

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035410**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.09

(21) Номер заявки
201790170

(22) Дата подачи заявки
2015.07.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)

(54) **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ-ИНГИБИТОРЫ**

(31) **62/025,203; PCT/US2014/072851;
62/187,786; 62/190,223**
(32) **2014.07.16; 2014.12.30; 2015.07.01;
2015.07.08**

(33) **US**

(43) **2017.08.31**

(86) **PCT/US2015/040659**

(87) **WO 2016/011209 2016.01.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЛАЙФСАЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (ВВ)**

(72) Изобретатель:
Макдональд Эндрю, Цянь Шон (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В. (RU)

(56) **US-A1-20090099184
WO-A1-2015103317
WO-A1-2014086805
US-A1-20110124626
WO-A1-2015022546**

(57) В изобретении раскрыты гетероциклические соединения и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, которые являются полезными для ингибирования калликреина плазмы. Кроме того, соединения и композиции полезны для лечения заболеваний, которые связаны с ингибированием калликреина плазмы, такие как ангионевротический отек и тому подобное.

В1

035410

**035410
В1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

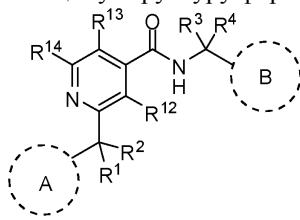
Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно заявке на патент США № 62/025,203, поданной 16 июля 2014 г., заявке на патент США № 62/187,786, поданной 1 июля 2015 г., заявке на патент США № 62/190,223, поданной 8 июля 2015 г., и международной заявке PCT/US2014/072851, поданной 30 декабря 2014 г., содержание каждой из которых полностью включено в настоящую заявку посредством отсылки.

Уровень техники

Существует необходимость в области медицины в эффективном лечении заболеваний и расстройств, связанных с сердечно-сосудистой системой. Такие заболевания и расстройства включают, но не ограничиваются ими, ангионевротический отек, макулярный отек и отек мозга.

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящей заявке раскрыты гетероциклические соединения и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Рассматриваемые соединения и композиции являются полезными для ингибирования калликрейна плазмы. Один вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I)



(I)

где кольцо А представляет собой обязательно замещенное бициклическое гетероарильное кольцо;

кольцо В представляет собой обязательно замещенное моноциклическое гетероарильное кольцо или обязательно замещенное бициклическое гетероарильное кольцо;

каждый R^{12} , R^{13} или R^{14} независимо выбран из водорода, циано, галогена, гидроксид, азидо, амина, нитро, $-CO_2H$, $-S(O)-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-S(O)_2-R^{20}$, обязательно замещенного алкокси, обязательно замещенного арилокси, обязательно замещенного гетероарилокси, обязательно замещенного (гетероцикл)-О-, обязательно замещенного алкила, обязательно замещенного циклоалкила, обязательно замещенного алкенила, обязательно замещенного арила, обязательно замещенного гетероарила, обязательно замещенного гетероциклила, обязательно замещенного алкиламино, обязательно замещенного диалкиламино, $-CO-R^{20}$, $-CO_2-R^{20}$, $-CO(NR^{21})_2$, $-SO_2(NR^{21})_2$, $-C(=NR^{22})-(NR^{21})_2$ или обязательно замещенного алкинила;

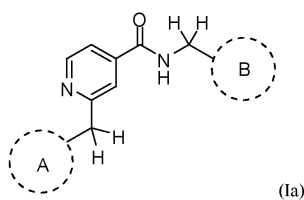
каждый R^1 или R^2 независимо выбран из водорода, галогена, гидроксид, амина, $-CO_2H$, $-S(O)-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-S(O)_2-R^{20}$, обязательно замещенного алкокси, обязательно замещенного арилокси, обязательно замещенного гетероарилокси, обязательно замещенного (гетероцикл)-О-, обязательно замещенного алкила, обязательно замещенного циклоалкила, обязательно замещенного алкенила, обязательно замещенного арила, обязательно замещенного гетероарила, обязательно замещенного гетероциклила, обязательно замещенного алкиламино, обязательно замещенного диалкиламино, $-CO-R^{20}$, $-CO_2-R^{20}$, $-CO(NR^{21})_2$, $-SO_2(NR^{21})_2$, $-C(=NR^{22})-(NR^{21})_2$ или обязательно замещенного алкинила; или обязательно R^1 и R^2 представляют собой обязательно замещенный C_1-C_5 -алкил и соединены с образованием кольца; или обязательно R^1 и R^2 совместно образуют оксо;

каждый R^3 или R^4 независимо выбран из водорода, $-CO_2H$, обязательно замещенного алкила, обязательно замещенного циклоалкила, обязательно замещенного алкенила, обязательно замещенного арила, обязательно замещенного гетероарила, обязательно замещенного гетероциклила, $-CO-R^{20}$, $-CO_2-R^{20}$, $-CO(NR^{21})_2$, $-SO_2(NR^{21})_2$, $-C(=NR^{22})-(NR^{21})_2$ или обязательно замещенного алкинила; или обязательно R^3 и R^4 представляют собой обязательно замещенный C_1-C_5 -алкил и соединены с образованием кольца; каждый R^{20} выбран из обязательно замещенного алкила, обязательно замещенного циклоалкила, обязательно замещенного арила, обязательно замещенного гетероарила или обязательно замещенного гетероциклила;

каждый R^{21} выбран из водорода, обязательно замещенного алкила, обязательно замещенного циклоалкила, обязательно замещенного арила, обязательно замещенного гетероарила или обязательно замещенного гетероциклила и

каждый R^{22} выбран из водорода, $-CN$, обязательно замещенного алкила, обязательно замещенного циклоалкила, обязательно замещенного арила, обязательно замещенного гетероарила или обязательно замещенного гетероциклила; при условии, что соединение формулы (I) не представляет собой 2-[[4,5,6,7-тетрагидро-3-(трифторметил)-1H-индазол-1-ил]метил]-N-(2-тиенилметил)-4-пиридинкарбоксамид.

Один вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (Ia)



где кольцо А представляет собой необязательно замещенное бициклическое гетероарильное кольцо и

кольцо В представляет собой необязательно замещенное моноциклическое гетероарильное кольцо или необязательно замещенное бициклическое гетероарильное кольцо; при условии, что соединение формулы (Ia) не представляет собой 2-[[4,5,6,7-тетрагидро-3-(трифторметил)-1Н-индазол-1-ил]метил]-N-(2-тиенилметил)-4-пиридинкарбоксамид.

Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Один вариант осуществления относится к способу ингибирования фермента калликреин, включающий контактирование фермента калликреин с соединением формулы (I).

Один вариант осуществления относится к способу лечения ангионевротического отека у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Один вариант осуществления относится к способу ингибирования фермента калликреин, включающий контактирование фермента калликреин с соединением формулы (Ia).

Один вариант осуществления относится к способу лечения ангионевротического отека у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту композиции, содержащей соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль.

Включение путем ссылки

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в данном описании, включены здесь посредством ссылки для конкретных целей, указанных в настоящем документе.

Подробное описание изобретения

Когда в настоящем документе диапазоны используются для физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, предполагается, что включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и их конкретных вариантов осуществления. Термин "около" при ссылке на число или числовой диапазон означает, что упоминаемые число или числовой диапазон являются приближением в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или числовой диапазон, в некоторых случаях, будут изменяться от 1 до 15% от указанных числа или числового диапазона. Термин "содержащий" (и родственные термины, такие как "содержать", или "содержит", или "имеющий", или "включающий") не подразумевает исключение того, что в некоторых других вариантах осуществления, например варианте осуществления любого описанного здесь химического соединения, композиции, способа или процесса или тому подобное, "состоит из" или "главным образом, состоит из" описанных отличительных признаков.

Определения

Как используется в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют значения, указанные ниже.

"Амино" обозначает $-NH_2$ радикал.

"Циано" обозначает $-CN$ радикал.

"Нитро" обозначает $-NO_2$ радикал.

"Окса" обозначает $-O-$ радикал.

"Оксо" обозначает $=O$ радикал.

"Тиоксо" обозначает $=S$ радикал.

"Имино" обозначает $=N-H$ радикал.

"Оксимо" обозначает $=N-OH$ радикал.

"Гидразино" обозначает $=N-NH_2$ радикал.

"Алкил" относится к радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенные связи, содержащей от одного до пятнадцати атомов углерода (например, C_1-C_{15} -алкил). В некоторых вариантах осуществления алкил со-

держит от одного до тринадцати атомов углерода (например, C₁-C₁₃-алкил). В некоторых вариантах осуществления алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C₁-C₈-алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C₁-C₅-алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C₁-C₄-алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до трех атомов углерода (например, C₁-C₃-алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до двух атомов углерода (например, C₁-C₂-алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит один атом углерода (например, C₁алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (например, C₅-C₁₅-алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C₅-C₈-алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C₂-C₅-алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C₃-C₅-алкил). В других вариантах осуществления алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (n-пропила), 1-метилэтила (изопропила), 1-бутила (n-бутила), 1-метилпропила (sec-бутила), 2-метилпропила (изобутила), 1,1-диметилэтила (трет-бутила), 1-пентила (n-пентила). Алкил присоединен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи. Если не указано иное конкретно в данном описании, алкильная группа необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланилом, -OR^a, SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (где t имеет значения 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t имеет значения 1 или 2), -S(O)_tR^a (где t имеет значения 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Алкокси" относится к радикалу, присоединенному через атом кислорода, формулы -O-алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь, как определено выше. "Алкенил" относится к радикальной группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и содержащей от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах осуществления алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкенил присоединен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи, например этинил (то есть винил), проп-1-енил (то есть аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил, и тому подобное. Если не указано иное конкретно в данном описании, алкенильная группа необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланилом, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (где t имеет значения 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t имеет значения 1 или 2), -S(O)_tR^a (где t имеет значения 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Алкинил" относится к радикальной группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, содержащей от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах осуществления алкинил содержит от двух до шести атомов углерода. В других вариантах осуществления алкинил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкинил присоединен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи, например этинил, пропирил, бутирил, пентинил, гексинил, и тому подобное. Если не указано иное конкретно в данном описании, алкинильная группа необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланилом, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a,

$-\text{OC(O)-N(R}^a)_2$, $-\text{N(R}^a)\text{C(O)R}^a$, $-\text{N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-\text{S(O)}_t\text{OR}^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (где t имеет значения 1 или 2) и $-\text{S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Алкилен" или "алкиленовая цепь" относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей только из углерода и водорода, не содержащей ненасыщенные связи и содержащей от одного до двенадцати атомов углерода, например метилен, этилен, пропилен, n -бутилен, и тому подобное. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством простой связи и к радикальной группе через одинарную связь. Точки прикрепления алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе проходят через один атом углерода в алкиленовой цепи или через любых два атома углерода в цепи. В некоторых вариантах осуществления алкилен содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C_1 - C_8 -алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C_1 - C_5 -алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C_1 - C_4 -алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от одного до трех атомов углерода (например, C_1 - C_3 -алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от одного до двух атомов углерода (например, C_1 - C_2 -алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит один атом углерода (например, C_1 алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C_5 - C_8 -алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C_2 - C_5 -алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3 - C_5 -алкилен). Если не указано иное конкретно в данном описании, алкиленовая цепь необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланилом, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC(O)-R}^a$, $-\text{N(R}^a)_2$, $-\text{C(O)R}^a$, $-\text{C(O)OR}^a$, $-\text{C(O)N(R}^a)_2$, $-\text{N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $-\text{OC(O)-N(R}^a)_2$, $-\text{N(R}^a)\text{C(O)R}^a$, $-\text{N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-\text{S(O)}_t\text{OR}^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (где t имеет значения 1 или 2) и $-\text{S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Алкинилен" или "алкиниленовая цепь" относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей только из углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, и содержащей от двух до двенадцати атомов углерода. Алкиниленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через тройную связь и к радикальной группе через тройную связь. В некоторых вариантах осуществления алкинилен содержит от двух до восьми атомов углерода (например, C_2 - C_8 -алкинилен). В других вариантах осуществления алкинилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C_2 - C_5 -алкинилен). В других вариантах осуществления алкинилен содержит от двух до четырех атомов углерода (например, C_2 - C_4 -алкинилен). В других вариантах осуществления алкинилен содержит от двух до трех атомов углерода (например, C_2 - C_3 -алкинилен). В других вариантах осуществления алкинилен содержит два атома углерода (например, C_2 алкинилен). В других вариантах осуществления алкинилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C_5 - C_8 -алкинилен). В других вариантах осуществления алкинилен содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3 - C_5 -алкинилен). Если не указано иное конкретно в данном описании, алкиниленовая цепь необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланилом, $-\text{OR}^a$, SR^a , $-\text{OC(O)-R}^a$, $-\text{N(R}^a)_2$, $-\text{C(O)R}^a$, $-\text{C(O)OR}^a$, $-\text{C(O)N(R}^a)_2$, $-\text{N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $-\text{OC(O)-N(R}^a)_2$, $-\text{N(R}^a)\text{C(O)R}^a$, $-\text{N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-\text{S(O)}_t\text{OR}^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (где t имеет значения 1 или 2) и $-\text{S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифтормети-

лом), фторалкил, карбоцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), карбоцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом).

"Арил" относится к радикалу, образованному из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода от кольцевого атома углерода. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит только атомы водорода и от пяти до восемнадцати атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, то есть оно содержит циклическую делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой образуются арильные группы, включает, но не ограничивается ими, такие группы как бензол, флюорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если не указано иное конкретно в данном описании, термин "арил" или префикс "ар-" (такой как в "аралкил") предназначен для включения арильных радикалов, независимо замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, циано, нитро, независимо замещенного арила, независимо замещенного аралкила, независимо замещенного аралкенила, независимо замещенного аралкинила, независимо замещенного карбоцикллила, независимо замещенного карбоцикллилалкила, независимо замещенного гетероцикллила, независимо замещенного гетероцикллилалкила, независимо замещенного гетероарила, независимо замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t имеет значения 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

"Аралкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, например метилен, этилен, и тому подобное. Часть алкиленовой цепи аралкильного радикала независимо замещена, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала независимо замещена, как описано выше для арильной группы.

"Аралкенил" относится к радикалу формулы $-R^d$ -арил, где R^d представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше. Арильная часть аралкенильного радикала независимо замещена, как описано выше для арильной группы. Часть алкениленовой цепи аралкенильного радикала независимо замещена, как определено выше для алкениленовой группы.

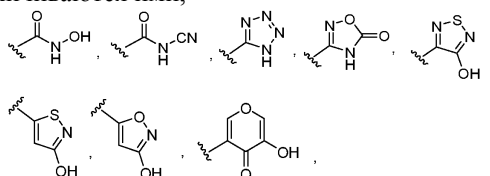
"Аралкинил" относится к радикалу формулы $-R^e$ -арил, где R^e представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше. Арильная часть аралкинильного радикала независимо замещена, как описано выше для арильной группы. Часть алкиниленовой цепи аралкинильного радикала независимо замещена, как определено выше для алкиниленовой группы.

"Аралкокси" относится к радикалу, присоединенному через атом кислорода, формулы $-O-R^c$ -арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, например метилен, этилен, и тому подобное. Часть алкиленовой цепи аралкильного радикала независимо замещена, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала независимо замещена, как описано выше для арильной группы. "Карбоцикллил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, который включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления карбоцикллил содержит от трех до десяти атомов углерода. В других вариантах осуществления карбоцикллил содержит от пяти до семи атомов углерода. Карбоцикллил присоединен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи. Карбоцикллил бывает насыщенным (то есть содержащим только одинарные C-C связи) или ненасыщен-

ным (то есть содержащим одну или более двойных связей или тройных связей). Полностью насыщенный карбоциклический радикал также обозначается как "циклоалкил." Примеры моноциклических циклоалкилов включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Ненасыщенный карбоциклический радикал также обозначается как "циклоалкенил." Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Полициклические карбоциклические радикалы включают, например, адамантил, норборнил (то есть бисцикло[2.2.1]гептанол), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбисцикло[2.2.1]гептанол, и тому подобное. Если иное не оговорено конкретно в данном описании, термин "карбоциклический" предназначен для включения карбоциклических радикалов, которые необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклического, необязательно замещенного гетероциклического, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t имеет значения 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклический (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклический алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

"Карбоциклический алкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -карбоциклический, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Алкиленовая цепь и карбоциклический радикал являются необязательно замещенными, как определено выше. "Карбоциклический алкинил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -карбоциклический, где R^c представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше. Алкиниленовая цепь и карбоциклический радикал являются необязательно замещенными, как определено выше. "Карбоциклический алкоксо" относится к радикалу, присоединенному через атом кислорода, формулы $-O-R^c$ -карбоциклический, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Алкиленовая цепь и карбоциклический радикал являются необязательно замещенными, как определено выше.

В контексте данного документа, "биоизостерное соединение карбоновой кислоты" относится к функциональной группе или фрагменту, который обладает сходными физическими, биологическими и/или химическими свойствами, как фрагмент карбоновой кислоты. Примеры биоизостеров карбоновой кислоты включают, но не ограничиваются ими,



и тому подобное.

"Гало" или "галоген" относится к заместителям бром, хлор, фтор или иод.

"Фторалкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более радикалами фтора, как определено выше, например трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил, и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть фторалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкильной группы. "Гетероциклический" относится к стабильному от 3- до 18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если не указано иное конкретно в данном описании, гетероциклический радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая необязательно включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатомы в таком гетероциклическом радикале являются необязательно окисленными. Один или более атомов азота, если присутствуют, являются необязательно квартернизованными. Гетероциклический радикал является частично или полностью насыщенным. Гетероциклический присоединен

к остальной части молекулы через любой атом кольца(колец). Примеры таких гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пирозолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-тиоморфолинил. Если не указано иное конкретно в данном описании, термин "гетероциклический" предназначен для включения гетероциклических радикалов, как определено выше, которые являются необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t имеет значения 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой), гетероциклический (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

"N-Гетероциклический" или "N-присоединенный гетероциклический" относится к гетероциклическому радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, и где точка прикрепления гетероциклического радикала к остальной части молекулы проходит через атом азота в гетероциклическом радикале. N-гетероциклический радикал является необязательно замещенным, как описано выше для гетероциклических радикалов. Примеры таких N-гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, 1-морфолинил, 1-пиперидинил, 1-пиперазинил, 1-пирролидинил, пирозолидинил, имидазолинил и имидазолидинил.

"C-Гетероциклический" или "C-присоединенный гетероциклический" относится к гетероциклическому радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один гетероатом, и где точка прикрепления гетероциклического радикала к остальной части молекулы проходит через атом углерода в гетероциклическом радикале. C-Гетероциклический радикал является необязательно замещенным, как описано выше для гетероциклических радикалов. Примеры таких C-гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, 2-морфолинил, 2-, или 3-, или 4-пиперидинил, 2-пиперазинил, 2- или 3-пирролидинил, и тому подобное.

"Гетероциклилалкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -гетероциклил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если указанный гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, то этот гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу на атоме азота. Алкиленовая цепь гетероциклилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше, алкиленовой цепью. Гетероциклильная часть гетероциклилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше, гетероциклильной группой.

"Гетероциклилалкокси" относится к радикалу, присоединенному через атом кислорода, формулы $-O-R^c$ -гетероциклил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если указанный гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, то этот гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу на атоме азота. Алкиленовая цепь радикала гетероциклилалкокси необязательно замещена, как определено выше, алкиленовой цепью. Гетероциклильная часть радикала гетероциклилалкокси необязательно замещена, как определено выше, гетероциклильной группой.

"Гетероарил" относится к радикалу, полученному из от 3- до 18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от двух до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В контексте данного документа указанный гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, то есть оно содержит циклическую делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему в

соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатом(ы) в гетероарильном радикале является необязательно окисленным. Один или более атомов азота, если присутствуют, являются необязательно квартернизованными. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы через любой атом на кольце(кольцах). Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксилил, бензофуранил, бензооксазолил, бензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, бензо[b][1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксилил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5Н-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, фура[3,2-с]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридазинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксаазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-с]пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиено[2,3-d]пиримидинил, тиено[3,2-d]пиримидинил, тиено[2,3-с]пиридинил и тиофенил (то есть тиенил). Если не указано иное конкретно в данном описании, термин "гетероарил" предназначен для включения гетероарильных радикалов, как определено выше, которые являются необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t имеет значения 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

"N-Гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, и где точка прикрепления гетероарильного радикала к остальной части молекулы проходит через атом азота в гетероарильном радикале. N-Гетероарильный радикал является необязательно замещенным, как описано выше, гетероарильными радикалами.

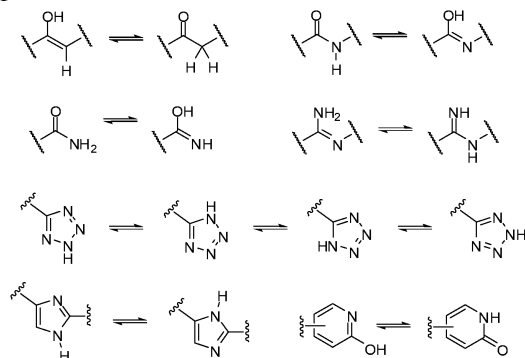
"С-Гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, и где точка прикрепления гетероарильного радикала к остальной части молекулы проходит через атом углерода в гетероарильном радикале. С-Гетероарильный радикал является необязательно замещенным, как описано выше, гетероарильными радикалами.

"Гетероарилалкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если указанный гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, то этот гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу на атоме азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше, алкиленовой цепью. Гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше, гетероарильной группой.

"Гетероарилалкокси" относится к радикалу, присоединенному через атом кислорода, формулы $-O-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если указанный гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, то этот гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу на атоме азота. Алкиленовая цепь радикала гетероарилалкокси необязательно замещена, как определено выше, алкиленовой цепью. Гетероарильная часть радикала гетероарилалкокси необязательно замещена, как определено выше, гетероарильной группой.

Соединения, описанные в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления содержат один или более асимметричных центров, что, таким образом, приводит к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые определены в терминах абсолютной стереохимии, таких как (R)- или (S)-. Если не указано иное, предполагается, что все стереоизомерные формы соединений, раскрытых в данном описании, предусмотрены настоящим изобретением. Когда описанные здесь соединения содержат алкеновые двойные связи, то, если не указано иное, предполагается, что данное описание включает как E, так и Z геометрические изомеры (например, цис- или транс-). Аналогичным образом, все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы, и все таутомерные формы также предназначены для включения. Термин "геометрический изомер" относится к E или Z геометрическим изомерам (например, цис- или транс-) двойной связи алкена. Термин "позиционный изомер" относится к структурным изомерам вокруг центрального кольца, таким как орто-, мета- и пара-изомеры вокруг бензольного кольца.

Термин "таутомер" относится к молекуле, где возможен протонный сдвиг от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Соединения, представленные здесь, в некоторых вариантах осуществления существуют в виде таутомеров. В условиях, когда таутомеризация возможна, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, в том числе физического состояния, температуры, растворителя и pH. Некоторые примеры таутомерных равновесий включают



Соединения, описанные в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления используются в различных изотопно обогащенных формах, например обогащенных в содержании 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C и/или ^{14}C . В одном конкретном варианте осуществления соединение дейтерировано по меньшей мере в одном положении. Такие дейтерированные формы могут быть получены в соответствии со способом, описанным в патентах США №№ 5846514 и 6334997. Как описано в патентах США №№ 5846514 и 6334997, дейтерирование может улучшить метаболическую стабильность и/или эффективность, тем самым увеличивая продолжительность действия лекарственных средств.

Если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем документе, предназначены для включения соединений, которые отличаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие настоящие структуры, за исключением замены водорода дейтерием или тритием или замены углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

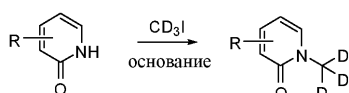
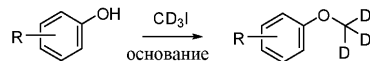
Соединения по настоящему изобретению необязательно содержат неестественные пропорции атомных изотопов одного или более атомов, образующих такие соединения. Например, соединения могут быть помечены изотопами, такими как, например, дейтерий (2H), тритий (3H), иод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Предполагаются все изотопные замещения 2H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{12}N , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{14}F , ^{15}F , ^{16}F , ^{17}F , ^{18}F , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{125}I . Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, являются ли они радиоактивными или нет, включены в объем настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном описании, имеют некоторые или все атомы 1H , замененные атомами 2H . Методики синтеза для дейтерийсодержащих соединений известны в данной области и включают, только в качестве неограничивающего примера, следующие способы синтеза.

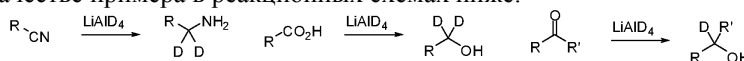
Замещенные соединения с дейтерием синтезируют с использованием различных способов, таких как описано в Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 p.; George

W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21 и Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32. Дейтерированные исходные материалы легкодоступны и подвергаются синтетическим методикам, описанным в данном документе, с получением для синтеза дейтерийсодержащих соединений. Большое количество содержащих дейтерий реагентов и структурных элементов коммерчески доступны от химических поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co.

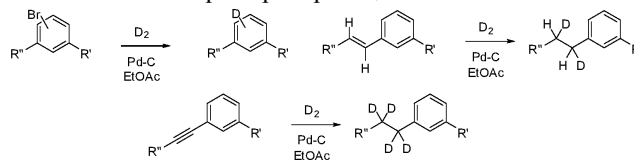
Реагенты дейтерий-передачи, пригодные для использования в реакциях нуклеофильного замещения, такие как йодметан- d_3 (CD_3I), легкодоступны и могут быть использованы для переноса дейтерий-замещенного атома углерода в условиях реакции нуклеофильного замещения на реакционный субстрат. Использование CD_3I иллюстрируется только в качестве примера в реакционных схемах ниже.



Реагенты дейтерий-передачи, такие как литийалюминий дейтерид ($LiAlD_4$) используются для переноса дейтерия в восстановительных условиях на реакционный субстрат. Использование $LiAlD_4$ иллюстрируется только в качестве примера в реакционных схемах ниже.



Газообразный дейтерий и палладиевый катализатор используют для восстановления ненасыщенных связей углерод-углерод и для проведения восстановительного замещения арильных связей углерод-галоген, как показано только в качестве примера в реакционных схемах ниже.



В одном варианте осуществления соединения, описанные здесь, содержат один атом дейтерия. В другом варианте осуществления соединения, описанные здесь, содержат два атома дейтерия. В другом варианте осуществления соединения, описанные здесь, содержат три атома дейтерия. В другом варианте осуществления соединения, описанные здесь, содержат четыре атома дейтерия. В другом варианте осуществления соединения, описанные здесь, содержат пять атомов дейтерия. В другом варианте осуществления соединения, описанные здесь, содержат шесть атомов дейтерия. В другом варианте осуществления соединения, описанные здесь, содержат более чем шесть атомов дейтерия. В другом варианте осуществления соединения, описанные здесь, являются полностью замещенными атомами дейтерия и содержат незаменимые 1H атомы водорода. В одном варианте осуществления уровень включения дейтерия определяется способами синтеза, в которых дейтерированный синтетический структурный элемент используется в качестве исходного материала.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" включает как соли присоединения кислоты, так и соли присоединения основания. Фармацевтически приемлемая соль любого из соединений, ингибирующих калликреин, описанных в данном документе, предназначена для охвата любой и всех их форм фармацевтически приемлемых солей. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящей заявке, являются фармацевтически приемлемыми солями присоединения кислоты и их фармацевтически приемлемыми солями присоединения основания.

Термин "фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иным образом нежелательными, и которые образованы неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, иодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфористая кислота, и тому подобное. Также включены соли, которые образованы органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксилалкановые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.д., и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и тому подобное. Таким образом, типичные соли включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногид-

рофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себакаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, манаты, тартраты, метансульфонаты, и тому подобное. Рассматриваются также соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Соли присоединения кислоты основных соединений в некоторых вариантах осуществления получают путем контактирования форм свободных оснований с достаточным количеством желаемой кислоты с получением соли в соответствии со способами и методиками, с которыми опытный специалист знаком.

Термин "фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Такие соли получают добавлением неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания в некоторых вариантах осуществления образованы металлами или аминами, такими как щелочные и щелочно-земельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия, и тому подобное. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая замещенные амины природного происхождения, циклические амины и основные ионообменные смолы, например изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтианоламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, N,N-добензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, N-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы, и тому подобное; см. Berge et al., выше.

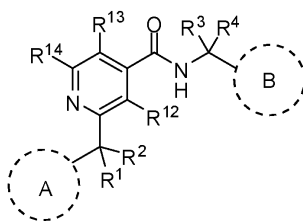
В контексте данного документа термины "лечение", или "лечить", или "облегчение", или "улучшение" используются как синонимы. Эти термины относятся к подходу для получения полезных или желаемых результатов, включая, но не ограничиваясь ими, терапевтический эффект и/или профилактическую пользу. Под термином "терапевтический эффект" понимается ликвидация или уменьшение интенсивности основного заболевания, которое подвергается лечению. Кроме того, терапевтический эффект достигается при ликвидации или уменьшении интенсивности одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще болен основным заболеванием. Для профилактической пользы, в некоторых вариантах осуществления композиции вводят пациенту при риске развития конкретного заболевания, или пациенту, жалующемуся на один или более физиологических симптомов заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был поставлен.

Термин "пролекарство" предназначен для обозначения соединения, которое в некоторых вариантах осуществления преобразуется в физиологических условиях или путем сольволиза в биологически активное соединение, описанное здесь. Таким образом, термин "пролекарство" относится к предшественнику биологически активного соединения, которое является фармацевтически приемлемым. Пролекарство обычно является неактивным при введении субъекту, но преобразуется *in vivo* в активное соединение, например, путем гидролиза. Пролекарство часто имеет преимущества в растворимости, тканевой совместимости или замедленного высвобождения в организме млекопитающего (см., например, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), p. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Обсуждение пролекарств приводится в Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. Термин "пролекарство" также включает любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Пролекарства активного соединения, как описано здесь, получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в этом активном соединении, таким образом, что при модификации вещества расщепляются либо путем обычной манипуляции, либо *in vivo* до исходного активного соединения. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксильная, амино- или меркаптогруппа связана с любой группой, которая, когда пролекарство активного соединения вводят субъекту-млекопитающему, расщепляется с образованием свободной гидроксильной, свободной амино- или свободной меркаптогруппы соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются ими, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спирта или аминные функциональные группы в активных соединениях, и тому подобное.

