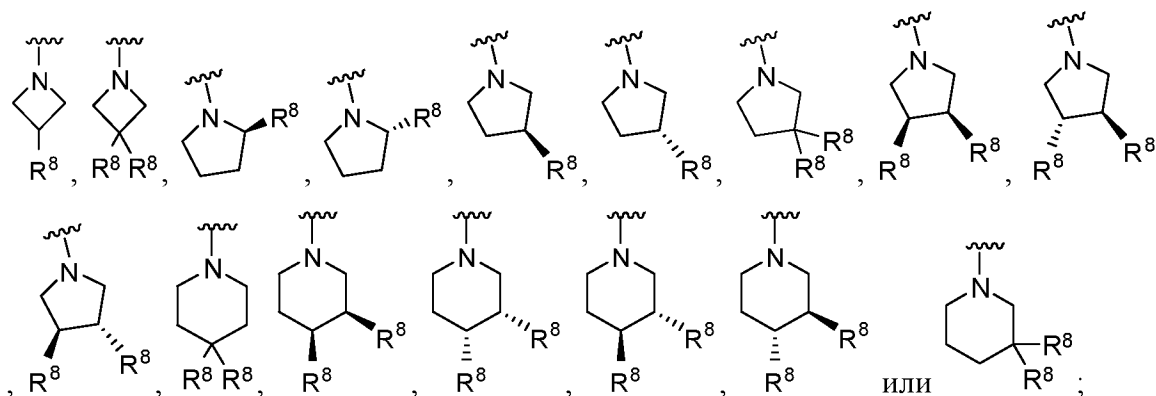
Формула (IX).

41. Соединение по п. 40 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  
 $L^2$  отсутствует или обозначает  $-O-$ ,  $-C(=O)NR^6-$  или  $-CH_2-C(=O)NR^6-$ .
42. Соединение по п. 41, которое имеет структуру Формулы (X) или является его фармацевтически приемлемой солью:



Формула (X).

43. Соединение по п. 42 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  
 $Q$  и  $R^6$ , взятые вместе с атомом  $N$ , к которому они присоединены, образуют кольцо  $B$ , при этом кольцо  $B$  является замещённым или незамещённым моноциклическим  $N$ -содержащим гетероциклом, имеющим одну из следующих структур:



каждый  $R^8$  независимо обозначает  $D$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $CN$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$  или  $-OCH_2OH$ .

44. Соединение по п. 1, которое представляет собой:  
 (6-(Трифторметил)-[2,3'-дипиридин]-4-ил)метанамиин;  
 (2-([1,1'-Дифенил]-3-илокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамиин;

(2-(3-Феноксифенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамин;  
 (2-(3-(Феноксиметил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамин;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фениланилин;  
 (2-(3-(1*H*-Пиразол-4-ил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамин;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фенилбензамид;  
 3-((4-(Аминометил-*d*<sub>2</sub>)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фенилбензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(4-фторбензил)бензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(бензо[*b*]тиофен-2-илметил)бензамид;  
 (3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон;  
 (3-(1*H*-Пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)метанон;  
*N*-((2*H*-Тетразол-5-ил)метил)-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамид;  
*N*-(2-(1*H*-1,2,4-Триазол-1-ил)этил)-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамид;  
*N*-(2-(1*H*-Тетразол-1-ил)этил)-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(2-гидроксиэтил)бензамид;  
 (*S*)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;  
 (*R*)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;  
 Рацемический *транс*-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;  
 (*S,S*)-*транс*-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;  
 (*R,R*)-*транс*-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;  
 (*R*)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-аминопирролидин-1-ил)метанон;

Рацемический *транс*-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-диметиламино)-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;  
 (S)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)пирролидин-2-карбоновая кислота;  
 (R)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)пирролидин-2- карбоновая кислота;  
 (R)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метанон;  
 8-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил-1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]декан-2-он;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(2-(2-оксооксазолидин-3-ил)этил)бензамид;  
 Рацемический 3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-1-ил)окси)-N-((5-оксопирролидин-2-ил)метил)бензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(2-(метилсульфонил)бензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)бензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензамид 1-32);  
 (R)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(2,3-дигидроксипропил)бензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(2-сульфамоилэтил)бензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(2-(диметиламино)этил)бензамид;  
 Рацемический *транс*-(3-(((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;  
 (2-((1-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-4-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-метанами;  
 2-(4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-индол-1-ил)-N-метил-N-фенилацетамид;  
 (R)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-фенилпирролидин-1-карбоксамид;

(S)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-фенилпирролидин-1- карбоксамид;  
 4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-фенилпиперидин-1- карбоксамид;  
 4-(((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)-N- фенилпиперидин-1-карбоксамид;  
 (R)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-фенилпиперидин-1- карбоксамид;  
 (S)-3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-фенилпиперидин-1-карбоксамид;  
 (S)-3-(((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)-N- фенилпиперидин-1-карбоксамид;  
 (S)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2- фенилэтанон;  
 (S)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2- (3,4-дихлорфенил)этанон;  
 (S)-2-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1- карбонил)-4H-хромен-4-он;  
 (S)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил) (пиридин-3-ил)метанон;  
 (S)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил) (пиримидин-5-ил)метанон  
 (S)-(3-((4-(Аминометил)-6-трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)(5- метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанон;  
 (S)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2- метилпропан-1-он;  
 5-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N-(2-(метилсульфонил) этил)никотинамид;  
 (R)-(5-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)(3- аминопирролидин-1-ил)метанон;  
 Рацемический *транс*-5-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2- ил)окси)пиридин-3-ил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;  
 2-(4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1H-индол-1-ил)-1- (пиперидин-1-ил)этанон;