Соединения, ингибирующие калликреин.

В настоящей заявке раскрыты гетероциклические соединения и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Рассматриваемые соединения и композиции пригодны для ингибирования калликреина плазмы.

Один вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I)



(I).

где кольцо А представляет собой необязательно замещенное бициклическое гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

кольцо В представляет собой необязательно замещенное моноциклическое гетероциклическое или гетероарильное кольцо или необязательно замещенное бициклическое гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

каждый R^{12} , R^{13} или R^{14} независимо выбран из водорода, циано, галогена, гидроксид, азидо, амина, нитро, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{S}-\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, необязательно замещенного алкокси, необязательно замещенного арилокси, необязательно замещенного гетероарилокси, необязательно замещенного (гетероциклил)-О-, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного алкиламина, необязательно замещенного диалкиламина, $-\text{CO}-\text{R}^{20}$, $-\text{CO}_2-\text{R}^{20}$, $-\text{CO}(\text{NR}^{21})_2$, $-\text{SO}_2(\text{NR}^{21})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{22})-(\text{NR}^{21})_2$ или необязательно замещенного алкинила;

каждый R^1 или R^2 независимо выбран из водорода, галогена, гидроксид, амина, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{S}-\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, необязательно замещенного алкокси, необязательно замещенного арилокси, необязательно замещенного гетероарилокси, необязательно замещенного (гетероциклил)-О-, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного алкиламина, необязательно замещенного диалкиламина, $-\text{CO}-\text{R}^{20}$, $-\text{CO}_2-\text{R}^{20}$, $-\text{CO}(\text{NR}^{21})_2$, $-\text{SO}_2(\text{NR}^{21})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{22})-(\text{NR}^{21})_2$ или необязательно замещенного алкинила; или необязательно R^1 и R^2 представляют собой необязательно замещенный C_1-C_5 -алкил и соединены с образованием кольца; или необязательно R^1 и R^2 совместно образуют оксо;

каждый R^3 или R^4 независимо выбран из водорода, $-\text{CO}_2\text{H}$, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, $-\text{CO}-\text{R}^{20}$, $-\text{CO}_2-\text{R}^{20}$, $-\text{CO}(\text{NR}^{21})_2$, $-\text{SO}_2(\text{NR}^{21})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{22})-(\text{NR}^{21})_2$ или необязательно замещенного алкинила; или необязательно R^3 и R^4 представляют собой необязательно замещенный C_1-C_5 -алкил и соединены с образованием кольца;

каждый R^{20} выбран из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила или необязательно замещенного гетероциклила;

каждый R^{21} выбран из водорода, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила или необязательно замещенного гетероциклила; и

каждый R^{22} выбран из водорода, $-\text{CN}$, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила или необязательно замещенного гетероциклила; при условии, что соединение формулы (I) не представляет собой 2-[[4,5,6,7-тетрагидро-3-(трифторметил)-1Н-индазол-1-ил]метил]-N-(2-тиенилметил)-4-пиридинкарбоксамид.

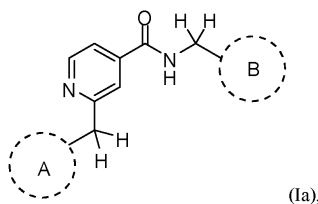
Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I), где кольцо А представляет собой необязательно замещенное бициклическое гетероциклическое кольцо.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I), где кольцо А представляет собой необязательно замещенное бициклическое гетероарильное кольцо.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I), где кольцо В представляет собой необязательно замещенное моноциклическое гетероциклическое кольцо.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I), где кольцо В представляет собой необязательно замещенное моноциклическое гетероарильное кольцо.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой со-



где кольцо А представляет собой необязательно замещенное бициклическое гетероциклическое или гетероарильное кольцо; и

кольцо В представляет собой необязательно замещенное моноциклическое гетероциклическое или гетероарильное кольцо или необязательно замещенное бициклическое гетероциклическое или гетероарильное кольцо; при условии, что соединение формулы (I) не представляет собой 2-[[4,5,6,7-тетрагидро-3-(трифторметил)-1H-индазол-1-ил]метил]-N-(2-тиенилметил)-4-пиридинкарбоксамид.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (Ia), где кольцо А представляет собой необязательно замещенное бициклическое гетероциклическое кольцо.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (Ia), где кольцо А представляет собой необязательно замещенное бициклическое гетероарильное кольцо.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (Ia), где кольцо В представляет собой необязательно замещенное моноциклическое гетероциклическое кольцо.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (Ia), где кольцо В представляет собой необязательно замещенное моноциклическое гетероарильное кольцо.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (Ia), где кольцо В представляет собой необязательно замещенное бициклическое гетероциклическое кольцо.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (Ia), где кольцо В представляет собой необязательно замещенное бициклическое гетероарильное кольцо.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где кольцо В не представляет собой тиофенил.

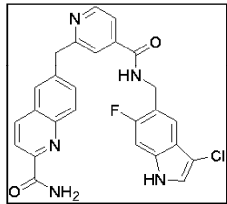
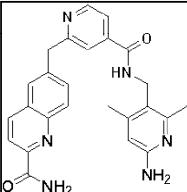
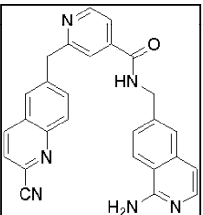
Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где кольцо А не представляет собой тетрагидро-1H-индазол-1-ил.

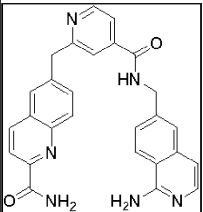
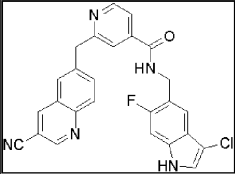
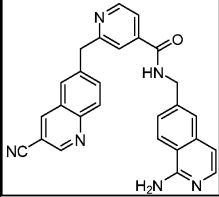
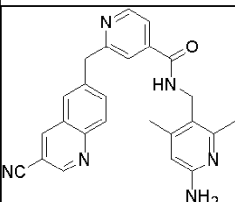
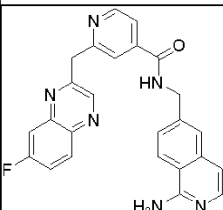
Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где кольцо А выбрано из необязательно замещенного хинолила, необязательно замещенного индолила, необязательно замещенного индазолила, необязательно замещенного бензимидазолила, необязательно замещенного изохинолила, необязательно замещенного циннолинила, необязательно замещенного фталазинила, необязательно замещенного хиназолинила, необязательно замещенного нафтиридинила или необязательно замещенного бензоизоксазолила. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где кольцо А выбрано из необязательно замещенного бензо[d]изоксазол-7-ила, необязательно замещенного 4-аминохиназолин-5-ила, необязательно замещенного индол-5-ила; необязательно замещенного хинолин-3-ила; хиноксалин-2-ила; необязательно замещенного изохинолин-1(2H)-он-2-ила или необязательно замещенного хинолин-6-ила. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где кольцо А представляет собой необязательно замещенный хинолин-6-ил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где необязательно замещенный хинолин-6-ил замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из необязательно замещенного C₁-C₃-алкила, галогена, -CN, -SO₂Me, -SO₂NH₂, -CONH₂, -CH₂NHAc, -CO₂Me, -CO₂H, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -NH₂, -OH или -OMe. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где необязательно замещенный хинолин-6-ил замещен, по меньшей мере, в положении 3. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где хинолин-6-ил выбран из 3-хлорхинолин-6-ила, 3-метилхинолин-6-ила, 3-трифторметилхинолин-6-ила, 3-фторхинолин-6-ила или 3-цианохинолин-6-ила. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где кольцо А представляет собой необязательно замещенный хинолин-3-ил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где необязательно замещенный хинолин-3-ил

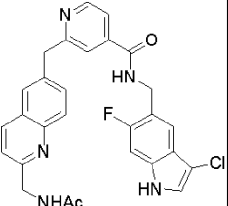
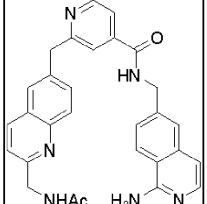
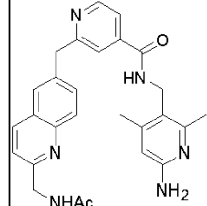
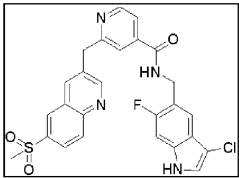
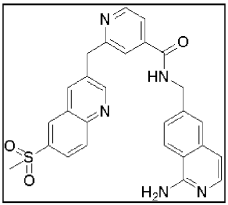
замещен, по меньшей мере, в положении 6 или в положении 7. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где обязательно замещенный хинолин-3-ил замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из обязательно замещенного C₁-C₃-алкила, галогена, -CN, -SO₂Me, -SO₂NH₂, -CONH₂, -CH₂NHAc, -CO₂Me, -CO₂H, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -NH₂, -OH или -OMe.

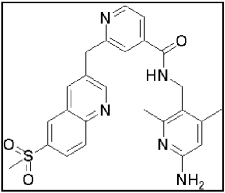
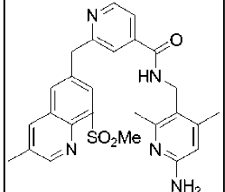
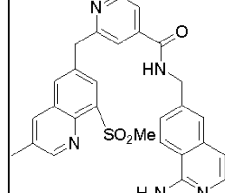
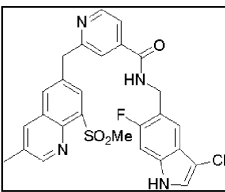
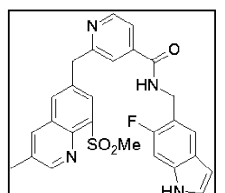
Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где кольцо В выбрано из обязательно замещенного моноциклического гетероарильного кольца. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где обязательно замещенное моноциклическое гетероарильное кольцо выбрано из обязательно замещенного имидазола, обязательно замещенного пиразола, обязательно замещенного пиридина, обязательно замещенного пиридазина, обязательно замещенного пиримидина или обязательно замещенного пиримидина. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где обязательно замещенное моноциклическое гетероарильное кольцо представляет собой обязательно замещенный пиридин. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где обязательно замещенный пиридин представляет собой обязательно замещенный аминопиридин. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где обязательно замещенный аминопиридин представляет собой обязательно замещенный 6-аминопиридин-3-ил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где кольцо В выбрано из обязательно замещенного бициклического гетероарильного кольца. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где обязательно замещенное бициклическое гетероарильное кольцо выбрано из обязательно замещенного хинолина, обязательно замещенного изохинолина, обязательно замещенного хиназолина, обязательно замещенного индола, обязательно замещенного индазола, обязательно замещенного 1H-пирроло[2,3-b]пиридина, обязательно замещенного бензоксазола, обязательно замещенного бензоизоксазола или обязательно замещенного бензимидазола. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где обязательно замещенное бициклическое гетероарильное кольцо представляет собой обязательно замещенный индол. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где обязательно замещенное бициклическое гетероарильное кольцо представляет собой обязательно замещенный индазол. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где обязательно замещенный индол представляет собой обязательно замещенный индол-5-ил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где обязательно замещенный индазол представляет собой обязательно замещенный индазол-5-ил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где обязательно замещенное бициклическое гетероарильное кольцо представляет собой обязательно замещенный 1H-пирроло[2,3-b]пиридин. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру формулы (I) или (Ia), где кольцо А выбрано из обязательно замещенного хинолина; и кольцо В выбрано из обязательно замещенного индола, обязательно замещенного индазола и обязательно замещенного 1H-пирроло[2,3-b]пиридина. В некоторых вариантах осуществления соединение, ингибирующее калликреин, представленное формулой (I), имеет структуру, показанную в табл. 1.

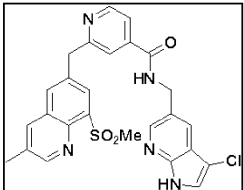
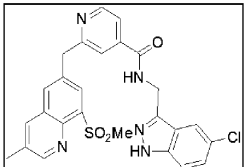
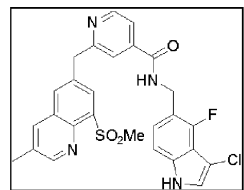
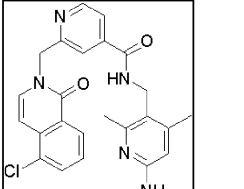
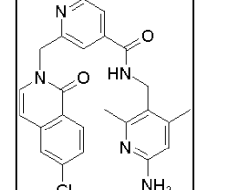
Таблица 1

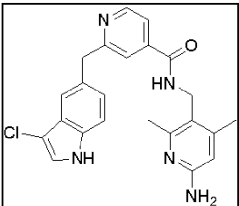
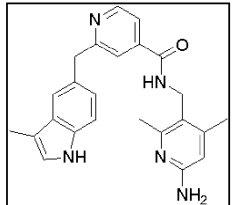
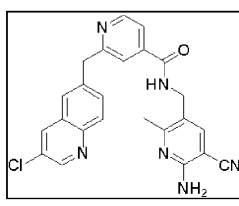
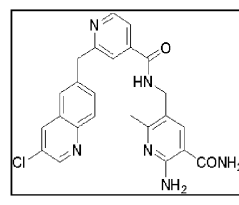
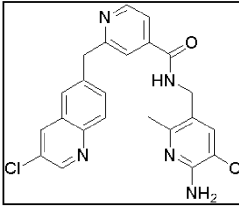
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
1		6-((4-(((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-карбоксамид
2		6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-карбоксамид
3		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

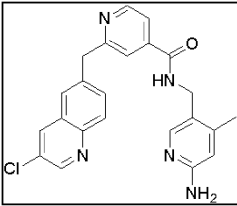
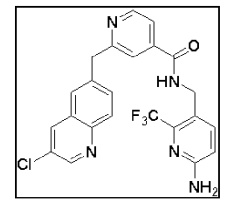
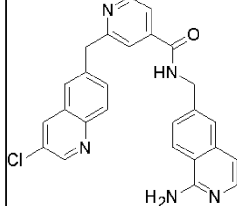
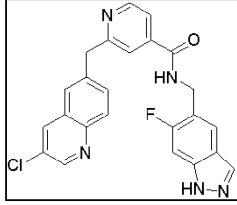
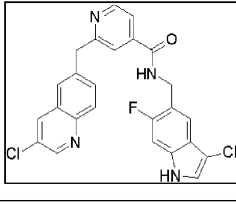
4		6-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-карбоксамид
5		N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
6		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
7		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
8		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-фторхиноксалин-2-ил)метил)изоникотинамид

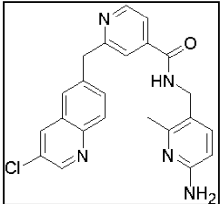
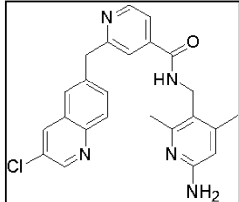
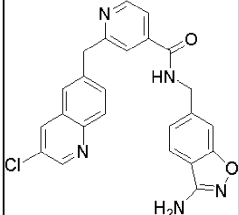
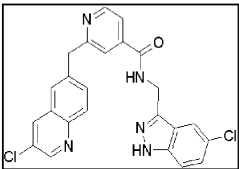
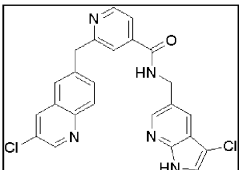
9		2-((2-(ацетамидометил)хинолин-6-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
10		2-((2-(ацетамидометил)хинолин-6-ил)метил)-N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
11		2-((2-(ацетамидометил)хинолин-6-ил)метил)-N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)изоникотинамид
12		N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
13		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

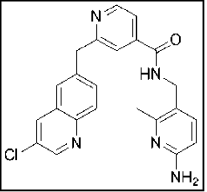
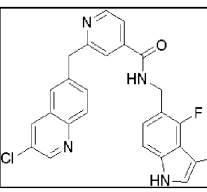
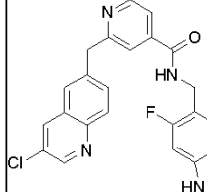
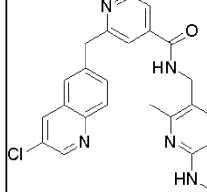
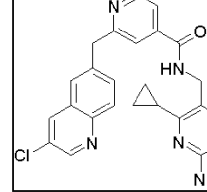
14		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
15		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
16		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
17		N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
18		N-((6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

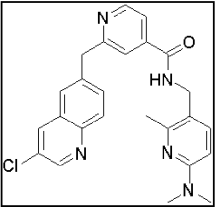
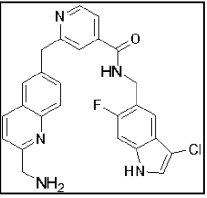
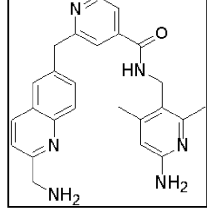
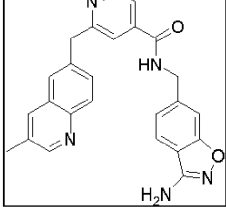
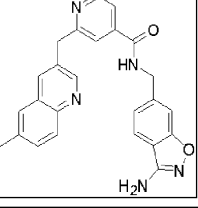
19		N-((3-хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
20		N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
21		N-((3-хлор-4-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
22		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-хлор-1-оксоизохинолин-2(1Н)-ил)метил)изоникотинамид
23		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-хлор-1-оксоизохинолин-2(1Н)-ил)метил)изоникотинамид

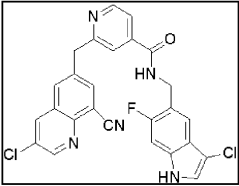
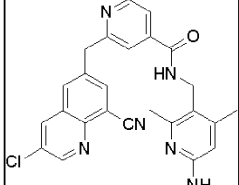
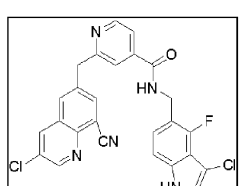
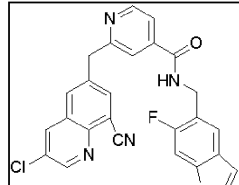
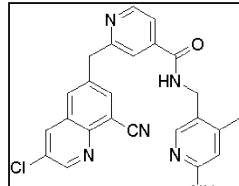
24		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-1Н-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
25		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-1Н-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
26		N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
27		2-амино-5-((2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамидо)метил)-6-метилникотинамид
28		N-((6-амино-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

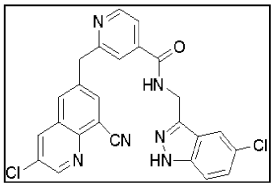
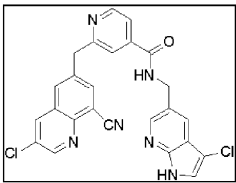
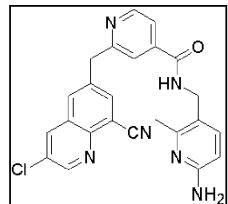
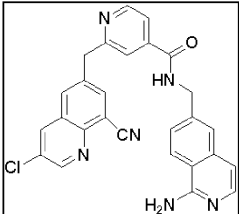
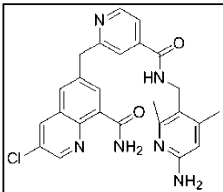
29		N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
30		N-((6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
31		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
32		2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)-N-((6-фтор-1Н-индазол-5-ил)метил)изоникотинамид
33		N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

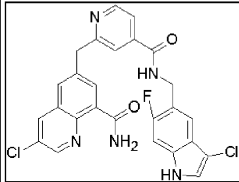
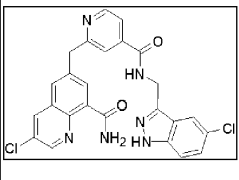
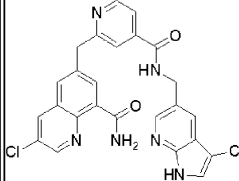
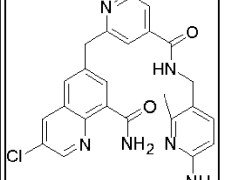
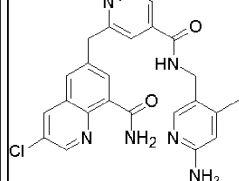
34		N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
35		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
36		N-((3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
37		N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
38		N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

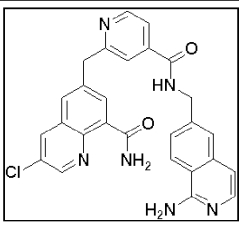
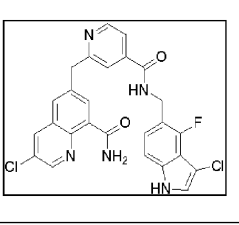
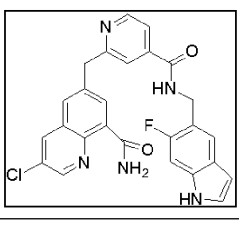
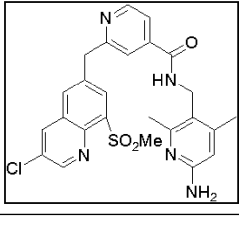
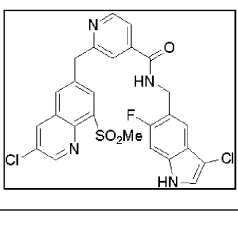
39		N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
40		N-((3-хлор-4-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
41		2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)-N-((6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
42		2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)-N-((2-метил-6-(метиламино)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид
43		N-((6-амино-2-циклопропилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

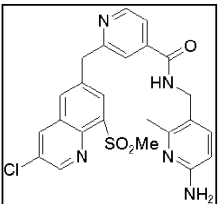
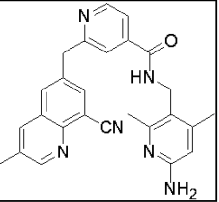
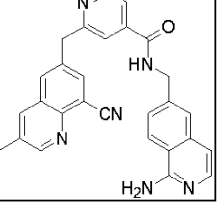
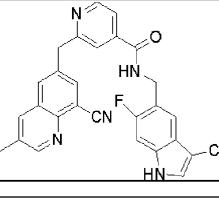
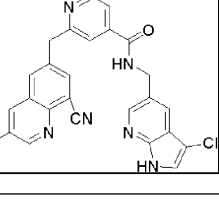
44		2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)-N-((6-(диметиламино)-2-метилпиридин-3-ил)метил)изоникотинамид
45		2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
46		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
47		N-((3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
48		N-((3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

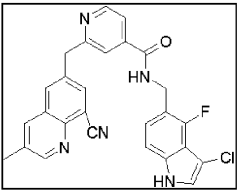
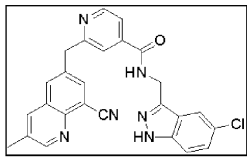
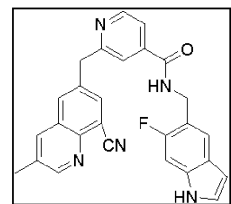
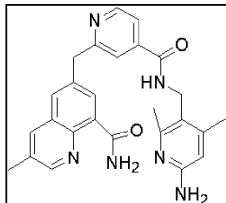
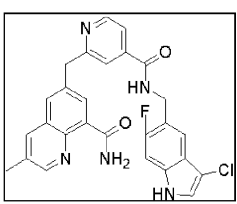
49		N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
50		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
51		N-((3-хлор-4-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
52		2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)-N-((6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
53		N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

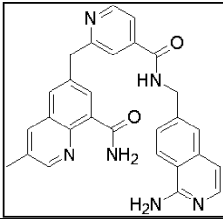
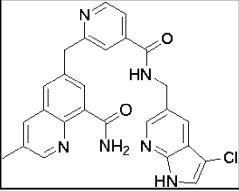
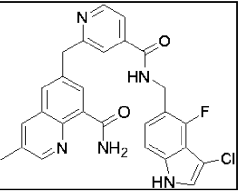
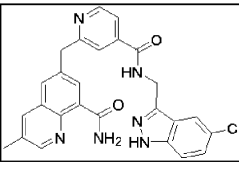
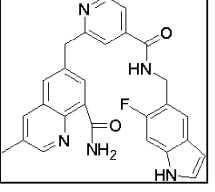
54		N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
55		N-((3-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
56		N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
57		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
58		6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид

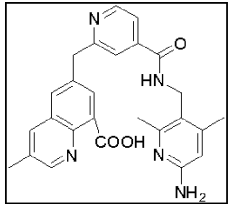
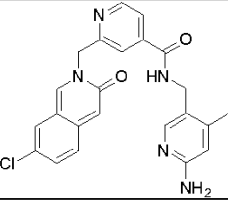
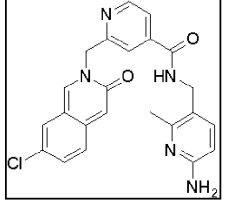
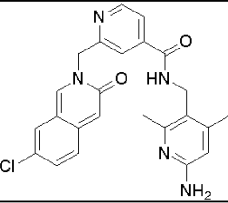
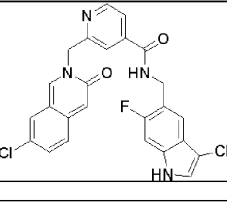
59		3-хлор-6-((4-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид
60		3-хлор-6-((4-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид
61		3-хлор-6-((4-(((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид
62		6-((4-(((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид
63		6-((4-(((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид

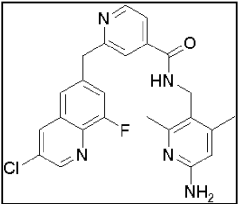
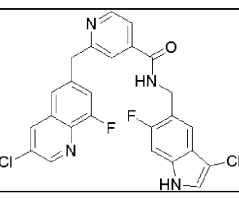
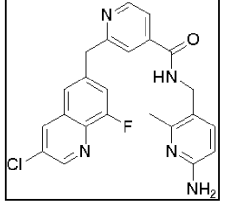
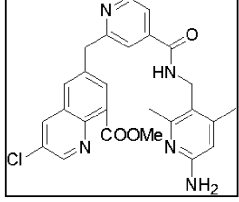
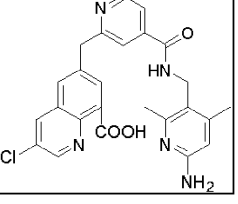
64		6-((4-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил-3-хлорхинолин-8-карбоксамид
65		3-хлор-6-((4-((3-хлор-4-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид
66		3-хлор-6-((4-((6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид
67		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
68		N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

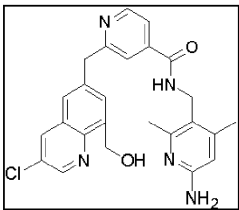
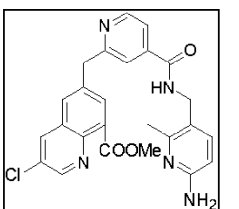
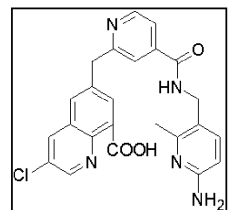
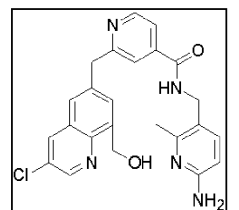
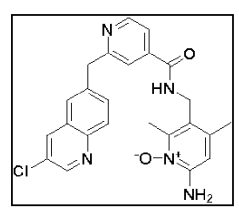
69		N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
70		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
71		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
72		N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
73		N-((3-хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

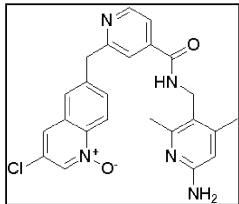
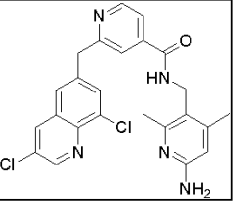
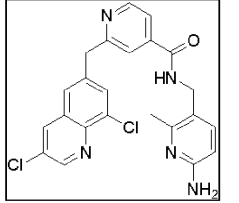
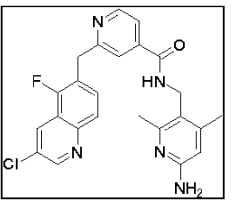
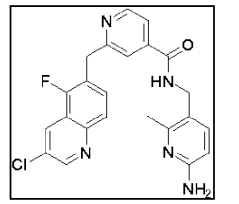
74		N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
75		N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
76		2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)-N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
77		6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид
78		6-((4-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид

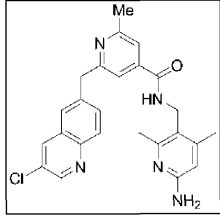
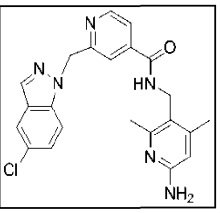
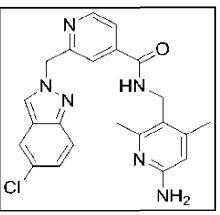
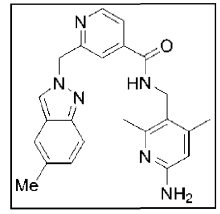
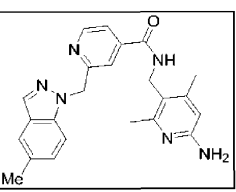
79		6-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид
80		6-((4-(((3-хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид
81		6-((4-(((3-хлор-4-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид
82		6-((4-(((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид
83		6-((4-(((6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид

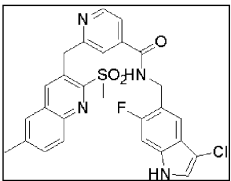
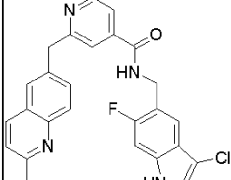
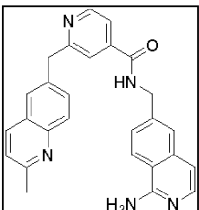
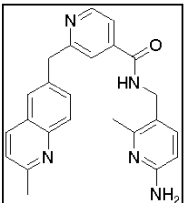
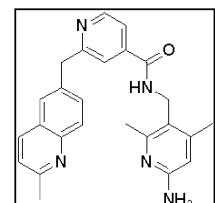
84		6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоновая кислота
85		N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3H)-ил)метил)изоникотинамид
86		N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3H)-ил)метил)изоникотинамид
87		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3H)-ил)метил)изоникотинамид
88		2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3H)-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

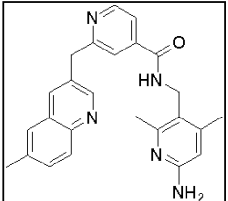
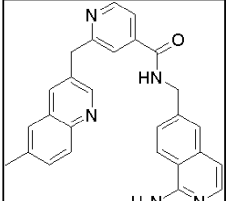
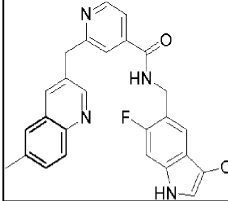
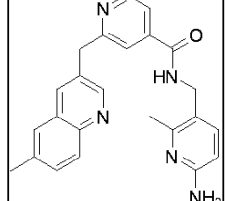
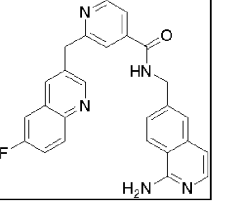
89		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
90		N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
91		N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
92		метил 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксилат
93		6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоновая кислота

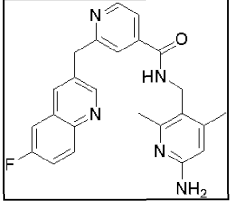
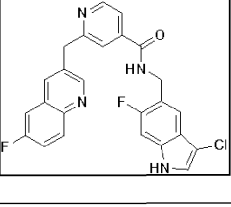
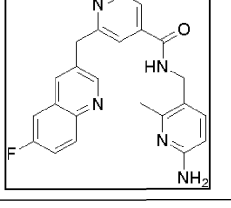
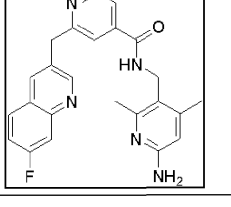
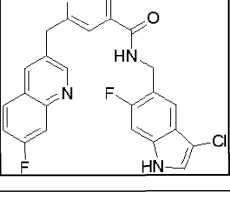
94		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
95		метил 6-((4-(((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксилат
96		6-((4-(((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоновая кислота
97		N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
98		6-амино-3-((2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамидо)метил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид

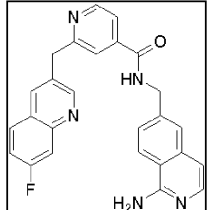
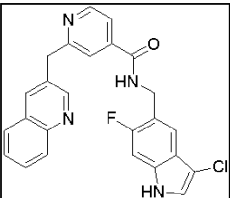
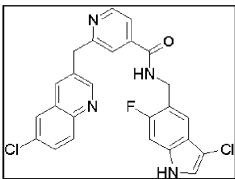
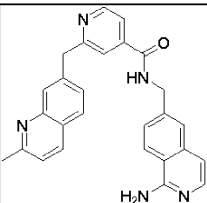
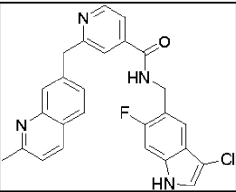
99		6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамонл)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-1-оксид
100		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3,8-дихлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
101		N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3,8-дихлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
102		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-5-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
103		N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-5-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

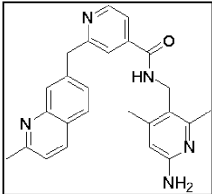
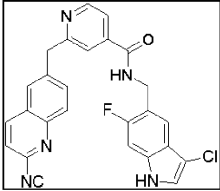
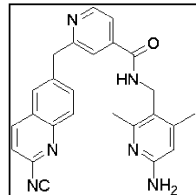
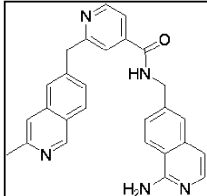
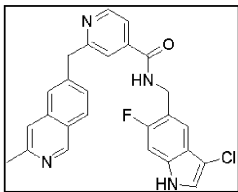
104		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)-6-метилизоникотинамид
105		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-хлор-1Н-индазол-1-ил)метил)изоникотинамид
106		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-хлор-2Н-индазол-2-ил)метил)изоникотинамид
107		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-метил-2Н-индазол-2-ил)метил)изоникотинамид
108		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-метил-1Н-индазол-1-ил)метил)изоникотинамид

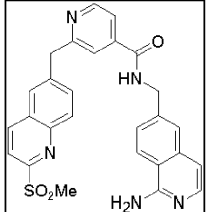
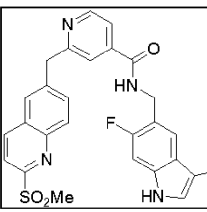
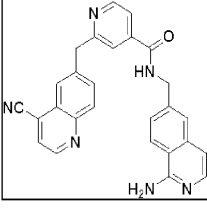
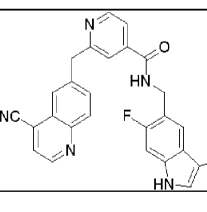
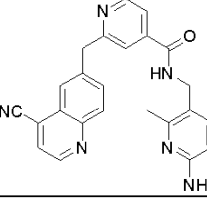
109		N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((6-метил-2-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
110		N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
111		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
112		N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
113		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

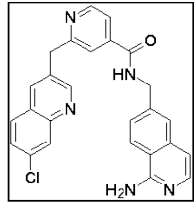
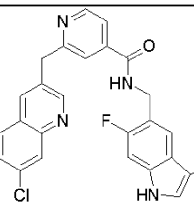
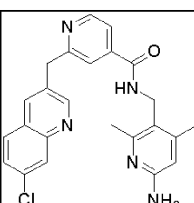
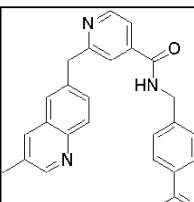
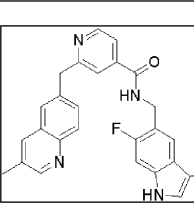
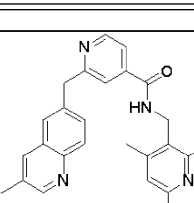
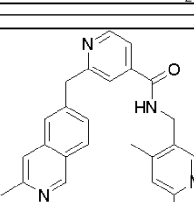
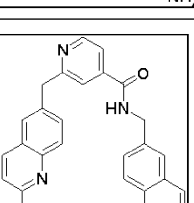
114		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
115		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
116		N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
117		N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
118		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

119		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
120		N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
121		N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
122		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
123		N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

124		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
125		N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-(хинолин-3-илметил)изоникотинамид
126		N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((6-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
127		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамид
128		N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамид

129		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамид
130		N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((2-изоцианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
131		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-изоцианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
132		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
133		N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

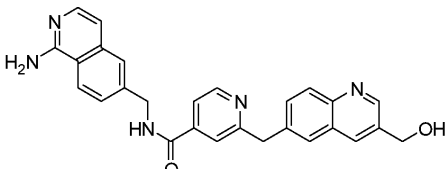
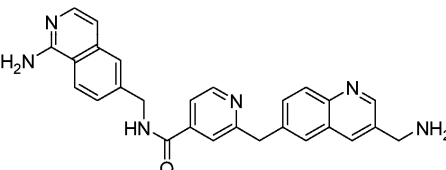
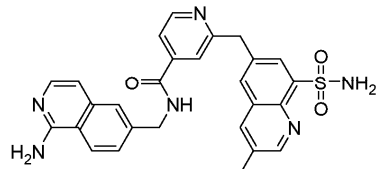
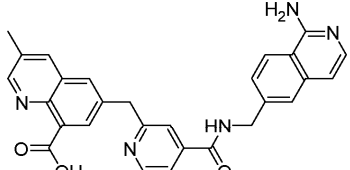
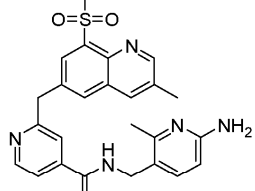
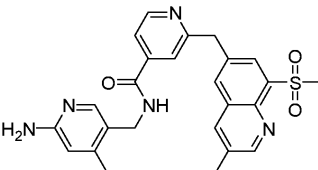
134		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
135		N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
136		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
137		N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
138		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

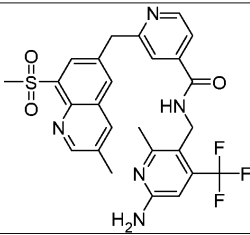
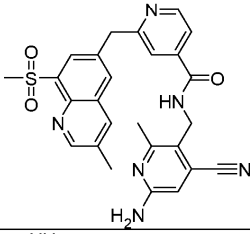
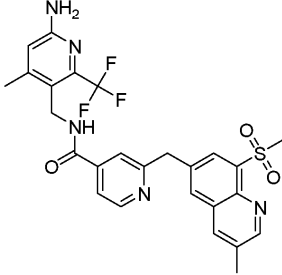
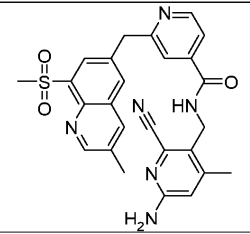
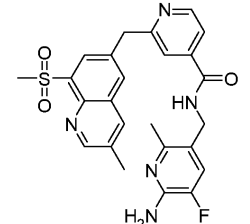
139		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
140		N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
141		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
142		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
143		N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
144		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
145		N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
146		N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

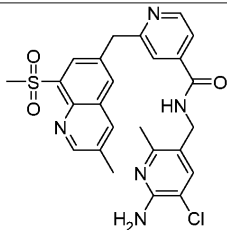
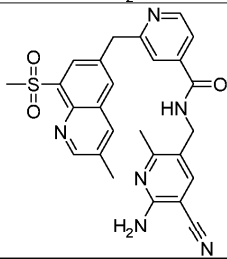
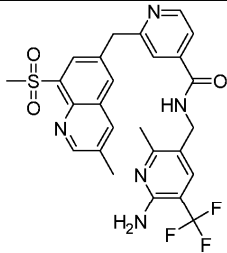
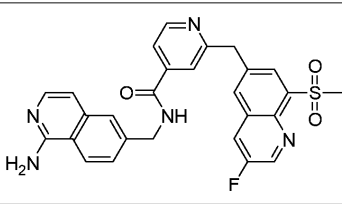
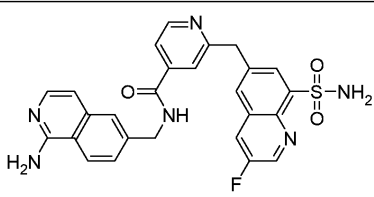
В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, имеет структуру, представленную в табл. 2.

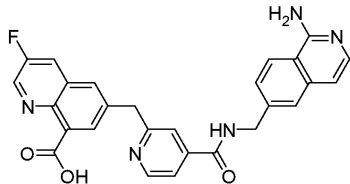
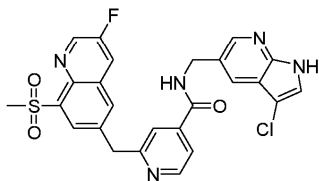
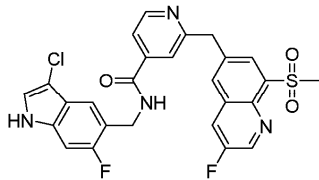
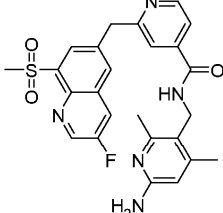
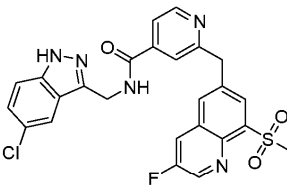
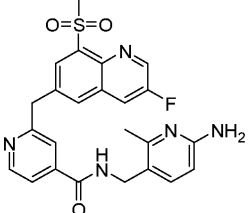
Таблица 2

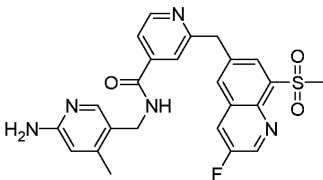
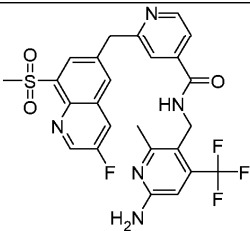
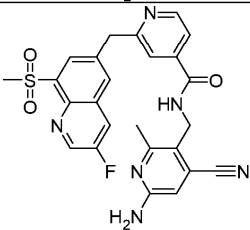
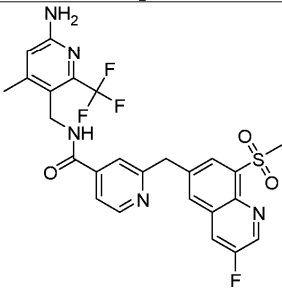
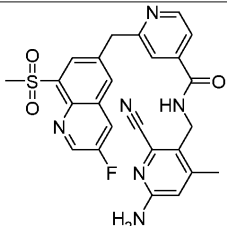
Наименование	Структура
N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	
N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-цианохинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	
3-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-6-карбоксамид	
N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	
N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-(гидроксиметил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	
N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-(аминометил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	
6-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-3-карбоксамид	

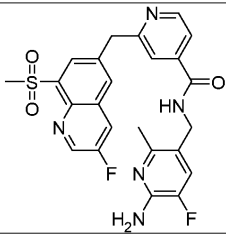
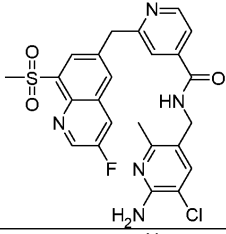
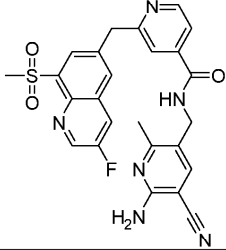
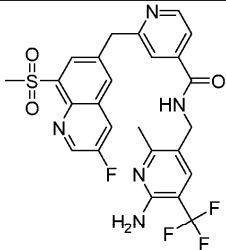
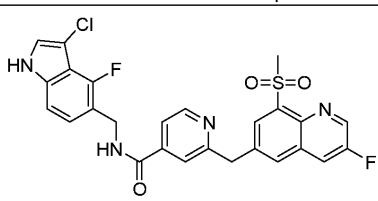
<p>N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метил-8-сульфамоилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>6-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоновая кислота</p>	
<p>N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

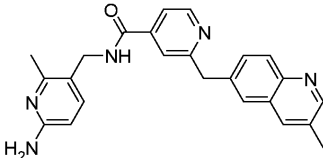
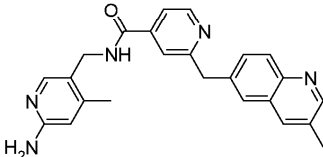
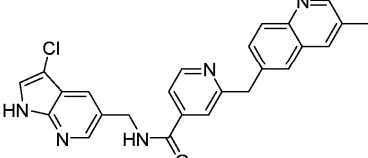
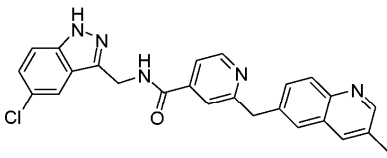
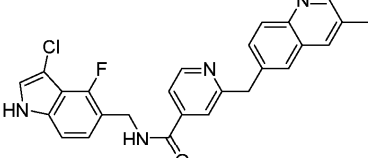
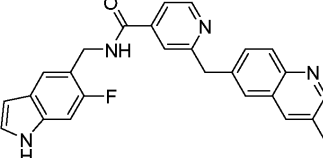
<p>N-((6-амино-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-4-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-4-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-2-циано-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

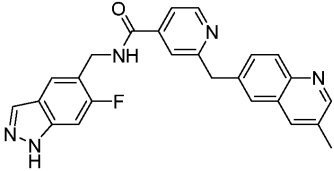
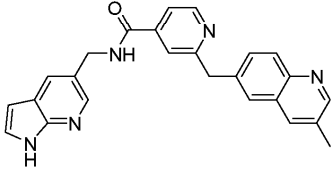
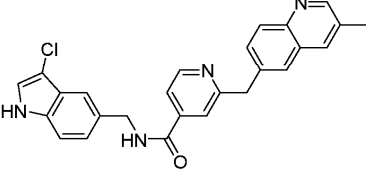
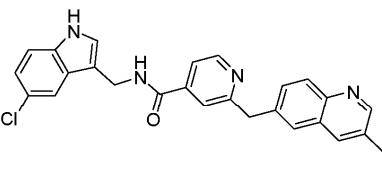
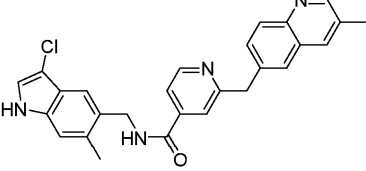
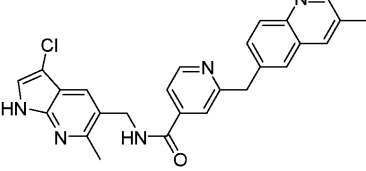
<p>N-((6-амино-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-фтор-8-сульфамойлхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

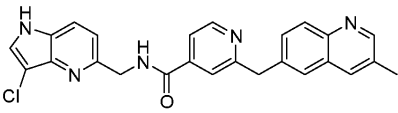
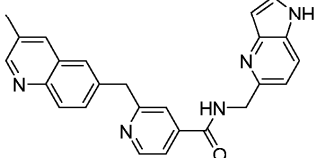
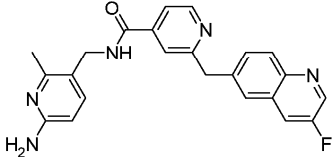
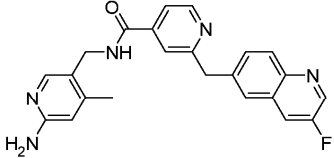
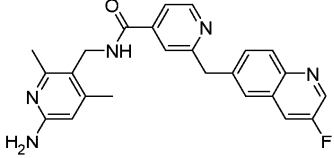
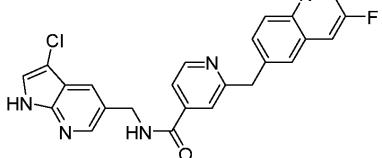
<p>6-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-фторхинолин-8-карбоновая кислота</p>	
<p>N-((3-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

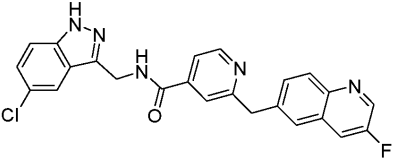
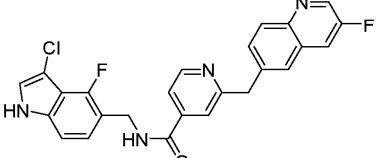
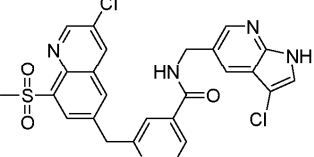
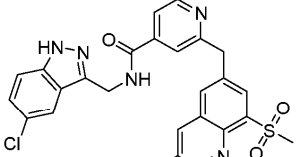
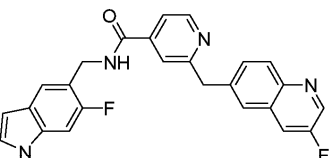
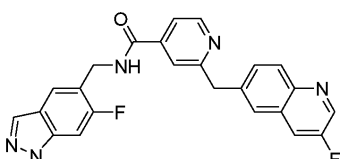
<p>N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-4-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-4-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-2-циано-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

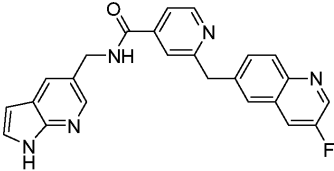
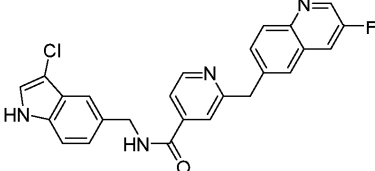
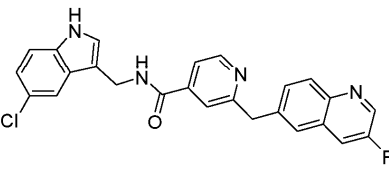
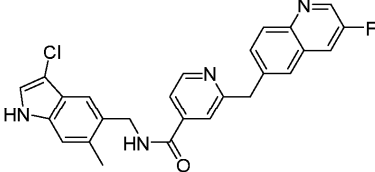
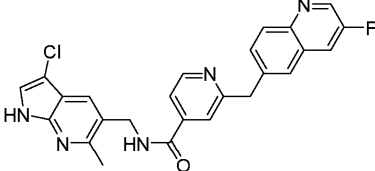
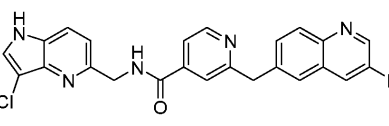
<p>N-((6-амино-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

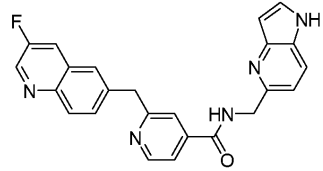
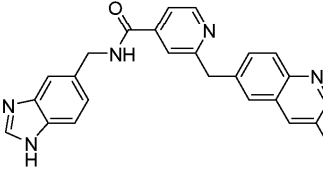
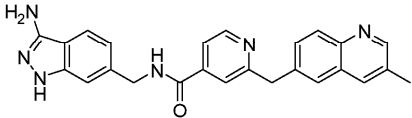
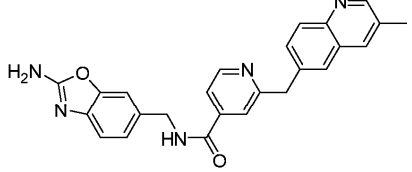
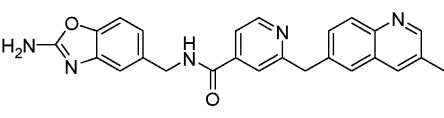
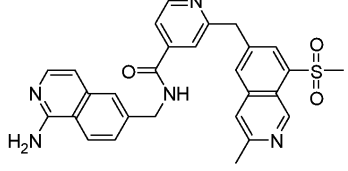
<p>N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-2-((3-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлор-4-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

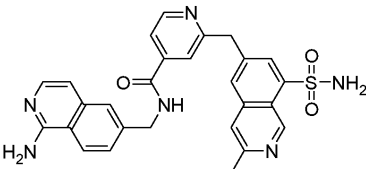
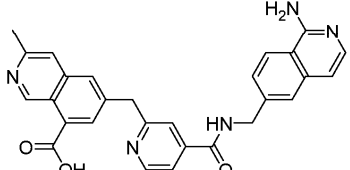
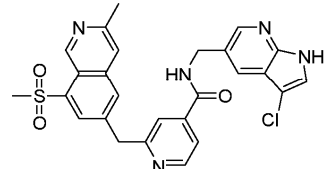
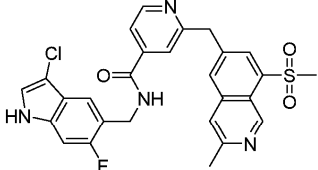
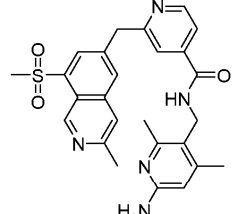
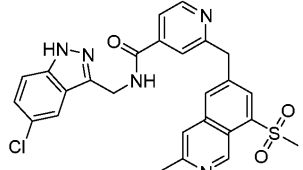
<p>N-((6-фтор-1H-индазол-5-ил)метил)-2-((3-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((5-хлор-1H-индол-3-ил)метил)-2-((3-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлор-6-метил-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлор-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

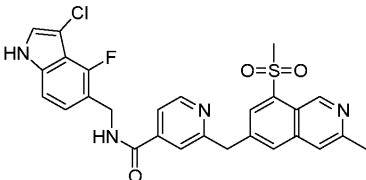
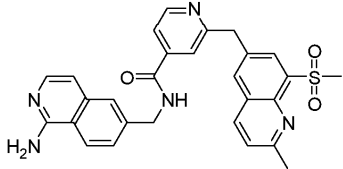
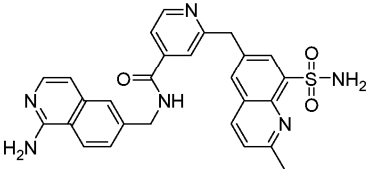
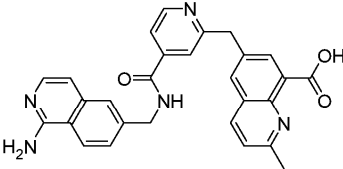
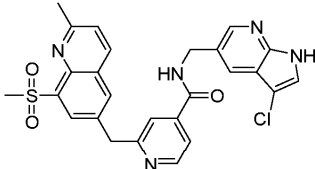
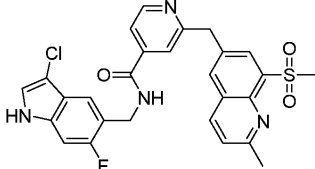
<p>N-((3-хлор-1Н-пирроло[3,2- b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3- метилхинолин-6- ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((1Н-пирроло[3,2- b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3- метилхинолин-6- ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-2-метилпиридин- 3-ил)метил)-2-((3- фторхинолин-6- ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-4-метилпиридин- 3-ил)метил)-2-((3- фторхинолин-6- ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-2,4- диметилпиридин-3-ил)метил)- 2-((3-фторхинолин-6- ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлор-1Н-пирроло[2,3- b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3- фторхинолин-6- ил)метил)изоникотинамид</p>	

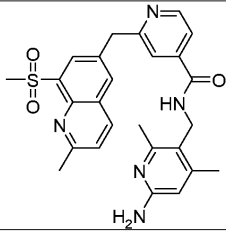
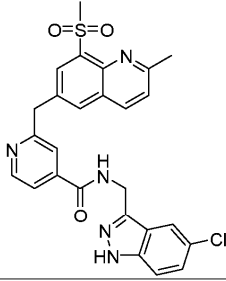
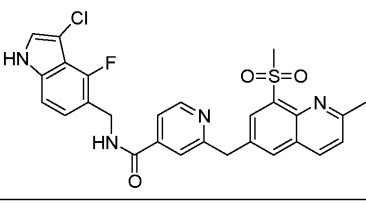
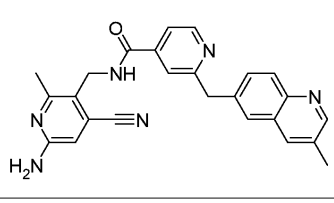
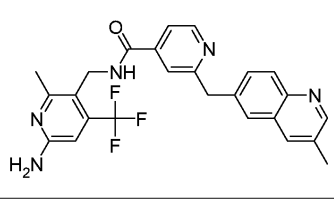
<p>N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-фтор-1H-индазол-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

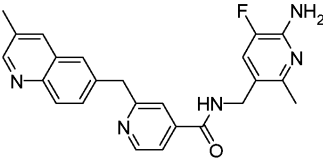
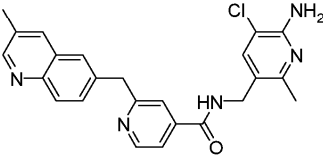
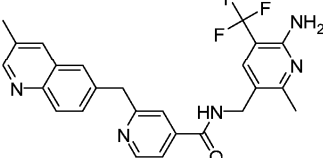
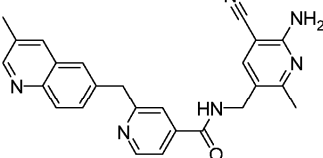
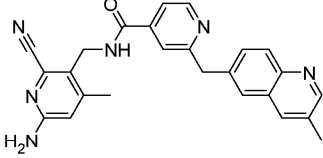
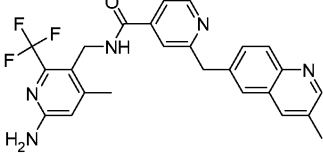
<p>N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((5-хлор-1H-индол-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлор-6-метил-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлор-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

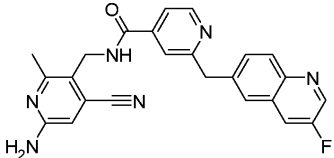
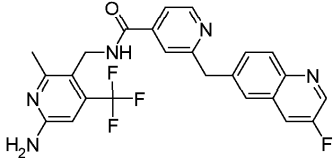
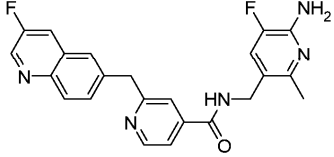
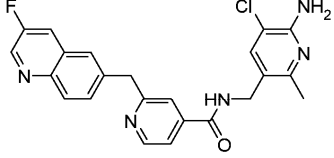
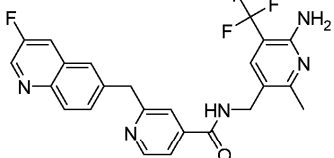
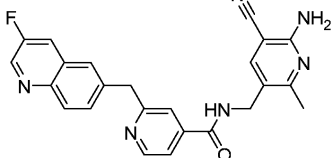
<p>N-((1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-амино-1H-индазол-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((2-аминобензо[d]оксазол-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((2-аминобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)изохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

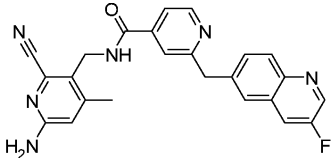
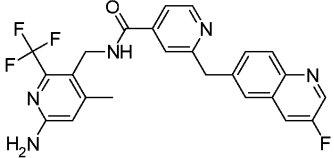
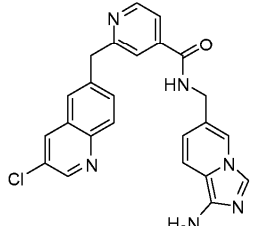
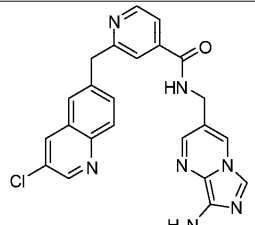
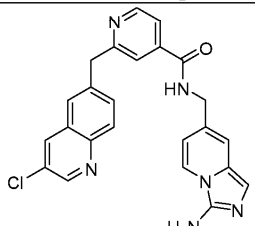
<p>N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метил-8-сульфоамилоизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>6-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилизохинолин-8-карбоновая кислота</p>	
<p>N-((3-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)изохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)изохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)изохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)изохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

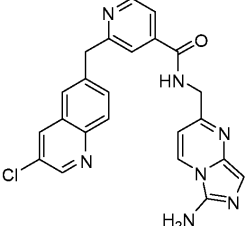
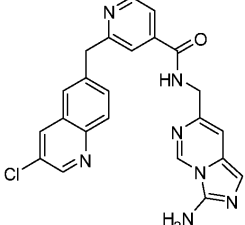
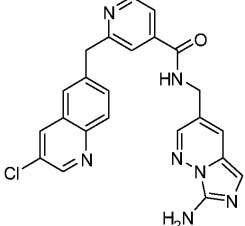
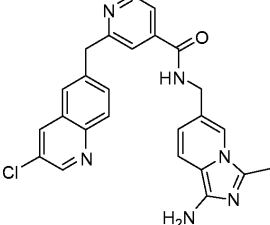
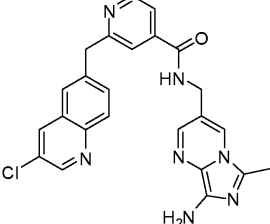
<p>N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)изохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метил-8-сульфамойлхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>6-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилхинолин-8-карбоновая кислота</p>	
<p>N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((2-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