*трет.* Бутил-4-(2-(4-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)пиперазин-1-карбоксилат;  
 (2-((1*H*-Индол-4-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамин;  
 5-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;  
 5-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1-(2-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фенилбензамид;  
 3-(((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)-*N*-фенилбензамид;  
 3-(((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)-*N*-(2-(метилсульфонил)этил)бензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1-бензил-6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1-(2-гидроксиэтил)-6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион;  
 4'-(Аминометил)-6'-(трифторметил)-2*H*-[1,2'-дипиридин]-2-он;  
 1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)пиридин-2(1*H*)-он;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(2-цианэтил)бензамид;  
 1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)азетидин-3-карбонитрил;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(оксетан-3-ил)бензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-((1-гидроксициклобутил)метил)бензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилбензамид;  
 (*S*)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-(гидроксиметил)-пиперидин-1-ил)метанон;  
 (3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метанон;  
 (3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)метанон;

(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)метанон;  
 (3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метанон);  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-((3*S*,4*S*)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)бензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-гидроксициклопентил)бензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-гидроксициклопентил)бензамид;  
 Рацемический *цис*-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (Соединение 1-211);  
 (*R*)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фторпирролидин-1-ил)метанон;  
 (*S*)-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фторпирролидин-1-ил)метанон;  
 (3*R*,4*R*)-1-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензоил)-4-фторпирролидин-3-илметансульфонат;  
 (3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)метанон;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(гекс-5-ин-1-ил)бензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(4-(1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)бутил)бензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-гидроксибензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-метоксибензамид;  
 Метил-(*S*)-3-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамидо)пент-4-иноат;  
 (*S*)-3-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамидо)пент-4-иновая кислота;  
 Метил-(*R*)-3-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамидо)пент-4-иноат;  
 (*R*)-3-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензамидо)пент-4-иновая кислота);

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензойная кислота;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(2-аминофенил)бензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(пиримидин-5-ил)бензамид;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(оксазол-2-ил)бензамид;  
 3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензамид;  
 Рацемический *транс*-3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-4-гидроксифенил(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;  
 Рацемический *транс*-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-5-гидроксифенил(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;  
 Рацемический *транс*-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-4-(бензилокси)фенил(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;  
 Рацемический *транс*-(3-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-5-метоксифенил(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;  
 2-(4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)-1-(пиперазин-1-ил)этан-1-он;  
 2-(4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-ил)-*N*-карбамимидоилацетамид;  
 Этил 2-(5-((4-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-ил)ацетат;  
 2-(5-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-ил)уксусная кислота;  
 (*S*)-(3-(((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)фенил(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;  
 Метил 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)бензоат;  
 3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)бензойная кислота;  
*N*<sup>1</sup>-(4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-*N*<sup>3</sup>-фенилизофталамид;  
 (*S*)-*N*-(4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)бензамид;  
*N*<sup>1</sup>-(4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-*N*<sup>3</sup>-(2-(метилсульфонил)этил)изофталамид;

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-1-(пиримидин-4-илметил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион;

1-(2-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)этанон;

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(3-этилфенил)бензамид;

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(4-этилфенил)бензамид;

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(3-этинилфенил)бензамид;

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(проп-2-ин-1-ил)бензамид;

3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-(4-метил-2-оксо-2*H*-хромен-7-ил)бензамид;

(*R,S*) или (*S,R*)-*цис*-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;

(*R,S*) или (*S,R*)-*цис*-(3-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)(3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;

4-((4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-*N*-фенилпиколинамид;

или их фармацевтически приемлемые соли.

45. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из п. п. 1-44 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.
46. Фармацевтическая композиция по п. 45, которая изготовлена для введения млекопитающему внутривенно, подкожно, перорально, путём ингаляции, введения в нос, интрадермального введения или глазного введения.
47. Фармацевтическая композиция по п. 45, которая выпускается в виде таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона.
48. Способ лечения заболевания или состояния у млекопитающего, на которого окажет благотворное воздействие ингибирование активности лизилоксидазоподобного фермента-2 (LOXL2), включающий введение млекопитающему соединения, его фармацевтически приемлемой соли или сольвата по любому из п. п. 1-44.
49. Способ по п. 48, где заболевание или состояние представляет собой фиброз.



50. Способ лечения фиброза у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения, его фармацевтически приемлемой соли или сольвата по любому из п. п. 1-44.
51. Способ по п. 50, где фиброз представляет собой миелофиброз.
52. Способ по п. 50, где фиброз представляет собой фиброз лёгкого, фиброз печени, фиброз почки, фиброз сердца, перитонеальный фиброз или фиброз кожи.