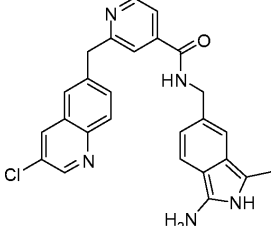
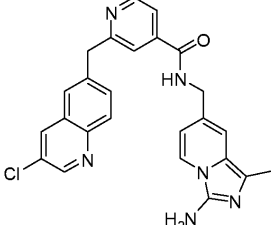
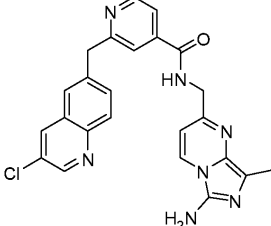
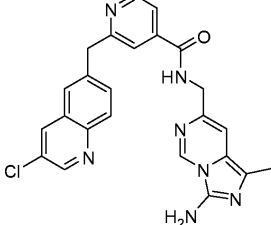
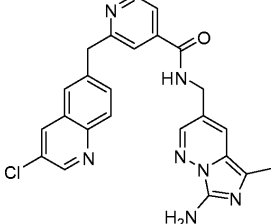
<p>N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((2-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-4-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

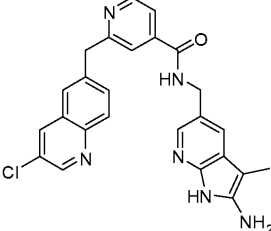
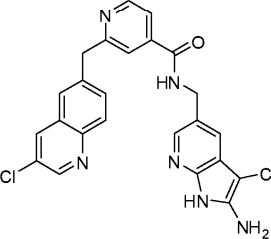
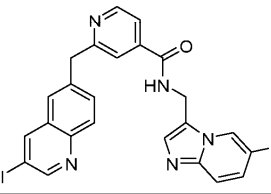
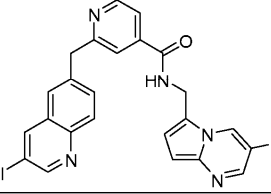
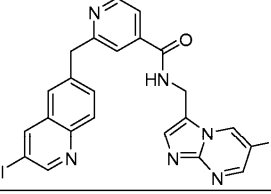
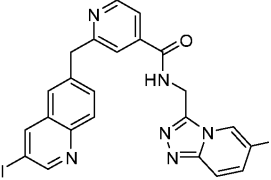
<p>N-((6-амино-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-2-циано-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-4-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

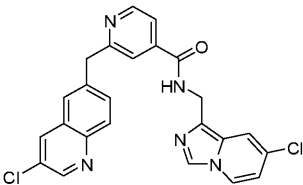
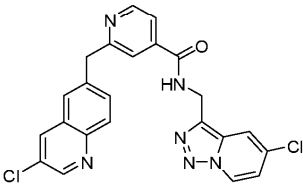
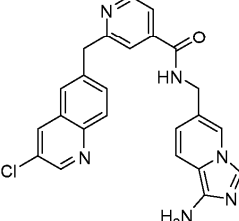
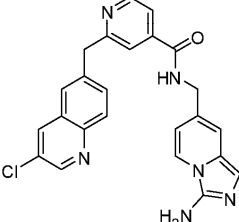
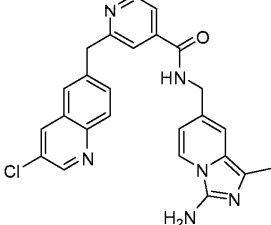
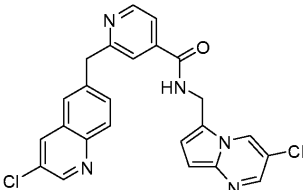
<p>N-((6-амино-4-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

<p>N-((6-амино-2-циано-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-4-метил-2-(трифтомметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((1-аминоимдазо[1,5-а]пиридин-6-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((8-аминоимдазо[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-аминоимдазо[1,5-а]пиридин-7-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

<p>N-((6-аминоимидazo[1,5-a]пиримидин-2-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-аминоимидazo[1,5-c]пиримидин-7-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((7-аминоимидazo[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((1-амино-3-метилимидazo[1,5-a]пиридин-6-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((8-амино-6-метилимидazo[1,5-a]пиримидин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

<p>N-((1-амино-3-метил-2H-изоиндол-5-ил)метил)-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-амино-1-метилимидазо[1,5-a]пиридин-7-ил)метил)-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-амино-8-метилимидазо[1,5-a]пиримидин-2-ил)метил)-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-амино-1-метилимидазо[1,5-c]пиримидин-7-ил)метил)-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((7-амино-5-метилимидазо[1,5-b]пиридазин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

<p>N-((2-амино-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((2-амино-3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((3-хлорпирроло[1,2-a]пиримидин-6-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-хлоримидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	
<p>N-((6-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид</p>	

N-((7-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-1-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	
N-((5-хлор-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	
N-((1-аминоимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	
N-((3-аминоимидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	
N-((3-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	
N-((3-хлорпирроло[1,2-а]пиримидин-6-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	

Получение соединений

Соединения, используемые в реакциях, описанных в данном документе, получены в соответствии с методиками органического синтеза, известными специалистам в данной области техники, исходя из коммерчески доступных химических реагентов и/или из соединений, описанных в химической литературе. "Коммерчески доступные химические реагенты" получены из стандартных коммерческих источников, включая Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, включая Sigma Chemical и Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) и Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

Соответствующие справочники и научные исследования, в которых подробно представлен синтез реагентов, используемых при получении соединений, описанных здесь, или приводятся ссылки на статьи, которые описывают получение, включают, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley &

Sons, Inc., New York; S.R. Sandier et al., "Organic Functional Group Preparations", 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W.A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T.L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Дополнительные подходящие справочники и научные исследования, в которых подробно представлен синтез реагентов, используемых при получении соединений, описанных в данном документе, или приводятся ссылки на статьи, которые описывают получение, включают, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, более чем в 55 томах; и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

Конкретные и аналогичные реагенты необязательно идентифицированы с помощью индексов известных химических веществ, составленных Реестром химических соединений Американского химического общества (Chemical Abstract Service, American Chemical Society), которые доступны в большинстве публичных и университетских библиотек, а также с помощью интерактивных баз данных (обращаться в Американское химическое общество, Washington, D.C., за более подробной информацией). Химические вещества, которые известны, но коммерчески не доступны в каталогах, необязательно получают от фирм-производителей продуктов химического синтеза, когда множество фирм-поставщиков стандартных химикатов (например, тех, которые перечислены выше) оказывают услуги синтеза под заказ. Документом для ссылки для получения и отбора фармацевтических солей соединения, ингибирующего калликреин, описанного здесь, является P.H. Stahl & C.G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Фармацевтические композиции.

В некоторых вариантах осуществления соединение, ингибирующее калликреин, как описано в данном документе, вводят в виде чистого химического вещества. В других вариантах осуществления ингибирующее калликреин соединение, описанное здесь, объединено с фармацевтически приемлемым или допустимым носителем (также называемым в настоящем документе как фармацевтически приемлемое (или допустимое) вспомогательное вещество, физиологически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество или физиологически подходящий (или приемлемый) носитель), выбранным на основании предпочтительного способа введения и стандартной фармацевтической практики, как это описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

В настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно ингибирующее калликреин соединение или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или N-оксид, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель (носители) (или вспомогательное вещество (вспомогательные вещества)), является приемлемым или подходящим, если носитель является совместимым с другими ингредиентами композиции и безвредным для реципиента (то есть субъекта) композиции.

Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах осуществления ингибирующее калликреин соединение, которое описано формулой (I) или (Ia), по существу, является чистым, поскольку содержит менее чем около 5%, или менее чем около 1%, или менее чем около 0.1% других органических малых молекул, таких как непрореагировавшие промежуточные соединения или побочные продукты синтеза, которые образуются, например, на одной или нескольких стадиях синтеза.

Подходящие пероральные лекарственные формы включают, например, таблетки, пилюли, саше или капсулы из твердого или мягкого желатина, метилцеллюлозы или другого пригодного материала, легко растворимого в желудочно-кишечном тракте. В некоторых вариантах осуществления используются подходящие нетоксичные твердые носители, которые включают, например, фармацевтические сорта маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, сахарина натрия, талька, целлюлозы, глюкозы, сахарозы, карбоната магния и тому подобное (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro,

21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

Дозирование композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, ингибирующее калликреин, как описано в настоящем документе, отличается в зависимости от состояния пациента (например, человека), а именно стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

Фармацевтические композиции вводят способом, подходящим для подвергаемого лечению заболевания (или предотвращаемого). Приемлемая доза и подходящая продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В общем, подходящая доза и режим лечения обеспечивают композицию(композиции) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактического эффекта (например, улучшенный клинический исход болезни, например более частые полные или частичные ремиссии, или более длительный период без заболевания и/или общей выживаемости, или уменьшение тяжести симптомов). Оптимальные дозы, как правило, определяются с использованием экспериментальных моделей и/или клинических исследований. Оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

Пероральные дозы обычно находятся в диапазоне от около 1.0 до около 1000 мг, от одного до четырех раз или более в день.

Калликреин-кининовая система.

Модуляция сосудистой проницаемости важна для регулирования прохождения малых молекул или клеток крови между кровеносными сосудами и окружающими тканями. Сосудистая проницаемость зависит от физиологических состояний тканей, таких как во время воспаления, изменения кровяного давления и флуктуации градиентов ионов и питательных веществ. Соединения между эндотелиальными клетками, которые выстилают кровеносные сосуды, являются непосредственными регуляторами проницаемости сосудов. Прочность этих соединений жестко регулируется кинин-калликреиновой системой пептидов и ферментов. Аномалии в системе кинин-калликреин приводят к целому ряду патологий, включая ангионевротический отек, макулярный отек и отек головного мозга. Ангионевротический отек представляет собой потенциально смертельное заболевание крови, характеризующееся отеком, который может возникать на лице, в желудочно-кишечном тракте, конечностях, половых органах и в верхних дыхательных путях. Генетические врожденные ангионевротические отеки являются результатом нерегулируемой активации калликреиновой системы с неконтролируемым увеличением проницаемости сосудов. В настоящее время существует потребность в препаратах, которые полезны для лечения ангионевротического отека, и в препаратах, которые ингибируют калликреин плазмы.

Калликреин-кининовая система представляет собой метаболический каскад, который при активации инициирует высвобождение вазоактивных кининов. Калликреин-кининовая система (KKS) состоит из сериновых протеаз, вовлеченных в продуцирование кининов, в основном брадикинина и Lys-брадикинина (каллидина). KKS участвует в различных физиологических процессах, включая воспаление, контроль кровяного давления и коагуляцию. Активация этой системы особенно важна в регуляции кровяного давления и при воспалительных реакциях, благодаря способности брадикинина повышать сосудистую проницаемость и вызывать вазодилатацию артерий и вен кишечника, аорты, матки и уретры. Калликреин-кининовая система, также называемая контактной системой, состоит из трех сериновых проферментов (фактора XII (FXII) или фактора Хагемана, фактора IX (FIX) и прекалликреина) и кининового предшественника высокомолекулярного кинина (НК). Контактная активация инициируется связыванием FXII с отрицательно заряженной поверхностью и включает образование α -FXIIa посредством автокатализа. Связанный α -FXIIa превращает прекалликреин в калликреин. Калликреин может дополнительно превращать α -FXIIa в β -FXIIa путем дополнительного расщепления на R334-N335, механизма положительной обратной связи, который приводит к продуцированию достаточного количества калликреина для запуска последующих процессов. α -FXIIa состоит из тяжелой и легкой цепей, которые связаны дисульфидом, тогда как β -FXIIa лишена тяжелой цепи и теряет способность связываться с отрицательно заряженными поверхностями (Stavrou E., Schmaier A.H., *Thrombosis Research*, 2010, 125(3), p. 210-215). N-концевая область FXII (тяжелая цепь α -FXIIa) демонстрирует сильную гомологию с тканевым активатором плазминогена (tPA) в присутствии фибронектина типа I, эпидермального фактора роста и доменов "двойная петля" (Ny et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984, 81(17), p. 5355-5359; Cool D.E., MacGillivray R.T., *The Journal of Biological Chemistry*, 1987, 262(28), p. 13662-13673). Калликреин представляет собой фермент класса трипсиноподобных сериновых протеаз, который расщепляет высокомолекулярный кинин (НК) с образованием брадикинина. Брадикинин затем связывается с 2R-рецепторами брадикинина (BK2R) на эндотелиальных клетках, инициируя увеличение сосудистой проницаемости.

Ингибиторы протеазы регулируют активацию контактной системы. Некоторые известные серпины плазмы представляют собой C1-ингибитор (C1INH), антитромбин III, α 2-макроглобулин, ингибитор α 1-протеазы и α 2-антиплазмин (Kaplan et al., *Advances in Immunology*, 1997 (66), p. 225-72; Pixley et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 1985, 260(3), p. 1723-9). Однако, C1INH является основным регулятором системы организма, препятствуя активности фактора XIIa и калликреина (Cugno et al., *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1993, 121(1), p. 38-43). Как C1INH, так и α 2-макроглобулин составляют

более чем 90% плазмы, ингибирующей активность калликреина. Таким образом, зависимость от FXII калликреин-кининовая система жестко регулируется C1INH, и когда регулирование FXII-зависимой калликреин-кининовой системы нарушается у субъекта, считается, что субъект страдает наследственной ангиодистрофией (НАЕ), которая характеризуется приступами отека, лишаящими трудоспособности.

Ангioneвротический отек представляет собой потенциально смертельное заболевание крови, характеризующееся отеком, который может возникать на лице, в желудочно-кишечном тракте, конечностях, половых органах и в верхних дыхательных путях. Приступы ангионевротического отека начинаются в более глубоких слоях кожи и слизистых оболочках с локализованным расширением кровеносных сосудов и повышенной проницаемостью. Симптомы болезни являются результатом просачивания плазмы из кровеносных сосудов в окружающие ткани. Приступы генетического наследственного ангионевротического отека являются результатом нерегулируемой активации калликреиновой системы с последующим перепроизводством брадикинина и неконтролируемым повышением проницаемости сосудов. По мере того как проницаемость сосудов увеличивается выше нормы, плазма просачивается из сосудистой системы в окружающую ткань, вызывая отечность (Mehta D. and Malik A.B., *Physiol. Rev.*, 86 (1), 279-367, 2006; Sandoval R. et al., *J. Physiol.*, 533 (pt 2), 433-45, 2001, Kaplan A.P. and Greaves M.W., *Angioedema*, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005).

НАЕ является результатом мутаций в генах, которые кодируют элементы путей свертывания и воспаления. Три формы НАЕ различаются по их первопричинам и уровням белка-ингибитора C1-эстеразы (C1INH, ингибитор серпиновой пептидазы, клада G, член 1) в крови, который ингибирует активность калликреина плазмы. При I типе у пациентов обнаруживаются недостаточные уровни функционального C1INH, в то же время у пациентов со II типом - дисфункциональный C1INH. В то время как тип I и II поражают на мужчин и женщин в равной степени, тип III, который в первую очередь поражает женщин, является результатом мутации в коагуляционном факторе XII (фактор Хагемана, НАЕ-FXII). Основными причинами НАЕ типа I и II являются аутомно-доминантные мутации в гене C1INH (ген SERPING1) на хромосоме 11 (11q12-q13.1).

На долю C1INH приходится 90% ингибирования FXIIa и 50% ингибирования калликреина плазмы (Pixley R.A. et al., *J. Biol. Chem.*, 260, 1723-9, 1985; Schapira M. et al., *Biochemistry*, 20, 2738 -43, 1981). Кроме того, C1INH также инактивирует прекалликреин (Colman R.W. et al., *Blood*, 65, 311-8, 1985). Когда уровни C1INH соответствуют норме, его активность блокирует FXIIa от превращения прекалликреина в калликреин и блокирует превращение калликреина в НК, тем самым предотвращая образование брадикинина и возникновение отеков. Когда уровни C1INH становятся низкими или уровни дисфункционального C1INH высоки, это ингибирование отсутствует, и происходит патогенный процесс. В дополнение к НАЕ, калликреин плазмы также является одной из причин ненаследственного ангионевротического отека, высотного церебрального отека, цитотоксического церебрального отека, осмотического церебрального отека, диабетического макулярного отека (DME), клинически значимого макулярного отека, цистoidalного макулярного отека (CME, Gao B.V., *Nat Med.*, 13(2), 181-8, 2007), отека сетчатки, отека, индуцированного радиацией, лимфатического отека, отека, связанного с глиомой, аллергического отека, например обструкции дыхательных путей при хроническом аллергическом синусите или круглогодичном рините. Другими расстройствами калликреиновой системы плазмы являются ретинопатия и диабетическая ретинопатия (Liu J. and Feener E.P., *Biol. Chem.* 394(3), 319-28, 2013), пролиферативная и непролиферативная ретинопатия (Liu J. et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 54(2), 2013), CME после экстракции катаракты, CME, вызванный криотерапией, CME, индуцированный увеитом, CME после окклюзии сосудов (например, окклюзии центральной вены сетчатки, окклюзии ветки вены сетчатки или гемиретинальной окклюзии вен), осложнения, связанные с хирургией катаракты при диабетической ретинопатии, гипертонической ретинопатии (J.A. Phillips et al., *Hypertension*, 53, 175-181, 2009), травма сетчатки, сухая и влажная формы возрастной макулярной дегенерации (AMD), ишемические реперфузионные повреждения (C. Stogoni et al., *JRET*, 381, 849-954, 2006), например, в различных контекстах, связанных с трансплантацией тканей и/или органов.

Современные методы лечения ангионевротического отека и те, которые находятся в стадии разработки, нацелены на различные элементы в метаболическом пути НАЕ. В настоящее время доступны три класса терапий: (а) заместительная терапия концентратами C1INH (например, Cinryze, Berinert), (b) введение селективных ингибиторов калликреина (например, Ecallantide) и (c) антагонистов рецепторов брадикинина (например, Firazyr).

Заместительные терапии признаны полезными как при острых приступах, в том числе в чрезвычайных ситуациях, таких как отек гортани (Bork K. et al., *Transfusion*, 45, 1774-1784, 2005; Bork K. and Vamstedt S.E., *Arch. Intern. Med.*, 161, 714-718, 2001), так и в качестве профилактики. Селективные ингибиторы C1INH дезактивируют как α -FXIIa, так и β -FXIIa молекулы, активные на ранних стадиях НАЕ-пути, которые катализируют продуцирование калликреина (Muller F. and Renne T., *Curr. Opin. Hematol.*, 15, 516-21, 2008; Cugno M. et al., *Trends Mol. Med.* 15(2):69-78, 2009). В дополнение к НАЕ ингибиторы калликреина плазмы считаются полезными при лечении других отеков, таких как отек макулы и отек мозга, и ретинопатии, например ретинопатии, связанной с диабетом и/или гипертензией. Имеются данные, что ингибиторы калликреина плазмы также эффективны при лечении образования отеков при заболеваниях,

например, с возникновением отеков, связанных с ишемическими реперфузионными повреждениями. Антагонисты брадикининовых рецепторов препятствуют брадикинину активировать путь сосудистой проницаемости и останавливают начало развития отека.

Способы лечения.

В настоящем изобретении раскрыты способы лечения заболеваний или расстройств, при которых показано ингибирование калликреина плазмы. Такие заболевания и расстройства включают, но не ограничиваются им, ангионевротический отек, в том числе наследственный и ненаследственный.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные здесь, пригодны для лечения ангионевротического отека. В некоторых вариантах осуществления ангионевротический отек является наследственным ангионевротическим отеком (НАЕ). Один вариант осуществления относится к способу лечения ангионевротического отека у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Другой вариант осуществления относится к способу, где ангионевротический отек является наследственным ангионевротическим отеком.

Один вариант осуществления относится к способу лечения ангионевротического отека у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение композиции, содержащей соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль. Другой вариант осуществления относится к способу, где ангионевротический отек является наследственным ангионевротическим отеком.

Другие варианты осуществления и применения будут очевидны специалистам в данной области техники в свете настоящего раскрытия. Следующие примеры приведены лишь в качестве иллюстрации различных вариантов осуществления и не должны истолковываться как ограничивающие каким-либо образом настоящее изобретение.

Примеры

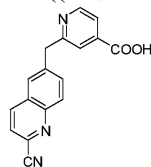
I. Химический синтез.

Если не указано иное, реагенты и растворители были использованы такими, как были получены от коммерческих поставщиков. Для синтетических превращений, чувствительных к воздействию влаги и/или кислорода, были использованы безводные растворители и высушенная в сушильном шкафу лабораторная посуда. Выход продукта не был оптимизирован. Время реакций является приблизительным и не было оптимизировано. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле, если не указано иное. Спектры приведены в миллионных долях (ppm) (δ) и константы взаимодействия J даны в герцах. Для протонных спектров пик растворителя использовали в качестве эталонного пика.

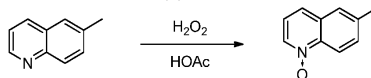
Следующие сокращения и термины имеют указанные значения во всем документе:

AcOH	=	уксусная кислота
B ₂ pin ₂	=	бис(пинаколато)диборон
Boc	=	трет-бутоксикарбонил
DCC	=	дициклогексилкарбодимид
DIEA	=	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	=	4-диметиламинопиридин
EDC	=	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид
eq	=	эквивалент(ы)
Et	=	этил
EtOAc или E	=	этилацетат
EtOH	=	этанол
g	=	грамм
h или hr	=	час
HBTU	=	O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий гексафторфосфат
HOBT	=	гидроксibenзотриазол
HPLC	=	жидкостная хроматография высокого давления
kg или Kg	=	килограмм
L или l	=	литр
LC/MS	=	LCMS = жидкостная хроматомасс-спектрометрия
LRMS	=	масс-спектрометрия с низким разрешением
m/z	=	отношение массы к заряду
Me	=	метил
MeOH	=	метанол
mg	=	миллиграмм
min	=	минута
mL	=	миллилитр
mmol	=	миллимоль
NaOAc	=	ацетат натрия
PE	=	петролейный эфир
Ph	=	фенил
Prep	=	препаративная
quant.	=	количественный
RP-HPLC	=	обращенно-фазовая высоко эффективная жидкостная хроматография
rt или RT	=	комнатная температура
THF	=	тетрагидрофуран
UV	=	ультрафиолет

Промежуточное соединение 1. Получение 2-((2-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты

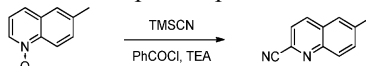


Стадия 1. Получение 6-метилхинолин-1-оксида



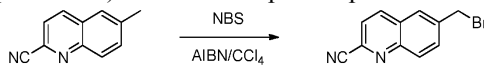
К раствору 6-метилхинолина (10.0 г, 69.9 ммоль, 1.0 экв.) в HOAc (150 мл) добавляли 30% H₂O₂ (100 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали на протяжении ночи, затем охлаждали и добавляли воду (100 мл), затем добавляли Na₂SO₃ порциями, чтобы погасить избыток H₂O₂ при охлаждении на бане со льдом. Реакционную смесь экстрагировали DCM, и органическую фазу промывали водой, рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением 6-метилхинолин-1-оксида в виде коричневого масла (7.2 г, 64%).

Стадия 2. Получение 6-метилхинолин-2-карбонитрила



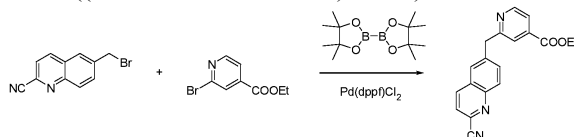
К раствору 6-метилхинолин-1-оксида (7.2 г, 45.2 ммоль, 1.0 экв.) в триметилсилилцианиде (17.0 мл, 135.8 ммоль, 3.0 экв.) добавляли бензоилхлорид (15.6 мл, 135.8 ммоль, 3.0 экв.) при охлаждении на водяной бане со льдом с последующим добавлением триэтиламина (18.9 мл, 135.8 ммоль, 3.0 экв.). Реакцию перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли DCM, однократно осторожно промывали насыщенным водным NaHCO_3 , затем промывали водой, рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия, и очищали на колонке с силикагелем (PE/DCM/EtOAc = 10/1/1) и затем растирали с EtOH с получением 6-метилхинолин-2-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (6.0 г, 78%).

Стадия 3. Получение 6-(бромметил)хинолин-2-карбонитрила



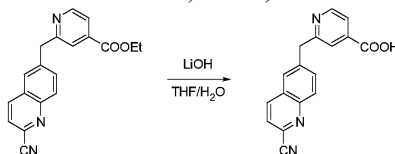
Смесь 6-метилхинолин-2-карбонитрила (3.7 г, 22.0 ммоль, 1.0 экв.), NBS (3.9 г, 22.0 ммоль, 1.0 экв.) и AIBN (72 мг, 2 мол.%) в тетрахлориде углерода (100 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждали и концентрировали досуха. Остаток растирали с DCM, фильтровали и высушивали с получением 6-(бромметил)хинолин-2-карбонитрила в виде белого твердого вещества (4.0 г, 74%).

Стадия 4. Получение этил 2-((2-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотината



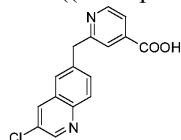
Смесь этил 2-бромизоникотината (1.86 г, 8.1 ммоль, 1.0 экв.), ВРДВ (2.06 г, 8.1 ммоль, 1.0 экв.), ацетата калия (2.38 г, 24.3 ммоль, 3.0 экв.) и [1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (296 мг, 5 мол.%) смешивали в 1,4-диоксане (100 мл). Смесь дегазировали азотом, нагревали до 85°C и перемешивали в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, и добавляли 6-(бромметил)хинолин-2-карбонитрил (2.0 г, 8.1 ммоль, 1.0 экв.), [1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (296 мг, 5 мол.%) и карбонат натрия (2.57 г, 24.3 ммоль, 3.0 экв., растворенный в 30 мл воды). Смесь дегазировали, нагревали до 95°C и перемешивали на протяжении ночи. Смесь охлаждали и фильтровали через целит. К фильтрату добавляли воду (100 мл) и DCM (100 мл). Слой DCM отделяли и промывали рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и очищали на колонке с силикагелем с получением этил 2-((2-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотината в виде красного твердого вещества (670 мг, 26%).

Стадия 5. Получение 2-((2-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты

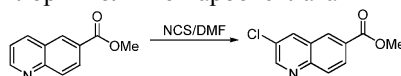


К раствору этил 2-((2-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотината (670 мг, 2.1 ммоль, 1.0 экв.) в THF (6 мл) добавляли водный раствор моногидрата гидроксида лития (177 мг, 4.2 ммоль, 2.0 экв.) в воде (3 мл). Реакцию перемешивали в течение 2 ч, затем подкисляли 2н. HCl до pH 3. Добавляли DCM (50 мл) и воду (50 мл), и слой DCM отделяли и промывали рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия, и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением 2-((2-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты в виде коричневого твердого вещества (250 мг, 80% чистоты).

Промежуточное соединение 2. Получение 2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты



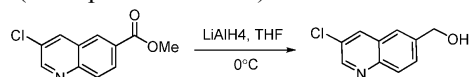
Стадия 1. Получение метил 3-хлорхинолин-6-карбоксилата



К раствору метилхинолин-6-карбоксилата (15.0 г, 80.2 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (200 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (21.4 г, 0.16 моль, 2.0 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 20 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, обрабатывали рассолом, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле

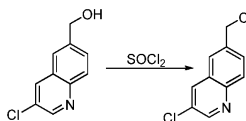
(EtOAc/PE = 1/8, объемное содержание) с получением метил 3-хлорхинолин-6-карбоксилата (9.1 г, 51%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение метил (3-хлорхинолин-6-ил)метанола



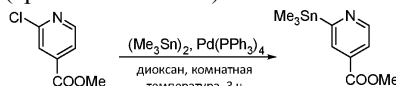
К раствору метил 3-хлорхинолин-6-карбоксилата (8 г, 36.0 ммоль, 1.0 экв.) в сухом THF добавляли LiAlH_4 (2.5 М в THF, 5.8 мл, 0.4 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После этого добавляли дополнительное количество LiAlH_4 (2.5 М в THF, 2.8 мл, 0.2 экв.). Систему перемешивали в течение еще 30 мин при 0°C , и реакцию останавливали медленным добавлением 1н. водного NaOH. Полученный в результате осадок отфильтровывали, и фильтрат экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 20/1~5/1, объемное содержание) с получением (3-хлорхинолин-6-ил)метанола (4.8 г, 69%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. Получение 3-хлор-6-хлорметилхинолина



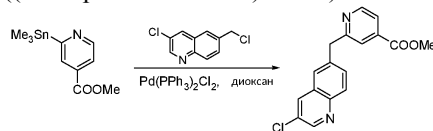
К (3-хлорхинолин-6-ил)метанолу (3.3 г, 17.1 ммоль, 1.0 экв.) добавляли SOCl_2 (50 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества затем удаляли под вакуумом, и остаток растворяли в DCM. Смесь промывали насыщенным водным NaHCO_3 , высушивали и концентрировали с получением 3-хлор-6-хлорметилхинолина (3.4 г, 94%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Получение метил-2-(триметилстаннил)изоникотината



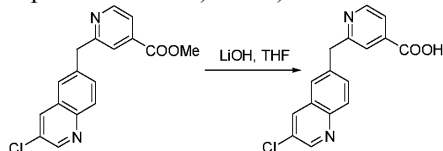
Гексаметилдистаннан (0.21 мл, 334 мг, 1.02 ммоль) и тетраис(трифенилфосфин)палладий(0) (70 мг, 0.06 ммоль) добавляли к раствору метил-2-хлоризоникотината (100 мг, 0.58 ммоль) в сухом диоксане (10 мл), и полученную в результате смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Затем добавляли EtOAc (50 мл) и воду (100 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали водой (5×100 мл), высушивали (Na_2SO_4), и растворитель удаляли на роторном испарителе с получением сырого остатка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. Получение метил-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотината



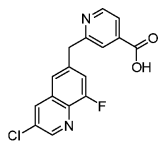
К раствору 3-хлор-6-хлорметилхинолина (110 мг, 0.52 ммоль, 1.0 экв.) и сырого метил-2-(триметилстаннил)изоникотината в диоксане (10 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (36 мг, 0.05 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, удаляли растворитель и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 10/1~5:1, объемное содержание) с получением метил-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотината (70 мг) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.83 (m, 2H), 8.53 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

Стадия 5. Получение 2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты

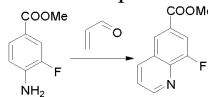


К раствору метил-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотината (70 мг, 0.22 ммоль, 1.0 экв.) в THF/ H_2O (5 мл/1 мл) добавляли LiOH (71 мг, 2.1 ммоль, 10 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре; весь исходный материал был израсходован (по данным TLC). Летучий растворитель удаляли на роторном испарителе, водный остаток нейтрализовали 1 М HCl и экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенной кислоты (50 мг, 75%), которую сразу использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 3. Получение 2-((3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты

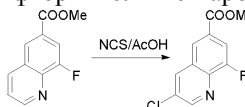


Стадия 1. Получение метил 8-фторхинолин-6-карбоксилата



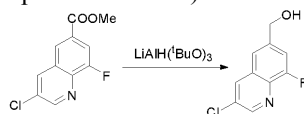
Смесь метил 4-амино-3-фторбензоата (35 г, 0.207 ммоль, 1 экв.), акролеина (17.4 г, 0.311 моль, 1.5 экв.) и бн. HCl (600 мл) перемешивали при 100°C в течение 10 мин, затем смесь охлаждали и доводили до pH ~5-6 с использованием NaHCO₃ (водн.). Смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над MgSO₄, фильтровали, затем концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc/PE = 1/20, объемное содержание) с получением метил 8-фторхинолин-6-карбоксилата (11 г, 21%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение метил 3-хлор-8-фторхинолин-6-карбоксилата



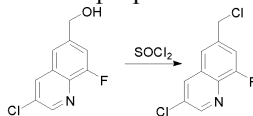
К раствору метил 8-фторхинолин-6-карбоксилата (11 г, 53.7 ммоль, 1 экв.) в DMF добавляли NCS (21.4 г, 0.161 моль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120°C на протяжении ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, обрабатывали водой, нейтрализовали твердым NaHCO₃ и дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем осторожно добавляли порошкообразный тиосульфат натрия для удаления избытка NCS. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с получением метил 3-хлор-8-фторхинолин-6-карбоксилата (11.5 г, 90%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. Получение (3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метанола



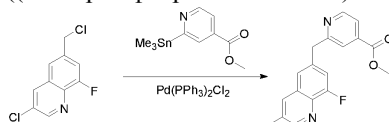
К раствору метил 3-хлор-8-фторхинолин-6-карбоксилата (4.5 г, 18.8 ммоль, 1 экв.) добавляли LiAlH(t-BuO)₃ (12.0 г, 47.1 ммоль, 2.5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч, и затем реакцию останавливали добавлением воды. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 2/1, объемное содержание) с получением (3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метанола (2.1 г, 53%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Получение 3-хлор-6-хлорметил-8-фторхинолина



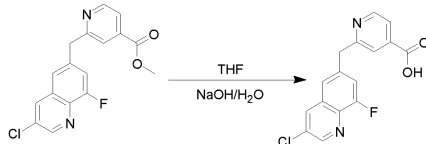
Смесь 3-хлор-8-фтор-6-гидрокси-метилхинолина (2.1 г, 9.95 ммоль, 1.0 экв.) в SOCl₂ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Остаток растворяли в DCM и обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ с получением 3-хлор-6-хлорметил-8-фторхинолина (2.2 г, 96%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5. Получение метил-2-((3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотината



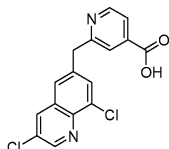
К раствору 3-хлор-6-хлорметил-8-фторхинолина (2.2 г, 9.61 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (60 мл) добавляли метил-2-(триметилстаннил)изоникотинат (3.18 г, 10.6 ммоль, 1.1 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (674 мг, 0.96 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 200/1, объемное содержание) с получением метил-2-((3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотината (1.6 г, 50%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6. Получение 2-((3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты



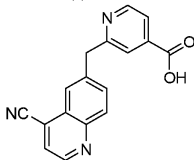
К раствору метил-2-((3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотината (800 мг, 2.4 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл)/воде (10 мл) добавляли NaOH (116 мг, 0.29 ммоль, 1.2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем к реакционной смеси добавляли водную HCl (2н.) до pH 6-7. Смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой концентрировали под давлением. Серое вещество сразу использовали на следующей стадии (500 мг, 76%).

Промежуточное соединение 4. Получение 2-((3,8-дихлорхинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты

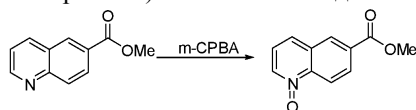


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для промежуточного соединения 3, с использованием метил 4-амино-3-хлорбензоата в качестве исходного материала.

Промежуточное соединение 5. Получение 2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты

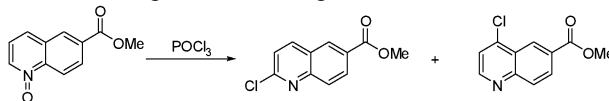


Стадия 1. Получение 6-(метоксикарбонил)хинолин-1-оксида



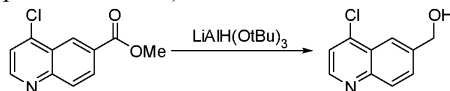
Смесь метилхинолин-6-карбоксилата (10 г, 53.5 ммоль, 1 экв.) и *m*-CPBA (18.4 г, 0.106 моль, 2 экв.) в DCM (50 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный NaHCO₃ (40 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, высушивали, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который перекристаллизовывали из этилацетата (5 мл) с получением 6-(метоксикарбонил)хинолин-1-оксида (8.0 г, 74%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение метил-2-хлорхинолин-6-карбоксилата и метил 4-хлорхинолин-6-карбоксилата



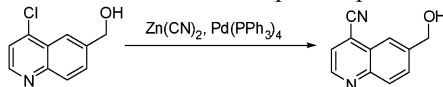
К 6-(метоксикарбонил)хинолин-1-оксиду (4.0 г, 19.7 ммоль, 1 экв.) добавляли фосфорил трихлорид (20 мл). Полученную в результате смесь затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Летучие вещества затем удаляли под вакуумом, и остаток растворяли в DCM. Смесь промывали насыщенным водным NaHCO₃, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 10/1, объемное содержание) с получением метил-2-хлорхинолин-6-карбоксилата (1.2 г, 28%) и метил 4-хлорхинолин-6-карбоксилата (2.5 г, 57%).

Стадия 3. Получение (4-хлорхинолин-6-ил)метанола



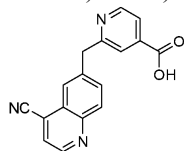
К раствору метил 4-хлорхинолин-6-карбоксилата (2.2 г, 10 ммоль, 1 экв.) добавляли LiAlH(*t*-BuO)₃ (7.62 г, 30 ммоль, 3 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, и затем реакцию останавливали добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 1/1, объемное содержание) с получением (4-хлорхинолин-6-ил)метанола (1.54 г, 80%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Получение 6-гидроксиметилхинолин-4-карбонитрила



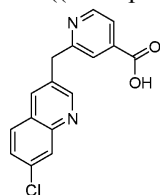
К смеси (4-хлорхиолин-6-ил)метанола и цианида цинка в DMF (30 мл) добавляли палладий тетра-кис(трифенилфосфин). Смесь дегазировали и затем нагревали до 90°C в течение 3 ч. По истечении этого времени смесь разбавляли водой и EtOAc, фильтровали, и полученные в результате слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 6-гидроксиметилхиолин-4-карбонитрила в виде не совсем белого твердого вещества (1.1 г, 77%).

Стадия 5. Получение 2-((4-цианохиолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты

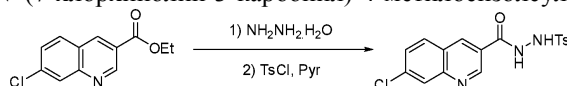


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для промежуточного соединения 3, стадии 4-6.

Промежуточное соединение 6. Получение 2-((7-хлорхиолин-3-ил)метил)изоникотиновой кислоты

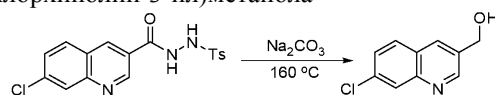


Стадия 1. Получение N'-(7-хлорхиолин-3-карбонил)-4-метилбензолсульфогибрида



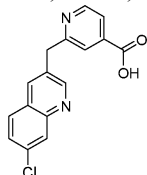
К раствору этил 7-хлорхиолин-3-карбоксилата (3.5 г, 14.90 ммоль, 1.0 экв.) в EtOH (60 мл) добавляли гидразин моногидрат (7.2 мл, 149 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, и затем концентрировали под пониженным давлением. В реакционную колбу добавляли воду, и твердое вещество отфильтровывали и промывали холодной водой. Твердое вещество высушивали на воздухе и затем растворяли в пиридине (30 мл). К смеси добавляли TsCl (3.4 г, 17.90 ммоль, 1.2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь концентрировали под вакуумом. Остаток выливали в воду, и полученный в результате осадок собирали фильтрованием с получением N'-(7-хлорхиолин-3-карбонил)-4-метилбензолсульфогибрида (5.0 г, 90%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение (7-хлорхиолин-3-ил)метанола



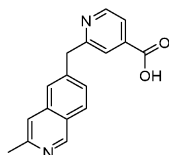
Смесь N'-(7-хлорхиолин-3-карбонил)-4-метилбензолсульфогибрида (5.0 г, 13.30 ммоль, 1.0 экв.) и Na₂CO₃ (4.24 г, 40 ммоль, 3 экв.) в этиленгликоле (30 мл) нагревали при 160°C в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой и экстрагировали Et₂O. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 1/1, объемное содержание) с получением (7-хлорхиолин-3-ил)метанола (600 мг, 23%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. Получение 2-((7-хлорхиолин-3-ил)метил)изоникотиновой кислоты

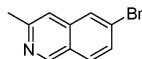


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для промежуточного соединения 3, стадии 4-6.

Промежуточное соединение 7. Получение 2-((3-метилизохиолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты

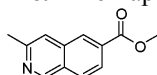


Стадия 1. Получение 6-бром-3-метилизохинолина



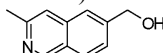
К раствору 4-бромбензиламина (10.0 г, 54 ммоль, 1.0 экв.) в DCE (100 мл) добавляли 1,1-диметоксипропан-2-он (7.0 г, 59 ммоль, 1.1 экв.) и $MgSO_4$ (20 г). Смесь перемешивали при 40°C на протяжении ночи, затем к смеси добавляли $NaBH_3CN$ (4.08 г, 64.8 ммоль, 1.2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением желтого масла. Хлорсульфоновую кислоту (30 мл) охлаждали до -10°C, и добавляли по каплям полученный выше сырой продукт. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 10 мин, затем охлаждали и выливали на лед. Смесь нейтрализовали 2 М NaOH и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 2/1, объемное содержание) с получением 6-бром-3-метилизохинолина (4.0 г, выход за 3 стадии 34%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение метил 3-метилизохинолин-6-карбоксилата



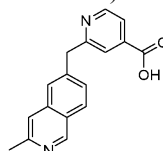
В сосуд в автоклаве загружали 6-бром-3-метилизохинолин (4.0 г, 18 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (735 мг, 0.9 ммоль, 0.05 экв.) и триэтиламин (5.0 мл, 36 ммоль, 2 экв.) в 40 мл метанола. Сосуд продували три раза азотом и три раза монооксидом углерода. В сосуде поддерживали давление 3 МПа монооксида углерода и нагревали до 100°C. Реакцию таким образом перемешивали на протяжении ночи, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученный в результате раствор концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 1/1, объемное содержание) с получением метил 3-метилизохинолин-6-карбоксилата (3.4 г, 94%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. Получение (3-метилизохинолин-6-ил)метанола



К раствору метил 3-метилизохинолин-6-карбоксилата (3.3 г, 16.42 ммоль, 1 экв.) в сухом THF (100 мл) добавляли $LiAlH(t-BuO)_3$ (12.5 г, 45.25 ммоль, 3 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч, и затем реакцию останавливали добавлением воды. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 1/1, объемное содержание) с получением (3-метилизохинолин-6-ил)метанола (2.5 г, 89%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4. Получение 2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано для промежуточного соединения 3, стадии 4-6.

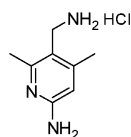
Промежуточные соединения 8-14.

Указанные в заголовке соединения были синтезированы, как описано для промежуточного соединения 7.

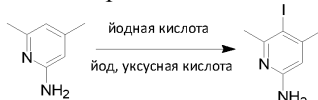
Промежуточное соединение	Структура	Наименование
8		2-(хинолин-6-илметил)изоникотиновая кислота

9		2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотиновая кислота
10		2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотиновая кислота
11		2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотиновая кислота
12		2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотиновая кислота
13		2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотиновая кислота
14		2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотиновая кислота

Промежуточное соединение 15. Получение 5-(аминометил)-4,6-диметилпиридин-2-амина гидрохлорида

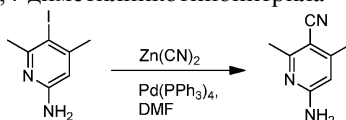


Стадия 1. Получение 5-иод-4,6-диметилпиридин-2-иламина



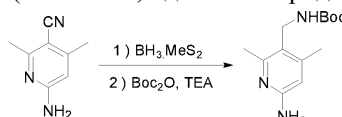
Смесь 4,6-диметилпиридин-2-иламина (6 г, 49.1 ммоль, 1.0 экв.), йодной кислоты (1.6 г, 7.37 ммоль, 0.15 экв.) и йода (6.2 г, 24.5 ммоль, 0.5 экв.) добавляли в смешанный раствор уксусной кислоты (120 мл), H_2O_2 (6 мл) и H_2SO_4 (1 мл) при 80°C в течение 4 ч, затем реакционную смесь выливали в 10% водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ для гашения всего непрореагировавшего йода и экстрагировали простым эфиром. Экстракт промывали 10% водным NaOH , высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали, полученный в результате остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 100/1$, объемное содержание) с получением 5-иод-4,6-диметилпиридин-2-иламина (10 г, 80%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение 6-амино-2,4-диметилникотинитрила



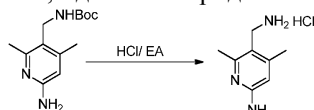
К раствору 5-йод-4,6-диметилпиридин-2-иламина (10 г, 40.3 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (300 мл) осторожно добавляли $Zn(CN)_2$ (14 г, 120.9 ммоль, 3.0 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (4.65 г, 4.03 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C на протяжении ночи в атмосфере N_2 , добавляли этилацетат и воду. Органический слой отделяли и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 100/1, объемное содержание) с получением 6-амино-2,4-диметилникотинитрила (5 г, 84%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. Получение трет-бутил-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метилкарбамата



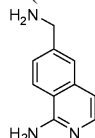
К раствору 6-амино-2,4-диметилникотинитрила (8.1 г, 55 ммоль, 1.0 экв.) в THF (300 мл) медленно добавляли $BH_3 \cdot MeS_2$ (10 М, 55 мл, 550 ммоль, 10.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь гасили добавлением концентрированной HCl. Смесь подщелачивали до pH 8 насыщенным раствором $NaHCO_3$. К смеси добавляли TEA (9.2 мл, 66 ммоль, 1.2 экв.) и Boc_2O (14.4 г, 66 ммоль, 1.2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 1/1) с получением трет-бутил-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метилкарбамата (4.1 г, 30%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Получение 5-аминометил-4,6-диметилпиридин-2-иламина гидрохлорида

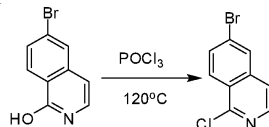


К раствору трет-бутил-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метилкарбамата (4.1 г, 16.3 ммоль, 1.0 экв.) в этилацетате (20 мл) добавляли раствор HCl в этилацетате (10 М, 50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и выпавший осадок собирали фильтрованием с получением 5-аминометил-4,6-диметилпиридин-2-иламина гидрохлорида (2.0 г, 66%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 16. Получение 6-(аминометил)изохинолин-1-амина

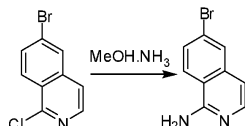


Стадия 1. Получение 6-бром-1-хлоризохинолина



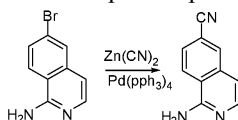
К раствору 6-бромизохинолин-1-ола (10 г, 44.4 ммоль, 1.0 экв.) в $POCl_3$ (200 мл). Смесь перемешивали при 120°C на протяжении ночи. Смесь концентрировали и экстрагировали DCM, и объединенные экстракты промывали рассолом, высушивали и концентрировали с получением 6-бром-1-хлоризохинолина в виде желтого твердого вещества (10 г, сырое).

Стадия 2. Получение 6-бромизохинолин-1-амина



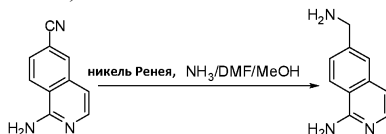
К раствору 6-бром-1-хлоризохинолина (10 г, 41.50 ммоль, 1.0 экв.) в MeOH/(500 мл) и перемешивали при 30°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали с получением 6-бромизохинолин-1-амина в виде желтого твердого вещества (10 г, сырое).

Стадия 3. Получение 1-аминоизохинолин-6-карбонитрила



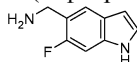
К раствору 6-бромизохинолин-1-амина (10 г, 45.04 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (400 мл) добавляли $Zn(CN)_2$ (13.22 г, 112.3 ммоль, 2.5 экв.) и $Pd(pph_3)_4$ (5.2 г, 4.51 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали и экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 50/1, объемное содержание) с получением 1-аминоизохинолин-6-карбонитрила (4.5 г, 59%) в виде желтого масла.

Стадия 4. Получение 6-(аминометил)изохинолин-1-амина

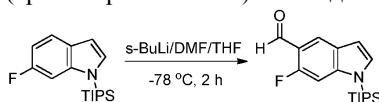


К раствору 1-аминоизохинолин-6-карбонитрила (4.5 г, 26.47 ммоль, 1 экв.) в MeOH (200 мл), DMF (200 мл) и гидроксиде аммония (100 мл) добавляли никель Ренея (4.0 г). Смесь перемешивали при 40°C на протяжении ночи в атмосфере водорода. Никель Ренея отфильтровывали, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 6-(аминометил)изохинолин-1-амина (3 г, сырой) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 17. Получение (6-фтор-1H-индол-5-ил)метанамина

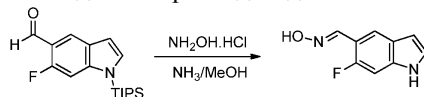


Стадия 1. Получение 6-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-5-карбальдегида



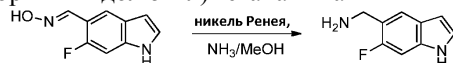
К раствору 6-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индола (2 г, 6.9 ммоль, 1.0 экв.) в THF (30 мл) медленно добавляли *s*-BuLi (6.3 мл, 1.3 М, 1.2 экв.) при -78°C, затем смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Добавляли по каплям DMF (1.5 г, 20.7 ммоль, 3.0 экв.). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным NH_4Cl . Полученную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Органические слои объединяли и промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 100/1) с получением 6-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-5-карбальдегида в виде желтого масла (950 мг, 57%).

Стадия 2. Получение 6-фтор-1H-индол-5-карбальдегид оксима



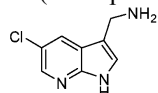
Смесь 6-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-5-карбальдегида (780 мг, 2.45 ммоль, 1.0 экв.) и $NH_2OH \cdot HCl$ (340 мг, 4.89 ммоль, 2.0 экв.) в $NH_3/MeOH$ (15% в весовом соотношении, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь концентрировали. Остаток сразу очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 50/1) с получением 6-фтор-1H-индол-5-карбальдегид оксима в виде желтого твердого вещества (460 мг, сырое).

Стадия 3. Получение (6-фтор-1H-индол-5-ил)метанамина

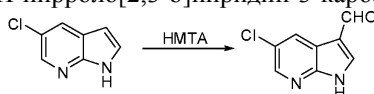


Смесь 6-фтор-1H-индол-5-карбальдегид оксима (460 мг, 1.38 ммоль, 1.0 экв.) и никеля Ренея (100 мг) в $NH_3/MeOH$ (15% в весовом соотношении, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм) на протяжении ночи, затем смесь фильтровали и концентрировали с получением (6-фтор-1H-индол-5-ил)метанамина в виде серого твердого вещества (420 мг, 95%). Твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 18. Получение (5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанамина



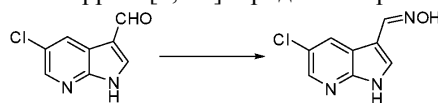
Стадия 1. Получение 5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегида



К суспензии 5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (10.0 г, 65.5 ммоль, 1 экв.) в AcOH (56.7 мл) и воде (28.3 мл) добавляли гексаметилентетраамин (11.9 г, 85.2 ммоль, 1.3 экв.). Смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником на протяжении ночи с последующим добавлением 200 мл воды. После перемешивания в течение 30 мин, реакционную смесь фильтровали для извлечения твердого вещества,

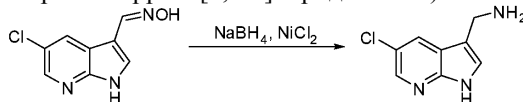
затем высушивали на воздухе с получением 5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегида (6.2 г, 53%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение 5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегид оксима



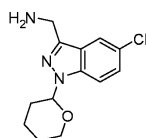
К раствору 5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегида (1.0 г, 5.55 ммоль, 1 экв.) в EtOH (40 мл) и воде (10 мл) добавляли хлорид гидроксиламмония (575 мг, 8.33 ммоль, 1.5 экв.) и Na_2CO_3 (1.06 г, 10.0 ммоль, 1.8 экв.). Смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок собирали фильтрованием с получением 5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегид оксима (1.0 г, 92%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 3. Получение (5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанамина

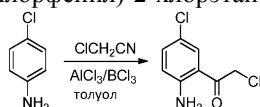


К раствору 5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегид оксима (200 мг, 2 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли NiCl_2 (128 мг, 1 ммоль, 1 экв.) и NaBH_4 (228 мг, 6 ммоль, 6 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере водорода. NiCl_2 отфильтровывали, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением (5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанамина (65 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 19. Получение (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина

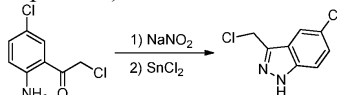


Стадия 1. Получение 1-(2-амино-5-хлорфенил)-2-хлорэтанола



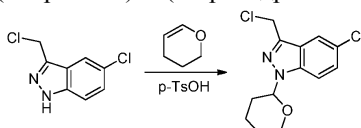
К перемешанному раствору трихлорида бора в толуоле (200 мл, 1 М, 0.2 моль, 1.16 экв.) добавляли по каплям раствор 4-хлоранилина (22.0 г, 0.172 моль, 1.0 экв.) в сухом толуоле (200 мл) в атмосфере азота при температуре в интервале от 5°C до 10°C. К полученной в результате смеси добавляли последовательно хлорэтонитрил (15 мл, 0.237 моль, 1.38 экв.) и трихлорид алюминия (29.0 г, 0.217 моль, 1.26 экв.). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 18 ч. После охлаждения добавляли ледяную соляную кислоту (2н., 500 мл), и образовывался желтый осадок. Смесь нагревали при 80°C с перемешиванием до растворения выпавшего осадка. Охлажденный раствор экстрагировали дихлорметаном (250 мл×3). Органический слой промывали водой, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 50/1 ~ PE/EtOAc/DCM = 1/8/1, объемное содержание) с получением 1-(2-амино-5-хлорфенил)-2-хлорэтанола в виде желто-коричневого твердого вещества (18.3 г, 52%).

Стадия 2. Получение 5-хлор-3-(хлорметил)-1H-индазола



К перемешанной суспензии 1-(2-амино-5-хлорфенил)-2-хлорэтанола (16 г, 78 ммоль, 1.0 экв.) в концентрированной соляной кислоте (120 мл) добавляли раствор нитрита натрия (5.9 г, 86 ммоль, 1.1 экв.) в воде (30 мл) при 0°C. Через 1 ч к реакционной смеси добавляли раствор $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (42.3 г, 187 ммоль, 2.4 экв.) в концентрированной соляной кислоте (60 мл) и перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли ледяную воду. Выпавший осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением сырого 5-хлор-3-(хлорметил)-1H-индазола, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (13.5 г, 86%).

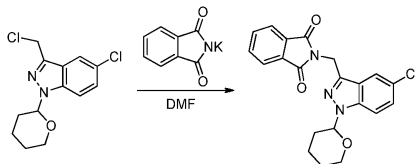
Стадия 3. Получение 5-хлор-3-(хлорметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола



Раствор 5-хлор-3-(хлорметил)-1H-индазола (13.5 г, 67 ммоль, 1.0 экв.), 3,4-дигидро-2H-пирана (11.3

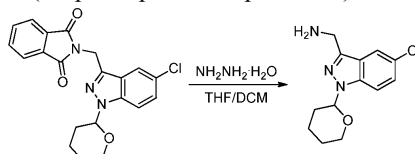
г, 134 ммоль, 2.0 экв.) и моногидрата р-толуолсульфоновой кислоты (1.27 г, 6.7 ммоль, 0.1 экв.) в THF (300 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры (~22°C) реакционную смесь смешивали с водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×2). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением 5-хлор-3-(хлорметил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола в виде желтого твердого вещества (16 г, 84%).

Стадия 4. Получение 2-((5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона



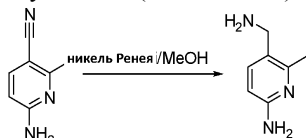
К раствору 5-хлор-3-(хлорметил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола (18 г, 63 ммоль, 1 экв.) в безводном DMF (200 мл) в атмосфере N₂ добавляли фталимид калия (17.5 г, 94 ммоль, 1.5 экв.), и полученную в результате смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали DCM (200 мл×2). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Сырой продукт промывали EtOH с получением 2-((5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона в виде белого твердого вещества (15 г, 60%).

Стадия 5. Получение (5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метанамина



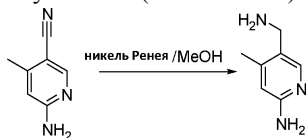
К раствору 2-((5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (15 г, 37.9 ммоль, 1.0 экв.) в THF (300 мл) и DCM (60 мл) добавляли гидразин гидрат (9.5 г, 189 ммоль, 5 экв.). Белую суспензию перемешивали при 48°C в течение 12 ч, и фталил гидразид удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и сырое вещество растворяли в DCM и промывали 1н. раствором NaOH. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением (5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метанамина в виде желтого твердого вещества (9.9 г, 99%).

Промежуточное соединение 20. Получение 5-(аминометил)-6-метилпиридин-2-амина



Раствор 6-амино-2-метилникотинитрила (200 мг, 1.5 ммоль, 1.0 экв.) и никель Ренея (50 мг) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (1 атм) на протяжении ночи, затем смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением 5-(аминометил)-6-метилпиридин-2-амина в виде желтого твердого вещества (210 мг, количественно). Твердое вещество использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 21. Получение 5-(аминометил)-4-метилпиридин-2-амина



Раствор 6-амино-4-метилникотинитрила (200 мг, 1.5 ммоль, 1.0 экв.) и никель Ренея (50 мг) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (1 атм) на протяжении ночи, затем смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением 5-(аминометил)-4-метилпиридин-2-амина в виде желтого твердого вещества (210 мг, количественно). Твердое вещество использовали без дополнительной очистки.

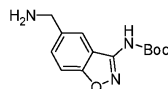
Промежуточное соединение 22. Получение 5-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амина



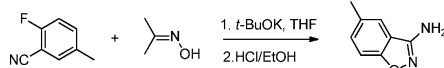
Раствор 6-амино-2-(трифторметил)никотинитрила (200 мг, 1.06 ммоль, 1.0 экв.) и никель Ренея

(50 мг) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (1 атм) на протяжении ночи, затем смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением 5-(аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин в виде желтого твердого вещества (204 мг, количественно). Твердое вещество использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 23. Получение трет-бутил-5-(аминометил)бензо[d]изоксазол-3-илкарбамата

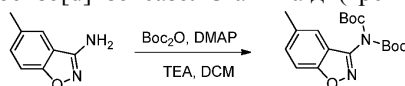


Стадия 1. Получение 5-метилбензо[d]изоксазол-3-амин



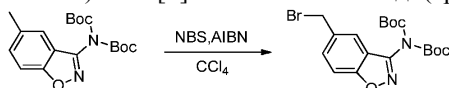
трет-Бутилат калия (4.57 г, 40.8 ммоль, 1.1 экв.) суспендировали в THF (40 мл). Добавляли оксим ацетона (2.97 г, 40.7 ммоль, 1.1 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин с последующим добавлением по каплям раствора 2-фтор-5-метилбензонитрила (5.00 г, 37 ммоль, 1.0 экв.) в THF (30 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем кипятили с обратным холодильником на протяжении ночи. Темно-коричневый раствор быстро охлаждали водой (10 мл). Смесь разделяли между насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и этилацетатом (150 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением коричневого масла. Сырое масло растворяли в EtOH (80 мл). Добавляли H₂O (53 мл) и концентрированную HCl (27 мл), и смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Охлаждали до комнатной температуры, и смесь подщелачивали водным раствором NaOH до pH 10. Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (PE/EtOAc = 5/1, объемное содержание) с получением 5-метилбензо[d]изоксазол-3-амин в виде белого твердого вещества (2.5 г, 45.6%).

Стадия 2. Получение 5-метилбензо[d]изоксазол-3-амин ди(трет-бутилкарбамат)



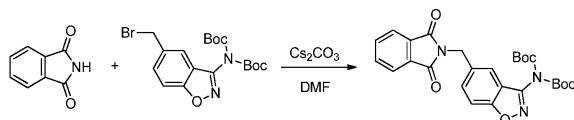
Смесь 5-метилбензо[d]изоксазол-3-амин (1.48 г, 10 ммоль, 1.0 экв.), Boc₂O (6.54 г, 30 ммоль, 3.0 экв.), DMAP (122 мг, 1.0 ммоль, 0.1 экв.), TEA (4.2 мл, 30 ммоль, 3.0 экв.) в DCM (30 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь промывали водой (30 мл×2), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (PE/EtOAc/DCM = 1/20/1-1/7/1, объемное содержание) с получением 5-метилбензо[d]изоксазол-3-амин ди(трет-бутилкарбамат) в виде белого твердого вещества (3.2 г, 92%).

Стадия 3. Получение 5-(бромметил)бензо[d]изоксазол-3-амин ди(трет-бутилкарбамат)



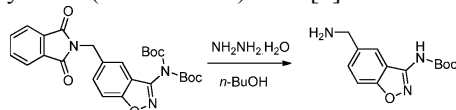
Смесь 5-метилбензо[d]изоксазол-3-амин ди(трет-бутилкарбамат) (1.04 г, 3 ммоль, 1.0 экв.), NBS (536 мг, 3 ммоль, 1.0 экв.), AIBN (53 мг, 0.32 ммоль, 0.1 экв.) в CCl₄ (30 мл) перемешивали при 85°C в течение 5 ч. Охлаждали до комнатной температуры, и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (PE/EtOAc = 10/1, объемное содержание) с получением 5-(бромметил)бензо[d]изоксазол-3-амин ди(трет-бутилкарбамат) в виде белого твердого вещества (970 мг, 75.8%).

Стадия 4. Получение 2-((3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион ди(трет-бутилкарбамат)



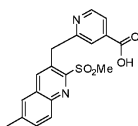
Смесь 5-(бромметил)бензо[d]изоксазол-3-амин ди(трет-бутилкарбамат) (602 мг, 1.4 ммоль, 1.0 экв.), изоиндолин-1,3-дион (310 мг, 2.1 ммоль, 1.5 экв.), Cs₂CO₃ (1.1 г, 3.4 ммоль, 2.4 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при 20°C на протяжении ночи. Смесь разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (PE/EtOAc = 5/1, объемное содержание) с получением 2-((3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион ди(трет-бутилкарбамат) в виде белого твердого вещества (616 мг, 88.8%).

Стадия 5. Получение трет-бутил-5-(аминометил)бензо[d]изоксазол-3-илкарбамата



К раствору 2-((3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион ди(трет-бутилкарбамат) (320 мг, 0.65 ммоль, 1.0 экв.) в *n*-BuOH (10 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Белую кашицу разбавляли DCM (10 мл) и фильтровали. Фильтрат выпаривали, и остаток растирали с Et_2O и высушивали с получением трет-бутил-5-(аминометил)бензо[d]изоксазол-3-илкарбамата в виде белого твердого вещества (120 мг, 70.6%).

Промежуточное соединение 24. Получение 2-((6-метил-2-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотиновой кислоты

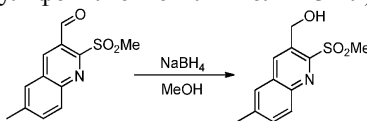


Стадия 1. Получение 2-метансульфонил-6-метилхинолин-3-карбальдегида



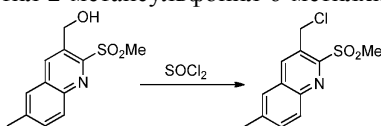
К суспензии 2-хлор-6-метилхинолин-3-карбальдегида (1.0 г, 4.88 ммоль, 1 экв.) в DMF (30 мл) добавляли метансульфинат натрия (1.49 г, 14.6 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Охлажденную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли и концентрировали, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1/2, объемное содержание) с получением 2-метансульфонил-6-метилхинолин-3-карбальдегида (1.1 г, 90%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение (2-метансульфонил-6-метилхинолин-3-ил)метанола



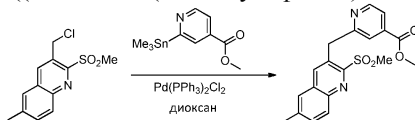
К раствору 2-метансульфонил-6-метилхинолин-3-карбальдегида (400 мг, 1.61 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли NaBH_4 (67 мг, 1.77 ммоль, 1.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь разделяли между DCM и водой. Органический слой отделяли и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1/2, объемное содержание) с получением (2-метансульфонил-6-метилхинолин-3-ил)метанола (395 мг, 97%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. Получение 3-хлорметил-2-метансульфонил-6-метилхинолина



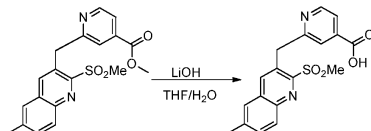
Смесь (2-метансульфонил-6-метилхинолин-3-ил)метанола (395 мг, 1.57 ммоль, 1.0 экв.) в SOCl_2 (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Полученный в результате остаток растворяли в DCM и обрабатывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой концентрировали с получением 3-хлорметил-2-метансульфонил-6-метилхинолина (400 мг, 95%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Получение метил-2-((6-метил-2-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотината



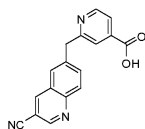
К раствору 3-хлорметил-2-метансульфонил-6-метилхинолина (400 мг, 1.49 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (15 мл) добавляли метил-2-(триметилстаннил)изоникотинат (492 мг, 1.64 ммоль, 1.1 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (105 мг, 0.15 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, удаляли растворитель и окончательно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 100/1, объемное содержание) с получением метил-2-((6-метил-2-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотината (100 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5. Получение 2-((6-метил-2-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотиновой кислоты

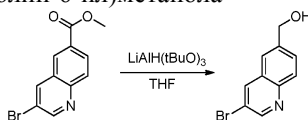


К раствору 2-((6-метил-2-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотината (100 мг, 0.27 ммоль, 1 экв.) в THF/H₂O (5 мл, 1:1) добавляли LiОНН₂O (17 мг, 0.41 ммоль, 1.5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь подкисляли до pH 3 1н. раствором HCl. Растворитель удаляли с получением 2-((6-метил-2-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 25. Получение 2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты

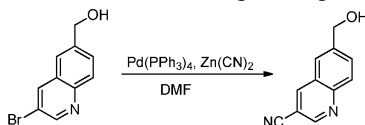


Стадия 1. Получение (3-бромхинолин-6-ил)метанола



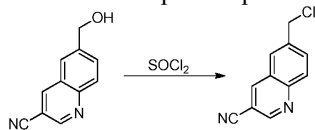
К раствору метил 3-бромхинолин-6-карбоксилата (4.5 г, 17.0 ммоль, 1 экв.) в THF (200 мл) добавляли LiAlH(t-BuO)₃ (10.78 г, 42.5 ммоль, 2.5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч, и затем реакцию останавливали добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 2/1, объемное содержание) с получением (3-бромхинолин-6-ил)метанола (3.1 г, 78%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение 6-гидроксиметилхинолин-3-карбонитрила



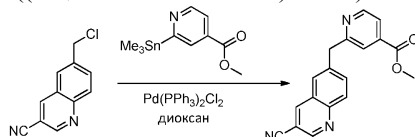
К раствору (3-бромхинолин-6-ил)метанола (3.1 г, 13.1 ммоль, 1 экв.) в DMF (60 мл) добавляли Zn(CN)₂ (1.52 г, 13.1 ммоль, 1 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (757 мг, 0.66 ммоль, 0.05 экв.). Смесь перемешивали при 90°C на протяжении ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 2/1, объемное содержание) с получением 6-гидроксиметилхинолин-3-карбонитрила (1.95 г, 81%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. Получение 6-хлорметилхинолин-3-карбонитрила



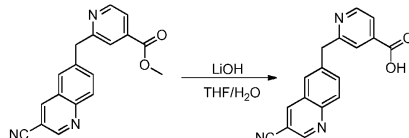
Смесь 6-гидроксиметилхинолин-3-карбонитрила (1.95 г, 10.6 ммоль, 1.0 экв.) в SOCl₂ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Остаток растворяли в DCM и обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой концентрировали с получением 6-хлорметилхинолин-3-карбонитрила (2.0 г, 93%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Получение метил-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотината



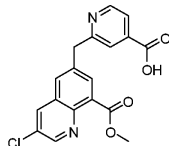
К раствору 6-хлорметилхинолин-3-карбонитрила (2.0 г, 10.9 ммоль, 1 экв.) в диоксане (60 мл) добавляли метил-2-(триметилстаннил)изоникотинат (3.60 г, 12.0 ммоль, 1.1 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (770 мг, 0.11 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, удаляли растворитель и в конце очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 100/1, объемное содержание) с получением метил-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотината (750 мг, 23%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5. Получение 2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты

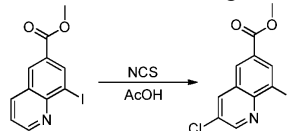


К раствору метил-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотината (750 мг, 2.47 ммоль, 1 экв.) в THF/H₂O (20 мл, 1:1) добавляли LiOH·H₂O (156 мг, 3.71 ммоль, 1.5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и затем подкисляли до pH 3 1н. раствором HCl. Растворитель концентрировали с получением 2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 26. Получение 2-((3-хлор-8-(метоксикарбонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты

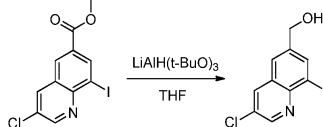


Стадия 1. Получение метил 3-хлор-8-иодхинолин-6-карбоксилата



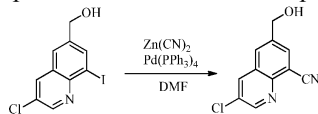
К раствору метил 8-иодхинолин-6-карбоксилата (30 г, 96 ммоль, 1.0 экв.) в AcOH (1.0 л) добавляли NCS (38 г, 293 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 100°C на протяжении ночи. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/DCM = 1/1, объемное содержание) с получением метил 3-хлор-8-иодхинолин-6-карбоксилата (15 г, 49%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение (3-хлор-8-иодхинолин-6-ил)метанола



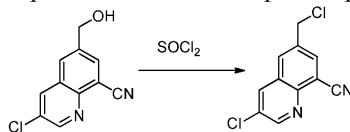
К раствору метил 3-хлор-8-иодхинолин-6-карбоксилата (12 г, 34.5 ммоль, 1.0 экв.) в сухом THF (200 мл) осторожно добавляли литий три-трет-бутоксиалюминий гидрид (22 г, 70 ммоль, 3.4 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч в защитной атмосфере N₂, затем добавляли EtOAc и воду. Органический слой концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/DCM = 1/1, объемное содержание) с получением (3-хлор-8-иодхинолин-6-ил)метанола (7.6 г, 69%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. Получение 3-хлор-6-гидроксиметилхинолин-8-карбонитрила



К раствору (3-хлор-8-иодхинолин-6-ил)метанола (7.6 г, 23.8 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (100 мл) осторожно добавляли Zn(CN)₂ (2.79 г, 23.8 ммоль, 1.0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (2.75 г, 2.38 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 50°C на протяжении ночи в защитной атмосфере N₂, затем добавляли EtOAc и воду. Органический слой концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/DCM = 1/2, объемное содержание) с получением 3-хлор-6-гидроксиметилхинолин-8-карбонитрила (5.0 г, 96%) в виде желтого твердого вещества.

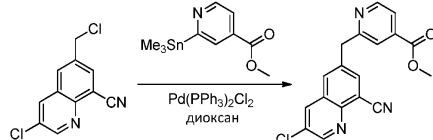
Стадия 4. Получение 3-хлор-6-хлорметилхинолин-8-карбонитрила



Смесь 3-хлор-6-гидроксиметилхинолин-8-карбонитрила (2.9 г, 13.3 ммоль, 1.0 экв.) в SOCl₂ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали.

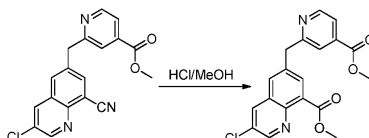
Остаток растворяли в DCM и обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ с получением 3-хлор-6-хлорметилхинолин-8-карбонитрила (2.2 г, 70%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5. Получение метил-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотината



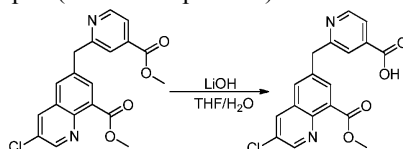
К раствору 3-хлор-6-хлорметилхинолин-8-карбонитрила (2.0 г, 8.47 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (40 мл) добавляли метил-2-(триметилстаннил)изоникотинат (2.8 г, 9.32 ммоль, 1.1 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (597 мг, 0.85 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 100/1, объемное содержание) с получением метил-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотината (1.4 г, 49%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6. Получение метил 3-хлор-6-((4-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксилата



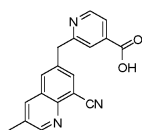
Смесь метил-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотината (1.20 г, 3.56 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (10н., 100 мл) нагревали при 80°C в течение 7 дней и затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM и обрабатывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 1/1, объемное содержание) с получением метил 3-хлор-6-((4-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксилата (900 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 7. Получение 2-((3-хлор-8-(метоксикарбонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты

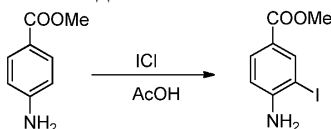


К раствору метил 3-хлор-6-((4-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксилата (900 мг, 2.43 ммоль, 1 экв.) в THF/H₂O (20 мл, 1:1) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (102 мг, 2.43 ммоль, 1.0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь подкисляли до pH 3 1н. раствором HCl. Смесь экстрагировали DCM, и объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 10/1, объемное содержание) с получением 2-((3-хлор-8-(метоксикарбонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты (400 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 27. Получение 2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты

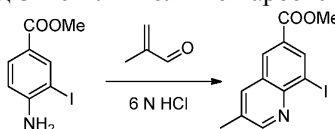


Стадия 1. Получение метил 4-амино-3-иодбензоата



К раствору метил 4-аминобензоата (20 г, 0.132 моль, 1 экв.) в AcOH (500 мл) добавляли раствор ICl (23.6 г, 0.146 моль, 1.1 экв.) в AcOH (500 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. AcOH концентрировали под пониженным давлением. Остаток разбавляли DCM и промывали насыщенным NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали DCM, и объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1/15, объемное содержание) с получением метил 4-амино-3-иодбензоата (27.4 г, 75%) в виде не совсем белого твердого вещества.

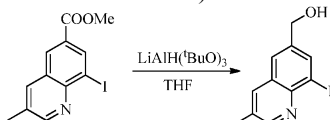
Стадия 2. Получение метил 8-иод-3-метилхинолин-6-карбоксилата



Смесь метил 4-амино-3-иодбензоата (26 г, 93.5 ммоль), 2-метилпропеналя (24.5 г, 0.28 моль, 3 экв.)

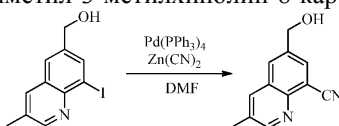
и бн. HCl (95 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 24 ч, затем смесь охлаждали и доводили до pH ~5-6, используя насыщенный NaHCO₃. Смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над MgSO₄, фильтровали, затем концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1/20, объемное содержание) с получением метил 8-иод-3-метилхинолин-6-карбоксилата (10.2 г, 33%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. Получение (8-иод-3-метилхинолин-6-ил)метанола



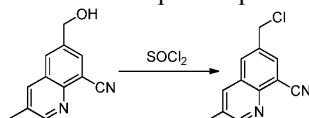
К раствору метил 8-иод-3-метилхинолин-6-карбоксилата (7.5 г, 22.9 ммоль, 1 экв.) в THF (200 мл) добавляли LiAlH(t-BuO)₃ (14.6 г, 57.3 ммоль, 2.5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч, и затем реакцию останавливали добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 2/1, объемное содержание) с получением (8-иод-3-метилхинолин-6-ил)метанола (6.5 г, 95%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Получение 6-гидроксиметил-3-метилхинолин-8-карбонитрила



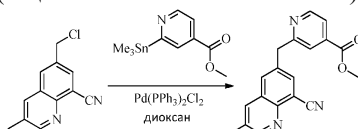
К раствору (8-иод-3-метилхинолин-6-ил)метанола (2.1 г, 7.0 ммоль, 1 экв.) в DMF (50 мл) добавляли Zn(CN)₂ (815 мг, 7.0 ммоль, 1 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (404 мг, 0.35 ммоль, 0.05 экв.). Смесь перемешивали при 90°C на протяжении ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 2/1, объемное содержание) с получением 6-гидроксиметил-3-метилхинолин-8-карбонитрила (1.2 г, 86%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5. Получение 6-хлорметилхинолин-3-карбонитрила



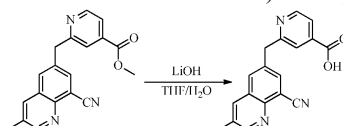
Смесь 6-гидроксиметил-3-метилхинолин-8-карбонитрила (1.2 г, 6.06 ммоль, 1.0 экв.) в SOCl₂ (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Остаток растворяли в DCM и обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой концентрировали с получением 6-хлорметилхинолин-3-карбонитрила (1.2 г, 92%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6. Получение метил-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотината



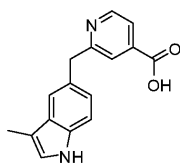
К раствору 6-хлорметилхинолин-3-карбонитрила (1.2 г, 5.55 ммоль, 1 экв.) в диоксане (60 мл) добавляли метил-2-(триметилстаннил)изоникотинат (1.84 г, 6.11 ммоль, 1.1 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (428 мг, 0.61 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, удаляли растворитель и в конце очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 100/1, объемное содержание) с получением метил-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотината (1.1 г, 62%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 7. Получение 2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты

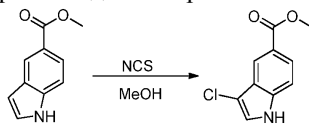


К раствору метил-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотината (1.1 г, 3.47 ммоль, 1 экв.) в THF/H₂O (30 мл, 1:1) добавляли LiOH·H₂O (219 мг, 5.21 ммоль, 1.5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и подкисляли до pH 3 1н. раствором HCl. Смесь экстрагировали DCM, и объединенные органические слои высушивали и концентрировали с получением 2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты (950 мг, 91%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 28. Получение 2-((3-метил-1H-индол-5-ил)метил)изоникотиновой кислоты

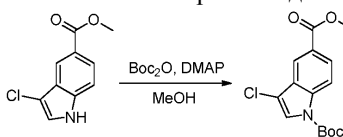


Стадия 1. Получение метил 3-хлор-1H-индол-5-карбоксилата



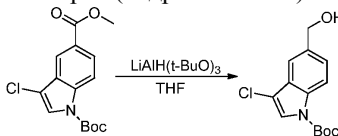
К раствору метил 1H-индол-5-карбоксилата (10.0 г, 57.1 ммоль, 1.0 экв.) в MeOH добавляли NCS (8.4 г, 62.8 ммоль, 1.1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. MeOH удаляли, и полученный в результате остаток растворяли в EtOAc. Смесь дважды промывали рассолом. Органический слой высушивали и концентрировали с получением метил 3-хлор-1H-индол-5-карбоксилата (количественный выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение 1-трет-бутил-5-метил-3-хлор-1H-индол-1,5-дикарбоксилата



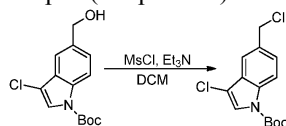
К раствору метил 3-хлор-1H-индол-5-карбоксилата (11.9 г, 57.1 ммоль, 1.0 экв.) в MeOH добавляли Boc₂O (18.7 г, 86.7 ммоль, 1.5 экв.) и DMAP (348 мг, 2.86 ммоль, 0.05 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1/10, объемное содержание) с получением 1-трет-бутил-5-метил-3-хлор-1H-индол-1,5-дикарбоксилата (13.4 г, 76%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 3. Получение трет-бутил-3-хлор-5-(гидроксиметил)-1H-индол-1-карбоксилата



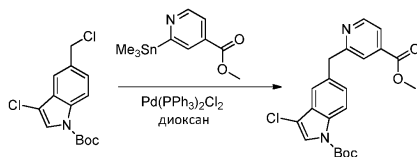
К раствору 1-трет-бутил-5-метил-3-хлор-1H-индол-1,5-дикарбоксилата (7.0 г, 22.6 ммоль, 1 экв.) в THF (100 мл) добавляли LiAlH(t-BuO)₃ (14.4 г, 56.6 ммоль, 2.5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч, и затем реакцию останавливали добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 2/1, объемное содержание) с получением трет-бутил-3-хлор-5-(гидроксиметил)-1H-индол-1-карбоксилата (4.3 г, 68%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4. Получение трет-бутил-3-хлор-5-(хлорметил)-1H-индол-1-карбоксилата



К раствору трет-бутил-3-хлор-5-(гидроксиметил)-1H-индол-1-карбоксилата (1.5 г, 5.34 ммоль, 1 экв.) в сухом DCM (30 мл) добавляли Et₃N (1.5 мл, 10.68 ммоль, 2 экв.) и MsCl (0.62 мл, 8.01 ммоль, 1.5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, и затем реакцию останавливали добавлением воды. Смесь экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 20/1, объемное содержание) с получением трет-бутил-3-хлор-5-(хлорметил)-1H-индол-1-карбоксилата (1.17 г, 73%) в виде белого твердого вещества.

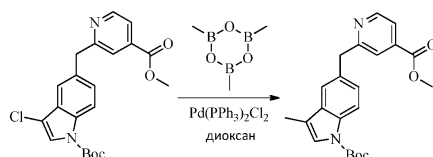
Стадия 5. Получение трет-бутил-3-хлор-5-((4-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метил)-1H-индол-1-карбоксилата



К раствору трет-бутил-3-хлор-5-(хлорметил)-1H-индол-1-карбоксилата (1.1 г, 3.68 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли метил-2-(триметилстаннил)изоникотинат (1.22 г, 4.05 ммоль, 1.1 экв.) и

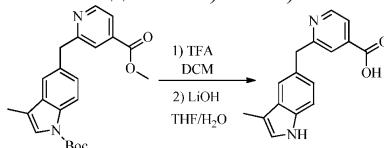
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (260 мг, 0.37 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 20/1$, объемное содержание) с получением трет-бутил-3-хлор-5-((4-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метил)-1H-индол-1-карбоксилата (690 мг, 47%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 6. Получение трет-бутил-5-((4-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метил)-3-метил-1H-индол-1-карбоксилата



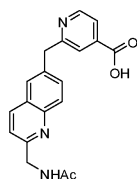
К раствору трет-бутил-3-хлор-5-((4-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метил)-1H-индол-1-карбоксилата (400 мг, 1.0 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли фосфат калия (424 мг, 2 ммоль, 2 экв.), триметилбороксин (504 мг, 2 ммоль, 2 экв., 50% чистоты в THF), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (46 мг, 0.05 ммоль, 0.05 экв.) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (X-Phos) (134 мг, 0.30 ммоль, 0.30 экв.) в атмосфере аргона, и смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 4 ч. Затем добавляли воду, охлажденную льдом, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, высушивали и затем концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{PE} = 1/5$, объемное содержание) с получением трет-бутил-5-((4-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метил)-3-метил-1H-индол-1-карбоксилата (280 мг, 74%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 7. Получение 2-((3-метил-1H-индол-5-ил)метил)изоникотиновой кислоты

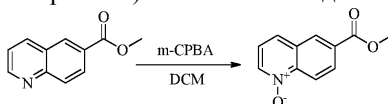


К раствору трет-бутил-5-((4-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метил)-3-метил-1H-индол-1-карбоксилата (280 мг, 0.74 ммоль, 1 экв.) в DCM (3 мл) добавляли TFA (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрировали. Остаток разбавляли DCM и промывали насыщенным NaHCO_3 . Органический слой концентрировали, и остаток растворяли в $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (10 мл, 1:1). К смеси добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (47 мг, 1.11 ммоль, 1.5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и подкисляли до pH 3 1н. раствором HCl . Смесь экстрагировали DCM, и объединенные органические слои высушивали и концентрировали с получением 2-((3-метил-1H-индол-5-ил)метил)изоникотиновой кислоты (99 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 29. Получение 2-((2-(ацетамидометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты

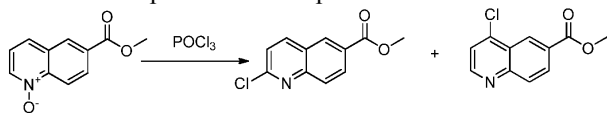


Стадия 1. Получение 6-(метоксикарбонил)хинолин-1-оксида



Смесь метилхинолин-6-карбоксилата (10 г, 53.5 ммоль, 1 экв.) и *m*-CPBA (18.4 г, 0.106 моль, 2 экв.) в DCM (50 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (40 мл), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, высушивали, фильтровали и концентрировали. Полученный в результате остаток перекристаллизовывали в EtOAc (5 мл) с получением 6-(метоксикарбонил)хинолин-1-оксида (8.0 г, 74%) в виде светло-желтого твердого вещества.

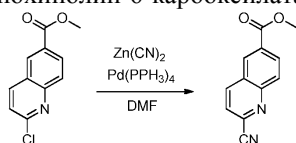
Стадия 2. Получение метил-2-хлорхинолин-6-карбоксилата и метил-4-хлорхинолин-6-карбоксилата



К 6-(метоксикарбонил)хинолин-1-оксиду (4.0 г, 19.7 ммоль, 1 экв.) добавляли фосфорил трихлорид (20 мл). Полученную в результате смесь затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Летучие вещества затем удаляли под вакуумом, и остаток растворяли в DCM. Смесь про-

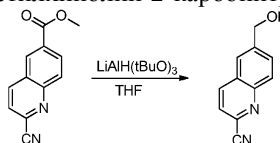
мывали насыщенным водным NaHCO_3 , высушивали и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 10/1$, объемное содержание) с получением метил-2-хлорхинолин-6-карбоксилата (1.2 г, 28%) и метил-4-хлорхинолин-6-карбоксилата (2.5 г, 57%).

Стадия 3. Получение метил-2-цианохинолин-6-карбоксилата



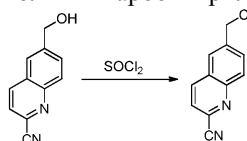
К суспензии метил-2-хлорхинолин-6-карбоксилата (1.2 г, 5.43 ммоль, 1 экв.) в DMF (15 мл) добавляли $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1.11 г, 10.86 ммоль, 2 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (628 мг, 0.54 ммоль, 0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Охлажденную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением метил-2-цианохинолин-6-карбоксилата (980 мг, 85%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Получение 6-гидроксиметилхинолин-2-карбонитрила



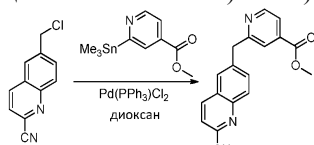
К суспензии метил-2-цианохинолин-6-карбоксилата (980 мг, 4.62 ммоль, 1 экв.) в сухом THF (30 мл) добавляли $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ (2.94 г, 11.56 ммоль, 2.5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч, и затем реакцию останавливали добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 1/2$, объемное содержание) с получением 6-гидроксиметилхинолин-2-карбонитрила (722 мг, 83%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5. Получение 6-хлорметилхинолин-2-карбонитрила



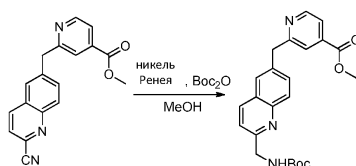
К 6-гидроксиметилхинолин-2-карбонитрилу (2.1 г, 11.41 ммоль, 1 экв.) добавляли SOCl_2 (50 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Летучие вещества затем удаляли при 40°C под вакуумом, и остаток растворяли в DCM. Смесь промывали насыщенным NaHCO_3 , высушивали и концентрировали с получением 6-хлорметилхинолин-2-карбонитрила (2.10 г, 91%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6. Получение метил-2-((2-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотината



К раствору 6-хлорметилхинолин-2-карбонитрила (2.10 г, 10.40 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (50 мл) добавляли метил-2-((триметилстаннил)изоникотинат (3.44 г, 11.44 ммоль, 1.1 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (730 мг, 1.04 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 100/1$, объемное содержание) с получением метил-2-((2-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотината (1.42 г, 45%) в виде желтого твердого вещества.

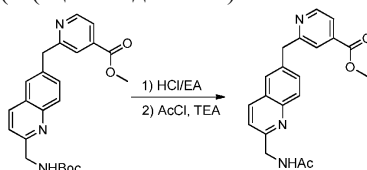
Стадия 7. Получение метил-2-((2-((трет-бутоксикарбониламино)метил)хинолин-6-ил)метил)изоникотината



К раствору метил-2-((2-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотината (1.0 г, 3.30 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли Boc_2O (1.08 г, 5.00 ммоль, 1.5 экв.) и никель Ренея (200 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере водорода. Никель Ренея удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{PE} = 1/2$, объемное содержание) с получением метил-2-((2-((трет-

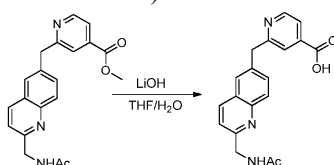
бутоксикарбониламино)метил)хинолин-6-ил)метил)изоникотината (1.1 г, 82%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 8. Получение метил-2-((2-(ацетидамидометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотината



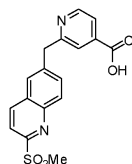
К раствору метил-2-((2-(трет-бутоксикарбониламино)метил)хинолин-6-ил)метил)изоникотината (1.1 г, 2.70 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (5 мл) добавляли раствор HCl/EtOAc (30 мл, 10н.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и выпавший осадок собирали фильтрованием. К суспензии полученного выше сырого продукта в DCM (30 мл) добавляли TEA (818 мг, 8.10 ммоль, 3 экв.) и AcCl (316 мг, 4.05 ммоль, 1.5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1/2, объемное содержание) с получением метил-2-((2-(ацетидамидометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотината (744 мг, 79% за 2 стадии) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 9. Получение 2-[2-(ацетиламинометил)хинолин-6-илметил]изоникотиновой кислоты

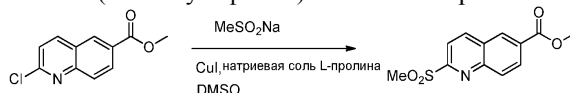


К раствору метил-2-((2-(ацетидамидометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотината (744 мг, 2.13 ммоль, 1 экв.) в THF/H₂O (30 мл, 1:1) добавляли LiOH·H₂O (134 мг, 3.20 ммоль, 1.5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и подкисляли до pH 3 н. раствором HCl. Смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом и затем высушивали и концентрировали с получением 2-[2-(ацетиламинометил)хинолин-6-илметил]изоникотиновой кислоты (649 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 30. Получение 2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты

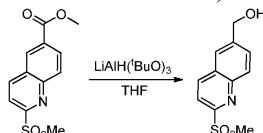


Стадия 1. Получение метил-2-(метилсульфонил)хинолин-6-карбоксилата



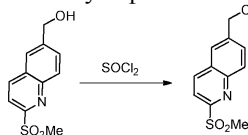
Смесь метил-2-хлорхинолин-6-карбоксилата (1.2 г, 5.43 ммоль, 1 экв.), метансульфината натрия (665 мг, 6.51 ммоль, 1.2 экв.), иодида меди (103 мг, 0.54 ммоль, 0.1 экв.), натриевой соли L-пролина (148 мг, 1.08 ммоль, 0.2 экв.) в 110 мл DMSO нагревали до 110°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 15 ч. Охлажденную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1/2, объемное содержание) с получением метил-2-(метилсульфонил)хинолин-6-карбоксилата (830 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение (2-метансульфонилхинолин-6-ил)метанола



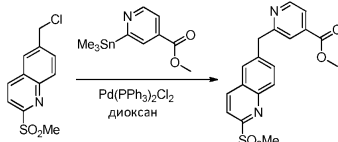
К раствору метил-2-(метилсульфонил)хинолин-6-карбоксилата (830 мг, 3.13 ммоль, 1 экв.) в THF (40 мл) добавляли LiAlH(t-BuO)₃ (2.0 г, 7.83 ммоль, 2.5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч, и затем реакцию останавливали добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 1/1, объемное содержание) с получением (2-метансульфонилхинолин-6-ил)метанола (600 мг, 81%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. Получение 6-хлорметил-2-метансульфонилхинолина



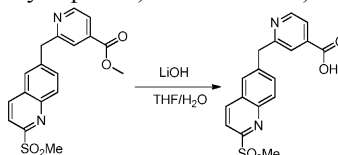
Смесь (2-метансульфонилхинолин-6-ил)метанола (580 мг, 2.48 ммоль, 1.0 экв.) в SOCl_2 (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Остаток растворяли в DCM и обрабатывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой концентрировали с получением 6-хлорметил-2-метансульфонилхинолина (570 мг, 90%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Получение метил-2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотината



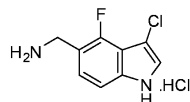
К раствору 6-хлорметил-2-метансульфонилхинолина (560 мг, 2.20 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (15 мл) добавляли метил-2-(триметилстанил)изоникотинат (727 мг, 2.42 ммоль, 1.1 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (154 мг, 0.22 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 100/1, объемное содержание) с получением метил-2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотината (140 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5. Получение 2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты

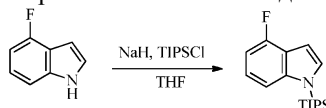


К раствору метил-2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотината (140 мг, 0.39 ммоль, 1 экв.) в THF/ H_2O (5 мл, 1:1) добавляли LiOH· H_2O (25 мг, 0.59 ммоль, 1.5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и подкисляли до pH 3 1н. раствором HCl. Растворитель удаляли с получением 2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 31. Получение (3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метанамина гидрохлорида

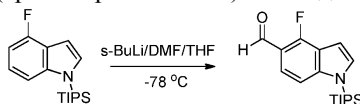


Стадия 1. Получение 4-фтор-1-триизопропилсиланил-1H-индола



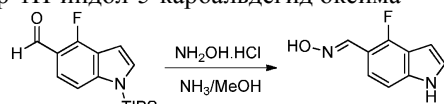
К раствору 4-фтор-1H-индола (5.0 г, 37.04 ммоль, 1.0 экв.) в сухом THF (200 мл) добавляли раствор NaH (1.63 г, 40.74 ммоль, 1.1 экв., 60% чистоты) при 0°C . После перемешивания в течение 0.5 ч добавляли TIPSCl (7.8 г, 40.74 ммоль, 1.1 экв.), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и реакцию останавливали добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 10/1, объемное содержание) с получением 4-фтор-1-триизопропилсиланил-1H-индола (10.0 г, 84%) в виде желтого масла.

Стадия 2. Получение 4-фтор-1-(триизопропилсиланил)-1H-индол-5-карбальдегида



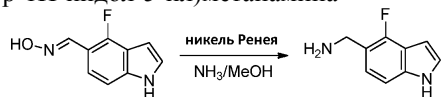
К раствору 4-фтор-1-триизопропилсиланил-1H-индола (10 г, 34.36 ммоль, 1.0 экв.) в THF (30 мл) медленно добавляли *s*-BuLi (27.5 мл, 41.24 ммоль, 1.5 M, 1.2 экв.) при -78°C . Смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли DMF (7.52 г, 103 ммоль, 3.0 экв.) по каплям. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным NH_4Cl . Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Органические слои объединяли и промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 100/1) с получением 4-фтор-1-(триизопропилсиланил)-1H-индол-5-карбальдегида (6.6 г, 60%) в виде желтого масла.

Стадия 3. Получение 4-фтор-1Н-индол-5-карбальдегид оксима



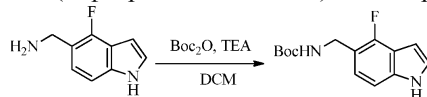
Смесь 4-фтор-1-(триизопропилсиллил)-1Н-индол-5-карбальдегида (6.5 г, 20.4 ммоль, 1.0 экв.) и $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2.82 г, 40.8 ммоль, 2.0 экв.) в NH_3/MeOH (15% в весовом соотношении, 200 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 50/1) с получением 4-фтор-1Н-индол-5-карбальдегид оксима (3.6 г, сырой) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Получение (4-фтор-1Н-индол-5-ил)метанамина



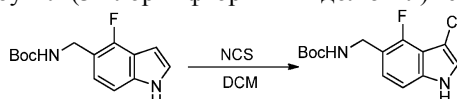
Смесь 4-фтор-1Н-индол-5-карбальдегид оксима (3.6 г, 20.2 ммоль, 1.0 экв.) и никеля Ренея (600 мг) в NH_3/MeOH (15% в весовом соотношении, 200 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм) на протяжении ночи. Смесь фильтровали и концентрировали с получением (4-фтор-1Н-индол-5-ил)метанамина (3.0 г, 92%) в виде серого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5. Получение трет-бутил-(4-фтор-1Н-индол-5-ил)метилкарбамата



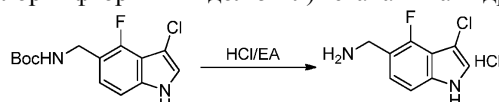
К раствору (4-фтор-1Н-индол-5-ил)метанамина (3.0 г, 18.3 ммоль, 1.0 экв.) в DCM (150 мл) добавляли TEA (2.22 г, 22.0 ммоль, 1.2 экв.) и Boc_2O (4.80 г, 22.0 ммоль, 1.2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 10/1, объемное содержание) с получением трет-бутил-(4-фтор-1Н-индол-5-ил)метилкарбамата (4.2 г, 87%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6. Получение трет-бутил-(3-хлор-4-фтор-1Н-индол-5-ил)метилкарбамата



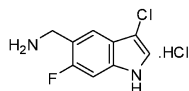
К раствору трет-бутил-(4-фтор-1Н-индол-5-ил)метилкарбамата (4.2 г, 15.9 ммоль, 1.0 экв.) в DCM (150 мл) добавляли NCS (2.22 г, 16.7 ммоль, 1.05 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 10/1, объемное содержание) с получением трет-бутил-(3-хлор-4-фтор-1Н-индол-5-ил)метилкарбамата (4.0 г, 85%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 7. Получение (3-хлор-4-фтор-1Н-индол-5-ил)метанамина гидрохлорида

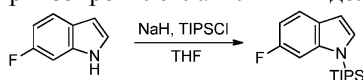


К раствору трет-бутил-(3-хлор-4-фтор-1Н-индол-5-ил)метилкарбамата (4.0 г, 13.4 ммоль, 1.0 экв.) в EtOAc (20 мл) добавляли раствор HCl в EtOAc (10н., 80 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и выпавший осадок собирали фильтрованием с получением (3-хлор-4-фтор-1Н-индол-5-ил)метанамина гидрохлорида (2.57 г, 82%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 32. Получение (3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метанамина гидрохлорида

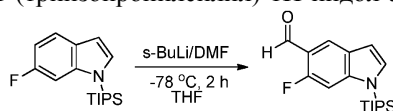


Стадия 1. Получение 6-фтор-1-триизопропилсиланил-1Н-индола



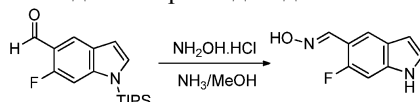
К раствору 6-фтор-1Н-индола (5.0 г, 37.04 ммоль, 1.0 экв.) в сухом THF (200 мл) добавляли раствор NaH (1.63 г, 40.74 ммоль, 1.1 экв., 60% чистоты) в THF (50 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 0.5 ч, добавляли TIPSCl (7.8 г, 40.74 ммоль, 1.1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и реакцию останавливали добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 10/1, объемное содержание) с получением 6-фтор-1-триизопропилсиланил-1Н-индола (10.3 г, 87%) в виде желтого масла.

Стадия 2. Получение 6-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-5-карбальдегида



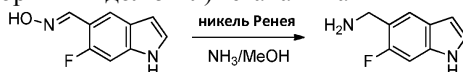
К раствору 6-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индола (2 г, 6.9 ммоль, 1.0 экв.) в THF (30 мл) медленно добавляли *s*-BuLi (6.3 мл, 1.3 М, 1.2 экв.) при -78°C . Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Добавляли по каплям DMF (1.5 г, 20.7 ммоль, 3.0 экв.). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным NH_4Cl . Полученную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл \times 3). Органические слои объединяли и промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 100/1) с получением 6-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-5-карбальдегида (950 мг, 57%) в виде желтого масла.

Стадия 3. Получение 6-фтор-1H-индол-5-карбальдегид оксима



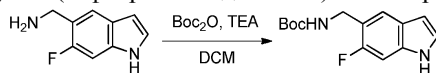
Смесь 6-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-5-карбальдегида (780 мг, 2.45 ммоль, 1.0 экв.) и $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (340 мг, 4.89 ммоль, 2.0 экв.) в NH_3/MeOH (15% в весовом соотношении, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 50/1) с получением 6-фтор-1H-индол-5-карбальдегид оксима (460 мг, сырой) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Получение (6-фтор-1H-индол-5-ил)метанамина



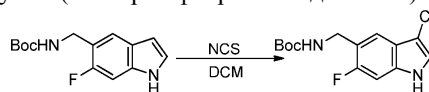
Смесь 6-фтор-1H-индол-5-карбальдегид оксима (460 мг, 1.38 ммоль, 1.0 экв.) и никеля Ренея (100 мг) в NH_3/MeOH (15% в весовом соотношении, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм) на протяжении ночи. Смесь фильтровали и концентрировали с получением (6-фтор-1H-индол-5-ил)метанамина (420 мг, 95%) в виде серого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5. Получение трет-бутил-(6-фтор-1H-индол-5-ил)метилкарбамата



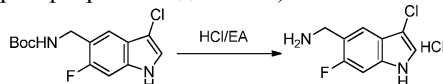
К раствору (6-фтор-1H-индол-5-ил)метанамина (420 мг, 2.56 ммоль, 1.0 экв.) в DCM (25 мл) добавляли TEA (0.43 мл, 3.07 ммоль, 1.2 экв.) и Boc_2O (670 мг, 3.07 ммоль, 1.2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 10/1, объемное содержание) с получением трет-бутил-(6-фтор-1H-индол-5-ил)метилкарбамата (608 мг, 90%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6. Получение трет-бутил-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метилкарбамата



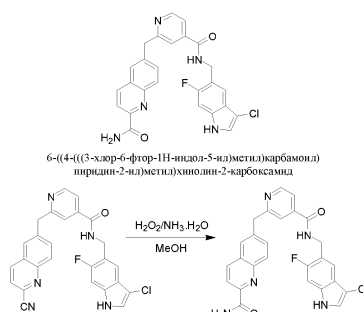
К раствору трет-бутил-(6-фтор-1H-индол-5-ил)метилкарбамата (600 мг, 2.27 ммоль, 1.0 экв.) в DCM (20 мл) добавляли NCS (317 мг, 2.39 ммоль, 1.05 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 10/1, объемное содержание) с получением трет-бутил-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метилкарбамата (547 мг, 81%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 7. Получение (3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метанамина гидрохлорида



К раствору трет-бутил-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метилкарбамата (547 мг, 1.84 ммоль, 1.0 экв.) в EtOAc (5 мл) добавляли раствор HCl в EtOAc (10н., 10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и выпавший осадок собирали фильтрованием с получением (3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метанамина гидрохлорида в виде желтого твердого вещества.

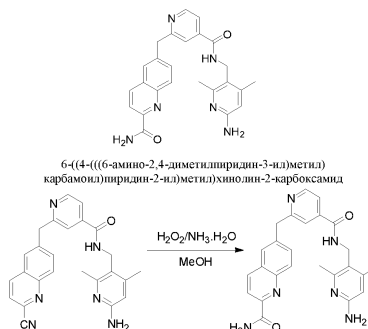
Пример 1. Получение 6-((4-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-карбоксамида



К раствору N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(2-цианохинолин-6-илметил)изоникотинамида (синтезирован, как описано в примере 3, 70 мг, 0.15 ммоль, 1.0 экв.) в MeOH (1.5 мл)/H₂O (0.6 мл) добавляли гидроксид аммония (2.1 мл) и пероксид водорода (0.1 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-((4-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-карбоксамида (18 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 488.1, найдено 487.8.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 11.41 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.40 (s, 2H).

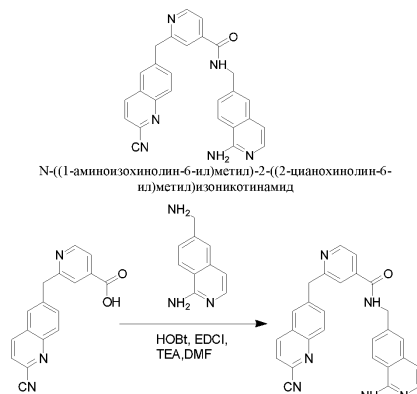
Пример 2. Получение 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-карбоксамида



6-((4-(((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-карбоксамида (18 мг, 19%) был получен, как описано для 6-((4-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-карбоксамида (пример 1), в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 441.2, найдено 440.9.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8.66-8.61 (m, 2H), 8.49 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.35 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

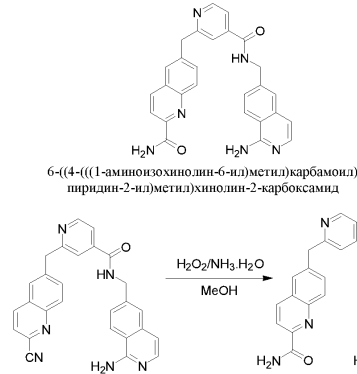
Пример 3. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



К раствору 2-((2-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты (250 мг, 0.86 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли 6-аминометилизохинолин-1-иламин (148.7 мг, 0.86 ммоль, 1.0 экв.) с последующим добавлением EDCI (280.7 мг, 1.46 ммоль, 1.7 экв.), HOBt (174.2 мг, 1.29 ммоль, 1.5 экв.) и TEA (0.47 мл, 3.4 ммоль, 4.0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 45°C и оставляли перемешиваться на про-

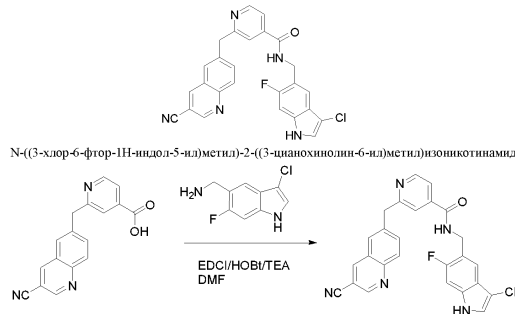
тяжении ночи. Добавляли воду, и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (95 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z рассчитано 445.2, найдено 445.2. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 9.41 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.01 (t, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.44 (s, 2H).

Пример 4. Получение 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-карбоксамида



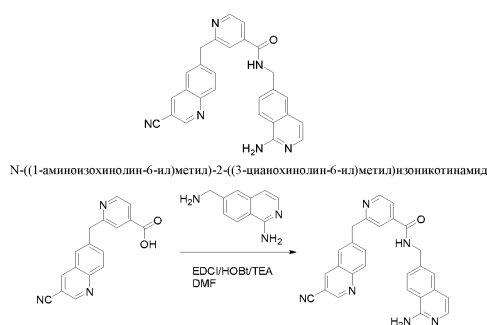
6-((4-(((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-карбоксамида (17 мг, 23%) был получен, как описано для 6-((4-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-карбоксамида (пример 1), в виде белого твердого вещества. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z рассчитано 463.2, найдено 462.8. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ 9.43 (t, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (t, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84-7.76 (m, 4H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.42 (s, 2H).

Пример 5. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



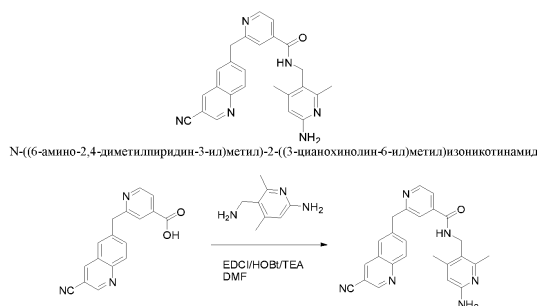
К раствору 2-((3-изоцианохинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты (100 мг, 0.346 ммоль, 1.0 экв.) и (3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (81 мг, 0.346 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (8 мл) добавляли HOBT (70 мг, 0.519 ммоль, 1.5 экв.), EDCI (99.5 мг, 0.519 ммоль, 1.5 экв.) и Et_3N (140 мг, 1.384 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (15 мг, 9%) в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z рассчитано 470.1, найдено 470.1. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ 11.37 (s, 1H), 9.23 (t, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.37 (s, 2H).

Пример 6. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



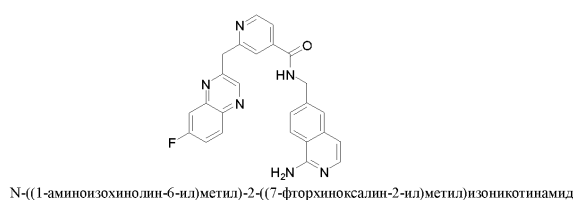
N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (58 мг, 23.7%) был получен, как описано для N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 5), в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 445.2, найдено 444.9. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 13.20-13.12 (m, 1H), 9.51 (t, 1H), 9.12 (d, 1H), 9.06-8.99 (m, 2H), 8.69 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.44 (s, 2H).

Пример 7. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

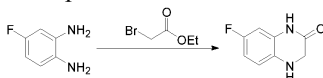


N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (45 мг, 32.3%) был получен, как описано для N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 5), в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 423.2, найдено 422.9. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 300 МГц) δ 9.12 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.69-8.65 (m, 1H), 8.61-8.59 (m, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.91-5.87 (m, 2H), 4.38-4.33 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

Пример 8. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-фторхиноксалин-2-ил)метил)изоникотинамида

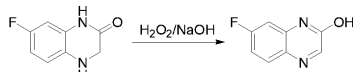


Стадия 1. Получение 7-фтор-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-она



К раствору 4-фтор-бензол-1,2-диамина (20 г, 0.159 моль, 1 экв.) в DMF (150 мл) добавляли Et_3N (44 мл, 0.318 моль, 2 экв.) с последующим добавлением этил 2-бромацетата (29 г, 0.175 моль, 1.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем при 80°C в течение 3 ч. DMF выпаривали дистилляцией. Реакционную смесь разделяли между H_2O и EtOAc. Органический слой промывали насыщенным $NaHCO_3$, рассолом, и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали под пониженным давлением. Целевой продукт осаждали в смеси CH_2Cl_2 и гексана (в соотношении 1 к 1). Фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха с получением 7-фтор-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-она (22 г, 83%).

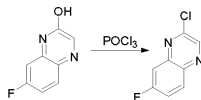
Стадия 2. Получение 7-фторхиноксалин-2-ола



Смесь 7-фтор-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-она (4.0 г, 24 ммоль, 1.0 экв.), гидроксида натрия (1.93

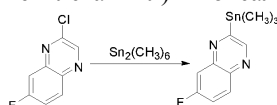
г, 48 ммоль, 2.0 экв.) и 3% раствора пероксида водорода (50 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 ч, затем смесь подкисляли медленным добавлением уксусной кислоты. Полученную в результате смесь охлаждали до комнатной температуры. Выпавший твердый осадок собирали фильтрованием, промывали ледяной водой и высушивали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 50:1, объемное содержание) с получением 7-фторхиноксалин-2-ола (2.60 г, 69%).

Стадия 3. Получение 2-хлор-7-фторхиноксалина



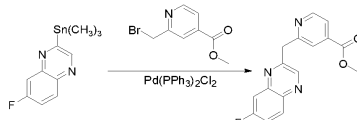
К суспензии 7-фторхиноксалин-2-ола (2 г, 12 ммоль, 1 экв.) в чистом оксихлориде фосфора (10 мл) добавляли DMF (2 капли). Смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Оксихлорид фосфора удаляли под вакуумом, и остаток растворяли в EtOAc и капали в ледяную воду с перемешиванием. Смесь экстрагировали EtOAc три раза, объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой концентрировали с получением 2-хлор-7-фторхиноксалина (1.7 г, 77%).

Стадия 4. Получение 7-фтор-2-(триметилстаннил)хиноксалина



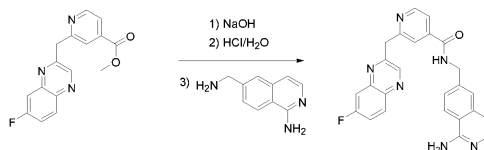
К раствору 2-хлор-7-фторхиноксалина (2.0 г, 11 ммоль, 1 экв.) в толуоле (50 мл) добавляли гексаметилдиолово (7.2 г, 22 ммоль, 2 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (635 мг, 0.55 ммоль, 0.05 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали, и полученный в результате остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5. Получение метил-2-((7-фторхиноксалин-2-ил)метил)изоникотината



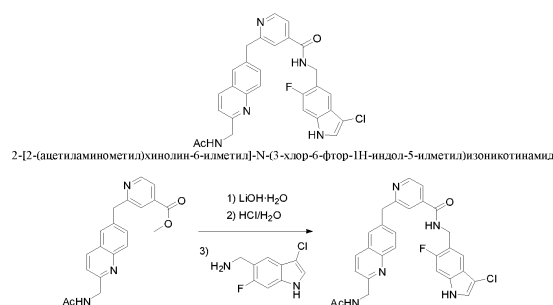
К раствору 7-фтор-2-триметилстаннилхиноксалина (3.43 г, 11 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (60 мл) добавляли метил-2-(бромметил)изоникотинат (2.5 г, 11 ммоль, 1.0 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (386 мг, 0.55 ммоль, 0.05 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 3/1, объемное содержание) с получением метил-2-((7-фторхиноксалин-2-ил)метил)изоникотината (300 мг, 9% за 2 стадии) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 6. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-фторхиноксалин-2-ил)метил)изоникотинамида



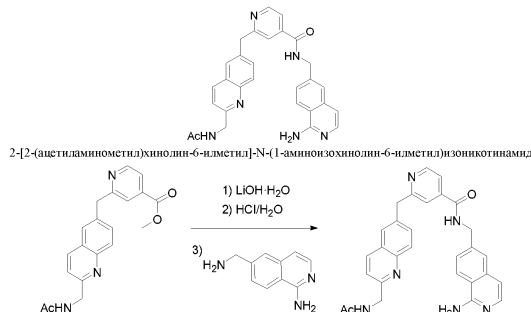
К раствору метил-2-((7-фторхиноксалин-2-ил)метил)изоникотината (70 мг, 0.235 ммоль, 1.0 экв.) в THF (10 мл) H₂O (2 мл) добавляли NaOH (11.3 мг, 0.282 ммоль, 1.2 экв.). Смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч и подкисляли до pH 5~6 1н. раствором HCl. Смесь концентрировали под вакуумом, и полученный в результате остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору этого сырого продукта и 6-аминометилизохинолин-1-иламина (55.2 мг, 0.235 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (8 мл) добавляли HOBT (47.6 мг, 0.352 ммоль, 1.5 экв.), EDCI (67.5 мг, 0.352 ммоль, 1.5 экв.) и Et₃N (95.1 мг, 0.940 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 45°C в течение 15 ч, и затем концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-фторхиноксалин-2-ил)метил)изоникотинамида (15 мг, 14.6%) в виде желтого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 439.2, найдено 438.8. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8.79 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.58-7.47 (m, 5H), 7.36 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.51 (s, 2H).

Пример 9. Получение 2-[2-(ацетиламинометил)хинолин-6-илметил]-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)изоникотинамида



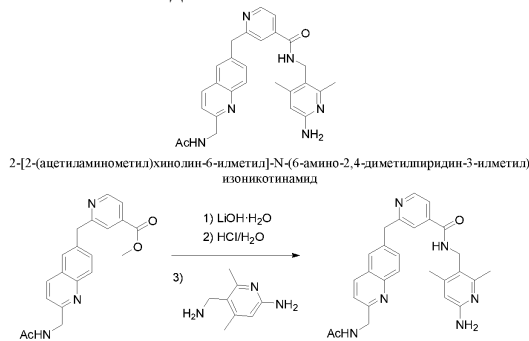
К раствору метил-2-((2-(ацетиламинометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотината (100 мг, 0.287 ммоль, 1.0 экв.) в THF (10 мл)/H₂O (2 мл) добавляли LiOH·H₂O (14.4 мг, 0.344 ммоль, 1.2 экв.). Смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч, и подкисляли до pH 5~6 1н. раствором HCl. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток сразу использовали без дополнительной очистки. К раствору этого сырого продукта и (3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (67.3 мг, 0.287 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (8 мл) добавляли НОВТ (58 мг, 0.430 ммоль, 1.5 экв.), EDCI (82.4 мг, 0.430 ммоль, 1.5 экв.) и Et₃N (116 мг, 1.146 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 45°C в течение 15 ч, затем концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-[2-(ацетиламинометил)хинолин-6-илметил]-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)изоникотинамида (15 мг, 10.2%) в виде желтого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 516.2, найдено 515.8. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 11.43 (s, 1H), 9.30 (t, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.69-8.64 (m, 2H), 8.48 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.60-4.56 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 1.94 (s, 3H).

Пример 10. Получение 2-[2-(ацетиламинометил)хинолин-6-илметил]-N-(1-аминоизохинолин-6-илметил)изоникотинамида



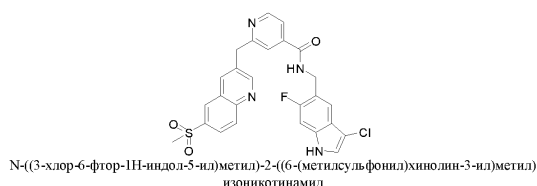
2-[2-(Ацетиламинометил)хинолин-6-илметил]-N-(1-аминоизохинолин-6-илметил)изоникотинамид (15 мг, 10.7%) был получен, как описано для 2-[2-(ацетиламинометил)хинолин-6-илметил]-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)изоникотинамида (пример 9), в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 491.2, найдено 490.9. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8.97 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24-8.20 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.78 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.13 (s, 3H).

Пример 11. Получение 2-[2-(ацетиламинометил)хинолин-6-илметил]-N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)изоникотинамида

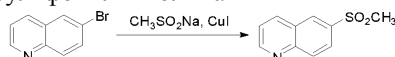


2-[2-(Ацетиламинометил)хинолин-6-илметил]-N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)изоникотинамид (10 мг, 7.46%) был получен, как описано для 2-[2-(ацетиламинометил)хинолин-6-илметил]-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)изоникотинамида (пример 9), в виде желтого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 469.2, найдено 469.2. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8.48 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

Пример 12. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)метил)изоникотинамида

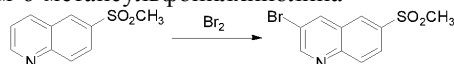


Стадия 1. Получение 6-метансульфонилхинолина



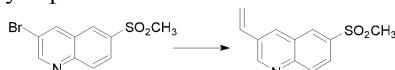
Смесь 6-бромхинолина (20.7 г, 0.1 моль, 1 экв.), метансульфината натрия (12.2 г, 0.12 моль, 1.2 экв.), иодида меди (1.9 г, 0.01 моль, 0.1 экв.), натриевой соли L-пролина (2.74 г, 0.02 моль, 0.2 экв.) в 200 мл DMSO нагревали до 110°C в атмосфере азота в течение 15 ч. Охлажденную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (EtOAc/PE = 1/2, объемное содержание) с получением 6-метансульфонилхинолина (13.5 г, 65%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение 3-бром-6-метансульфонилхинолина



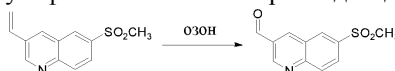
К смеси 6-метансульфонилхинолина (6.0 г, 29.0 ммоль, 1 экв.) и пиридина (4.7 мл, 58.0 ммоль, 2 экв.) в CCl₄ (250 мл) по каплям добавляли Br₂ (0.9 мл, 34.8 ммоль, 1.2 экв.). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Жидкость в колбе сливали с осадка и промывали насыщенным водным NaHCO₃ и водой. Темное твердое вещество на дне колбы разделяли между водным NaHCO₃ и дихлорметаном. Объединенные органические слои снова промывали водой и высушивали, после чего выпаривали досуха под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (EtOAc/PE = 1/10, объемное содержание) с получением 3-бром-6-метансульфонилхинолина (6.2 г, 75%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. Получение 6-метансульфонил-3-винилхинолина



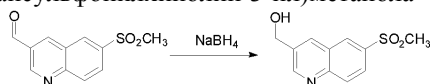
К раствору 3-бром-6-метансульфонилхинолина (2.9 г, 10.2 ммоль, 1 экв.) и пинаколового циклического сложного эфира винилбороновой кислоты (2.1 г, 12.2 ммоль, 1.2 экв.) в диоксане (50 мл) и воде (10 мл) добавляли Na₂CO₃ (3.24 г, 30.6 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (833 мг, 1.02 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1/10, объемное содержание) с получением 6-метансульфонил-3-винилхинолина в виде желтого твердого вещества (2.1 г, 88%).

Стадия 4. Получение 6-метансульфонилхинолин-3-карбальдегида



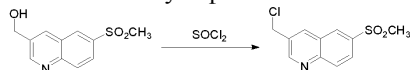
Трехгорлую круглодонную колбу заполняли 6-метансульфонил-3-винилхинолином (2.1 г, 9.0 ммоль, 1 экв.) и дихлорметаном (40 мл) и охлаждали до -78°C. Реакционную смесь барботировали озном, пока сохранялся синий цвет (30 мин). Реакционную смесь продували кислородом, пока синий цвет не исчез, и быстро охлаждали метилсульфидом (6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/PE = 1/8, объемное содержание) с получением 6-метансульфонилхинолин-3-карбальдегида (1.0 г, 47%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5. Получение (6-метансульфонилхинолин-3-ил)метанола



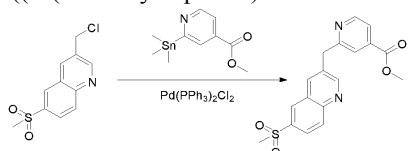
К раствору 6-метансульфонилхинолин-3-карбальдегида (1.0 г, 4.25 ммоль, 1 экв.) в сухом MeOH (20 мл) добавляли NaBH₄ (162 мг, 4.25 ммоль, 1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при этой же температуре в течение 10 мин. Реакцию останавливали добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1/2, объемное содержание) с получением (6-метансульфонилхинолин-3-ил)метанола в виде желтого твердого вещества (290 мг, 29%).

Стадия 6. Получение 3-хлорметил-6-метансульфонилхинолина



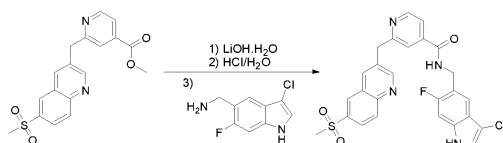
К (6-метансульфонилхинолин-3-ил)метанолу (290 мг, 1.22 ммоль, 1.0 экв.) добавляли SOCl_2 (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества затем удаляли при 40°C под вакуумом, и остаток растворяли в DCM. Смесь промывали насыщенным водным NaHCO_3 , высушивали и концентрировали с получением 3-хлорметил-6-метансульфонилхинолина (310 мг, 99%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 7. Получение метил-2-((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотината



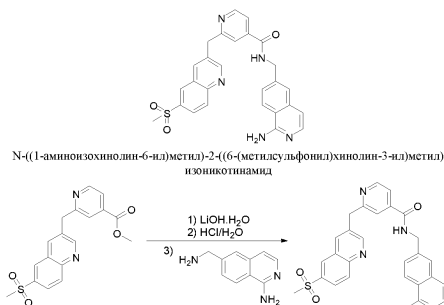
К раствору 3-хлорметил-6-метансульфонилхинолина (310 мг, 2.61 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли метил-2-(триметилстаннил)изоникотинат (864 мг, 2.87 ммоль, 1.1 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (183 мг, 0.26 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 100/1, объемное содержание) с получением метил-2-((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотината (290 мг, 67%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 8. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



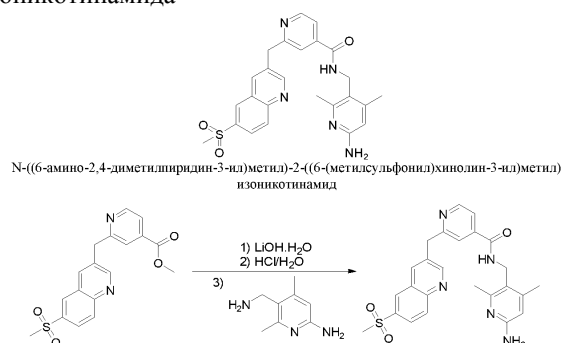
К раствору метил-2-((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотината (85 мг, 0.24 ммоль, 1.0 экв.) в THF (3 мл)/ H_2O (2 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (15 мг, 0.36 ммоль, 1.5 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч и подкисляли до pH 5 н. раствором HCl . Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток сразу использовали без дополнительной очистки. К раствору полученного выше сырого продукта и (3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина гидрохлорида (68 мг, 0.29 ммоль, 1.2 экв.) в DMF (5 мл) добавляли Na_2CO_3 (137 мг, 0.36 ммоль, 1.5 экв.) и Et_3N (97 мг, 0.96 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамида (53 мг, 43% за 2 стадии) в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z рассчитано 523.1, найдено 522.8. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ 11.90 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.37 (s, 3H).

Пример 13. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



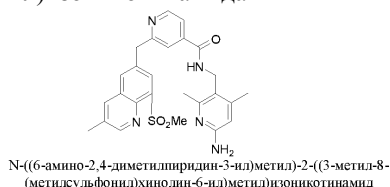
N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (56 мг, 46% за 2 стадии) был получен, как описано для N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамида (пример 12) в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z рассчитано 498.2, найдено 497.9. ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8.85 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.07 (s, 3H).

Пример 14. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамида

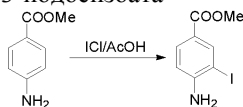


N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (35 мг, 32% за 2 стадии) был получен, как описано для N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамида (пример 12) в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 476.2, найдено 476.0. 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8.91 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

Пример 15. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

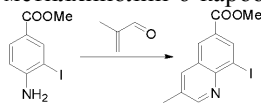


Стадия 1. Получение метил 4-амино-3-иодбензоата



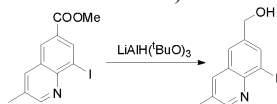
К раствору метил 4-аминобензоата (20 г, 0.132 моль, 1 экв.) в AcOH (500 мл) добавляли раствор ICl₁ (23.6 г, 0.146 моль, 1.1 экв.) в AcOH (500 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. AcOH выпаривали под пониженным давлением. Остаток разбавляли DCM и промывали насыщенным NaHCO₃. Водный слой экстрагировали DCM, и объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1/15, объемное содержание) с получением метил 4-амино-3-иодбензоата (27.4 г, 75%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 2. Получение метил 8-иод-3-метилхинолин-6-карбоксилата



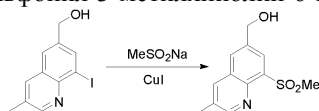
Смесь метил 4-амино-3-иодбензоата (26 г, 93.5 ммоль), 2-метилпропеналя (24.5 г, 0.28 моль, 3 экв.) и бн. HCl (95 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 24 ч, затем смесь охлаждали и доводили до pH ~5-6, используя NaHCO₃ (водн.). Смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над MgSO₄, фильтровали, затем концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc/PE = 1/20, объемное содержание) с получением метил 8-иод-3-метилхинолин-6-карбоксилата (10.2 г, 33%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. Получение (8-иод-3-метилхинолин-6-ил)метанола



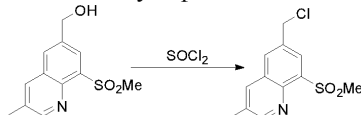
К раствору метил 8-иод-3-метилхинолин-6-карбоксилата (7.5 г, 22.9 ммоль, 1 экв.) добавляли LiAlH(t-BuO)₃ (14.6 г, 57.3 ммоль, 2.5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч, и затем реакцию останавливали добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 2/1, объемное содержание) с получением (8-иод-3-метилхинолин-6-ил)метанола (6.5 г, 95%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Получение (8-метансульфонил-3-метилхинолин-6-ил)метанола



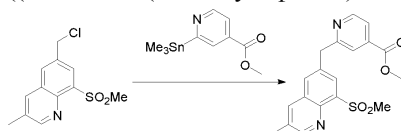
Смесь (8-иод-3-метилхинолин-6-ил)метанола (6.5 г, 21.7 ммоль, 1 экв.), метансульфината натрия (2.66 г, 26.1 ммоль, 1.2 экв.), иодида меди (412 мг, 2.17 ммоль, 0.1 экв.), натриевой соли L-пролина (594 мг, 4.34 ммоль, 0.2 экв.) в 100 мл DMSO нагревали до 110°C в атмосфере азота в течение 15 ч. Охлажденную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над MgSO₄, и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (EtOAc/PE = 1/2, объемное содержание) с получением (8-метансульфонил-3-метилхинолин-6-ил)метанола (3.3 г, 60%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5. Получение 6-хлорметил-8-метансульфонил-3-метилхинолина



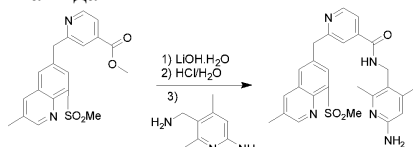
К (8-метансульфонил-3-метилхинолин-6-ил)метанолу (3.3 г, 13.1 ммоль, 1.0 экв.) добавляли SOCl₂ (50 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества затем удаляли под вакуумом, и остаток растворяли в DCM. Смесь промывали насыщенным водным NaHCO₃, высушивали и концентрировали с получением 6-хлорметил-8-метансульфонил-3-метилхинолина (3.4 г, 96%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6. Получение метил-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотината



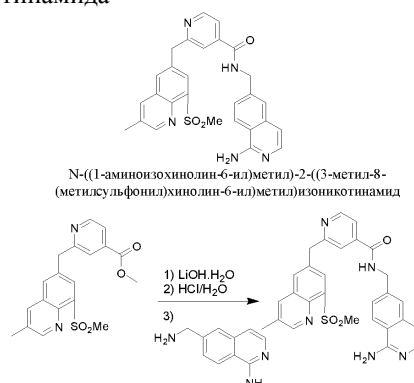
К раствору 6-хлорметил-8-метансульфонил-3-метилхинолина (3.0 г, 11.1 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (60 мл) добавляли метил-2-(триметилстаннил)изоникотинат (3.70 г, 12.3 ммоль, 1.1 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (779 мг, 1.11 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 100/1, объемное содержание) с получением метил-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотината (2.26 г, 55%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 7. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



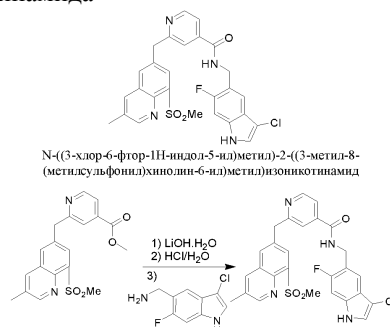
К раствору метил-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотината (120 мг, 0.32 ммоль, 1.0 экв.) в THF (3 мл)/H₂O (2 мл) добавляли LiOH·H₂O (26.88 мг, 0.64 ммоль, 2.0 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч и подкисляли до pH 5 1н. раствором HCl. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток сразу использовали без дополнительной очистки. К раствору полученного выше сырого продукта и 5-аминометил-4,6-диметилпиридин-2-иламина (96.64 мг, 0.64 ммоль, 2.0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли НОВТ (64.8 мг, 0.48 ммоль, 1.5 экв.), EDCI (104.45 мг, 0.54 ммоль, 1.7 экв.) и Et₃N (0.17 мл, 1.28 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и разбавляли водой. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (30 мг, 18% за 2 стадии) в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 490.2, найдено 490.0. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ: 8.93 (s, 1H), 8.67 (d, 2H), 8.27 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

Пример 16. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



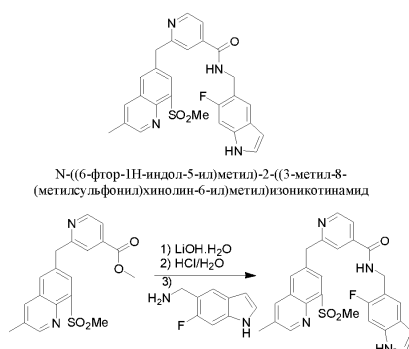
N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (60 мг, 35% за 2 стадии) был получен, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 15), в виде желтого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 512.2, найдено 512.0. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 8.85 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

Пример 17. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



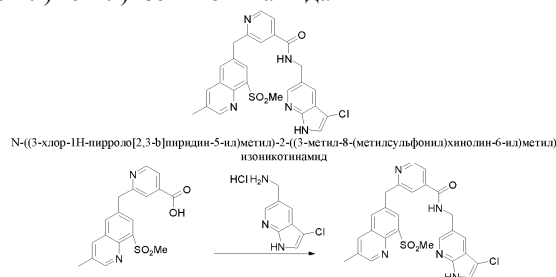
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (30 мг, 17% за 2 стадии) был получен, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 15), в виде желтого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 537.1, найдено 537.1. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 11.40 (s, 1H), 9.26 (t, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.28 (d, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

Пример 18. Получение N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



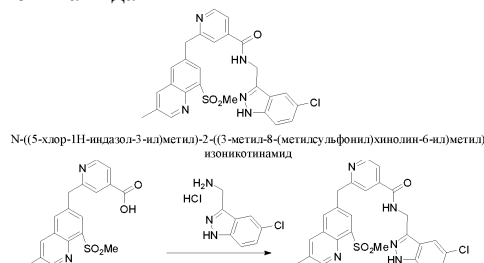
N-((6-Фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (40 мг, 28% за 2 стадии) был получен, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 15), в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 503.2, найдено 503.0. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 11.12 (s, 1H), 9.24 (t, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.28 (d, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

Пример 19. Получение N-((3-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



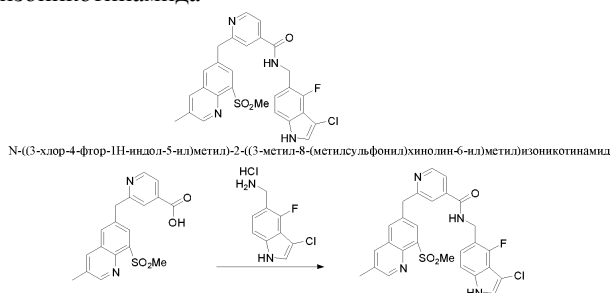
N-((3-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (55 мг, 38%) был получен, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 15), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 520.1, найдено 519.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 9.35 (t, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.26-8.32 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 4.59 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

Пример 20. Получение N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



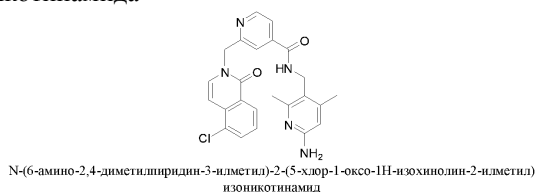
N-((5-Хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (30 мг, 21%) был получен, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 15), в виде желтого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 520.1, найдено 519.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 9.41 (t, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

Пример 21. Получение N-((3-хлор-4-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

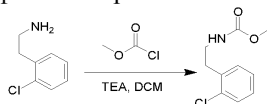


N-((3-Хлор-4-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (40 мг, 27%) был получен, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 15), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 537.1, найдено 536.7. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 11.60 (s, 1H), 9.26 (t, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 4.58 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

Пример 22. Получение N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)-2-(5-хлор-1-оксо-1Н-изохинолин-2-илметил)изоникотинамида

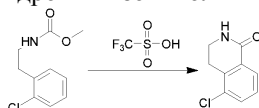


Стадия 1. Получение метил-2-хлорфенэтилкарбамата



К раствору 2-(2-хлорфенил)этиламина (10 г, 64 ммоль, 1.0 экв.) в DCM (150 мл) добавляли TEA (12.9 г, 128 ммоль, 2.0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C, и добавляли метилхлорформат (9.07 г, 96 ммоль, 1.5 экв.) в атмосфере азота. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 5/1, объемное содержание) с получением метил-2-хлорфенэтилкарбамата (9.0 г, 66%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2. Получение 5-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она



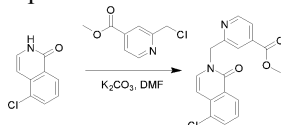
Трифторметанесульфоновую кислоту (170 мл, 2.2 моль, 50 экв.) добавляли к N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)-2-(5-хлор-1-оксо-1Н-изохинолин-2-илметил)изоникотинамиду (9.0 г, 44.2 ммоль, 1.0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч в атмосфере азота. Затем смесь выливали в ледяную воду с получением 5-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она (5.1 г, 67%) в виде желтого масла.

Стадия 3. Получение 5-хлор-2Н-изохинолин-1-она



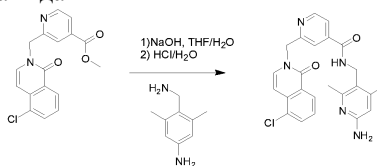
К раствору 5-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она (5.1 г, 28 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (150 мл) добавляли DDQ (22 г, 70 ммоль, 3.4 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 72 ч. Растворитель удаляли, и EtOAc добавляли, затем промывали 10% NaOH, органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 3/1, объемное содержание) с получением 5-хлор-2Н-изохинолин-1-она (1.3 г, 25%) в виде оранжевого масла.

Стадия 4. Получение метил-2-((5-хлор-1-оксоизохинолин-2(1Н)-ил)метил)изоникотината



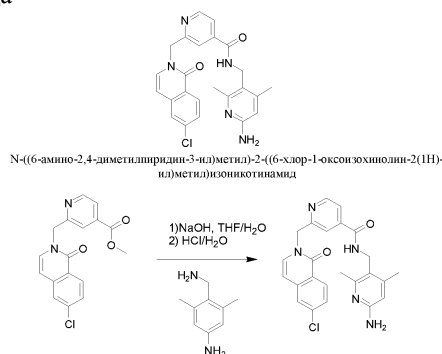
К раствору 5-хлор-2Н-изохинолин-1-она (470 мг, 2.6 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (723 мг, 5.2 ммоль, 2.0 экв.) и метил-2-(хлорметил)изоникотинат (722 мг, 3.9 ммоль, 1.5 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли, и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 3/1, объемное содержание) с получением метил-2-((5-хлор-1-оксоизохинолин-2(1Н)-ил)метил)изоникотината (710 мг, 83%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5. Получение N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)-2-(5-хлор-1-оксо-1Н-изохинолин-2-илметил)изоникотинамида



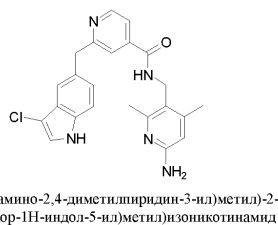
К раствору метил-2-((5-хлор-1-оксоизохинолин-2(1Н)-ил)метил)изоникотината (210 мг, 0.54 ммоль, 1.0 экв.) в THF (5 мл)/H₂O (5 мл) добавляли NaOH (43 мг, 1.08 ммоль, 2.0 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч и подкисляли до pH 5 н. раствором HCl. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток сразу использовали без дополнительной очистки. К раствору полученного выше сырого продукта и 4-аминометил-3,5-диметилфениламина (122 мг, 0.81 ммоль, 1.5 экв.) в DMF (8 мл) добавляли HATU (230 мг, 0.6 ммоль, 1.2 экв.) и Et₃N (0.3 мл, 1.62 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 10/1, объемное содержание) с получением N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)-2-(5-хлор-1-оксо-1Н-изохинолин-2-илметил)изоникотинамида (31 мг, 13% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 448.2, найдено 448.0. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8.71 (m, 1H), 8.56-8.57 (d, 1H), 8.16-8.18 (d, 1H), 7.88-7.90 (d, 1H), 7.74-7.76 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64-7.65 (d, 1H), 7.48-7.52 (t, 1H), 6.81-6.83 (d, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.80 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.33-4.34 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

Пример 23. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-хлор-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)метил)метил)изоникотинамида

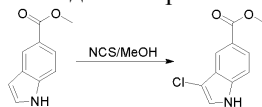


N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-хлор-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)метил)метил)изоникотинамид (45 мг, 33%) был получен, как описано для N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)-2-(5-хлор-1-оксо-1H-изохинолин-2-илметил)изоникотинамида (пример 22), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 448.2, найдено 447.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 8.71 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 3H), 7.54 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.74 (br, 2H), 4.35 (d, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

Пример 24. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)метил)изоникотинамида

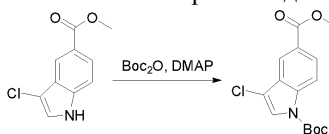


Стадия 1. Получение метил 3-хлор-1H-индол-5-карбоксилата



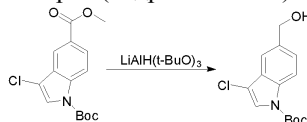
К раствору метил 1H-индол-5-карбоксилата (10.0 г, 57.1 ммоль, 1.0 экв.) в MeOH добавляли NCS (8.4 г, 62.8 ммоль, 1.1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. MeOH удаляли путем выпаривания, и остаток повторно растворяли в EtOAc. Смесь дважды промывали рассолом. Органический слой высушивали и концентрировали с получением метил 3-хлор-1H-индол-5-карбоксилата (количественно) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение 1-трет-бутил-5-метил-3-хлор-1H-индол-1,5-дикарбоксилата



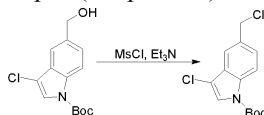
К раствору метил 3-хлор-1H-индол-5-карбоксилата (11.9 г, 57.1 ммоль, 1.0 экв.) в MeOH добавляли Boc_2O (18.7 г, 86.7 ммоль, 1.5 экв.) и DMAP (348 мг, 2.86 ммоль, 0.05 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1/10, объемное содержание) с получением 1-трет-бутил-5-метил-3-хлор-1H-индол-1,5-дикарбоксилата (13.4 г, 76%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 3. Получение трет-бутил-3-хлор-5-(гидроксиметил)-1H-индол-1-карбоксилата



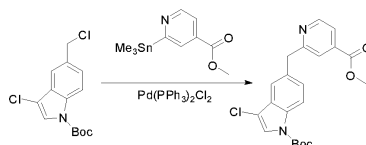
К раствору 1-трет-бутил-5-метил-3-хлор-1H-индол-1,5-дикарбоксилата (7.0 г, 22.6 ммоль, 1 экв.) в THF (100 мл) добавляли $LiAlH(t-BuO)_3$ (14.4 г, 56.6 ммоль, 2.5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч, и затем реакцию останавливали добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 2/1, объемное содержание) с получением трет-бутил-3-хлор-5-(гидроксиметил)-1H-индол-1-карбоксилата (4.3 г, 68%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4. Получение трет-бутил-3-хлор-5-(хлорметил)-1Н-индол-1-карбоксилата



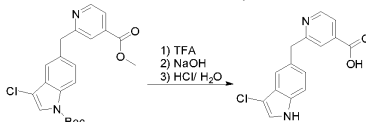
К раствору трет-бутил-3-хлор-5-(гидроксиметил)-1Н-индол-1-карбоксилата (1.5 г, 5.34 ммоль, 1 экв.) в сухом DCM (30 мл) добавляли Et₃N (1.5 мл, 10.68 ммоль, 2 экв.) и MsCl (0.62 мл, 8.01 ммоль, 1.5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, и затем реакцию останавливали добавлением воды. Смесь экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 20/1, объемное содержание) с получением трет-бутил-3-хлор-5-(хлорметил)-1Н-индол-1-карбоксилата (1.17 г, 73%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5. Получение трет-бутил-3-хлор-5-((4-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-1-карбоксилата



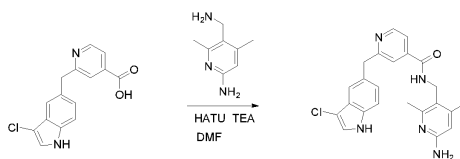
К раствору трет-бутил-3-хлор-5-(хлорметил)-1Н-индол-1-карбоксилата (1.1 г, 3.68 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли метил-2-(триметилстаннил)изоникотинат (1.22 г, 4.05 ммоль, 1.1 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (260 мг, 0.37 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 20/1, объемное содержание) с получением трет-бутил-3-хлор-5-((4-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-1-карбоксилата (690 мг, 47%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 6. Получение 2-(3-хлор-1Н-индол-5-илметил)изоникотиновой кислоты



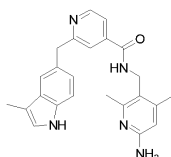
К раствору трет-бутил-3-хлор-5-((4-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-1-карбоксилата (690 мг, 1.72 ммоль, 1.0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли TFA (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем смесь концентрировали, и остаток повторно растворяли в DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой концентрировали. Остаток растворяли в THF/H₂O (5 мл, объемное содержание = 1:1). К смеси добавляли NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 ч, затем подкисляли до pH 5 HCl. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали и концентрировали с получением 2-(3-хлор-1Н-индол-5-илметил)изоникотиновой кислоты (220 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 7. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-1Н-индол-5-ил)метил)изоникотинамида

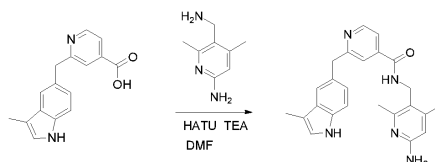


К раствору 2-(3-хлор-1Н-индол-5-илметил)изоникотиновой кислоты (100 мг, 0.35 ммоль, 1 экв.) и 4-аминометил-3,5-диметилфениламина (117 мг, 0.52 ммоль, 1.5 экв.) в DMF (5 мл) добавляли HATU (160 мг, 0.42 ммоль, 1.2 экв.) и Et₃N (140 мг, 1.40 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-1Н-индол-5-ил)метил)изоникотинамида (35 мг, 24%) в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 420.2, найдено 419.8. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8.54 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

Пример 25. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-1Н-индол-5-ил)метил)изоникотинамида

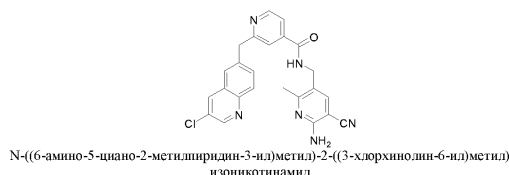


N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-1Н-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

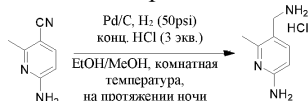


N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-1Н-индол-5-ил)метил)изоникотинамид (25 мг, 16%) получали, как описано в примере 24, стадия 7, в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 400.2, найдено 399.9. 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8.53 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.24 (d, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

Пример 26. Получение N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

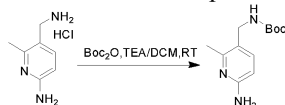


Стадия 1. Получение 5-аминометил-6-метилпиридин-2-иламина гидрохлорида



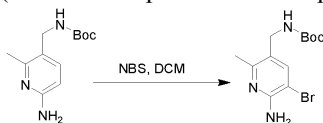
Смесь 6-амино-2-метилникотинонитрила (2 г, 15.0 ммоль, 1 экв.), Pd/C (10%, 500 мг) и концентрированной HCl (3 мл) в растворе EtOH/MeOH (10 мл/10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (50 psi) на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением сырого 5-аминометил-6-метилпиридин-2-иламина гидрохлорида (3.5 г) в виде желтого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 138, найдено 138.

Стадия 2. Получение трет-бутил-(6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метилкарбамата



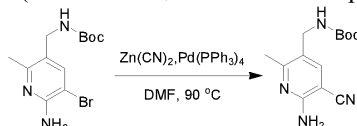
Смесь 5-аминометил-6-метилпиридин-2-иламина гидрохлорида (3.5 г, сырой) в DCM (50 мл) добавляли TEA (4.5 г, 45.0 ммоль, 3 экв.) с последующим добавлением Boc_2O (4.9 г, 22.5 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 20/1, объемное содержание) с получением трет-бутил-(6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метилкарбамата (3 г) в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 238, найдено 238.

Стадия 3. Получение трет-бутил-(6-амино-5-бром-2-метилпиридин-3-ил)метилкарбамата



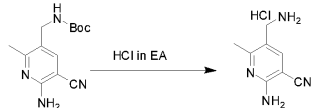
К раствору трет-бутил-(6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метилкарбамата (3 г, 13.7 ммоль, 1 экв.) в DCM (30 мл) добавляли NBS (2.5 г, 13.9 ммоль, 1.1 экв.). Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 10/1 до EtOAc, объемное содержание) с получением трет-бутил-(6-амино-5-бром-2-метилпиридин-3-ил)метилкарбамата (2 г, 50%) в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 316,318, найдено 316,318.

Стадия 4. Получение трет-бутил-(6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метилкарбамата



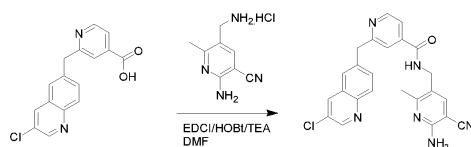
Смесь трет-бутил-(6-амино-5-бром-2-метилпиридин-3-ил)метилкарбамата (500 мг, 1.58 ммоль, 1 экв.), $Zn(CN)_2$ (185 мг, 1.58 ммоль, 1.0 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (182 мг, 0.16 ммоль, 0.1 экв.) в DMF (20 мл) нагревали до $95^\circ C$ и оставляли перемешиваться в течение 3 ч, затем ее охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 2/1, объемное содержание) с получением трет-бутил-(6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метилкарбамата (300 мг, 72%) в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 263, найдено 263.

Стадия 5. Получение 2-амино-5-аминометил-6-метилпиридин-3-ил)метилкарбамата гидрохлорида



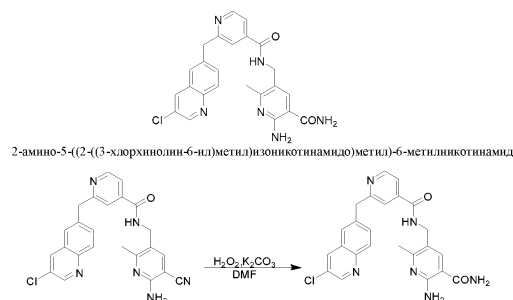
К смеси трет-бутил-(6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метилкарбамата (1.2 г, 4.6 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли 10 мл бн. HCl в EtOAc и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, и отфильтрованное твердое вещество промывали EtOAc с получением 2-амино-5-аминометил-6-метилпиридин-3-ил)метилкарбамата гидрохлорида (600 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 163, найдено 163.

Стадия 6. Получение N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



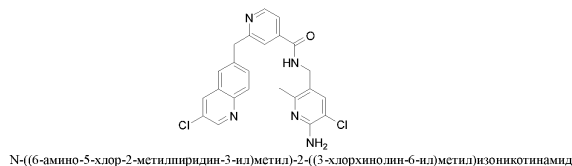
К раствору 2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты (80 мг, 0.27 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли 2-амино-5-аминометил-6-метилпиридин-3-ил)метилкарбамат гидрохлорид (54 мг, 0.27 ммоль, 1 экв.) с последующим добавлением EDCI (78 мг, 0.41 ммоль, 1.5 экв.), HOBT (55 мг, 0.41 ммоль, 1.5 экв.) и TEA (82 мг, 0.81 ммоль, 3.0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 45°C и оставляли перемешиваться на протяжении ночи. Добавляли воду, и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (60 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 443.1, найдено 442.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 9.04 (t, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.31 (d, 2H), 2.36 (s, 3H).

Пример 27. Получение 2-амино-5-((2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамидо)метил)-6-метилпиридинамида

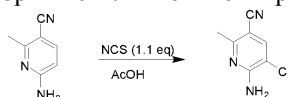


К раствору N-((6-амино-5-((2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамидо)метил)-6-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (80 мг, 0.18 ммоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли K_2CO_3 (50 мг, 0.36 ммоль, 2.0 экв.) с последующим добавлением 30% H_2O_2 (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C и оставляли перемешиваться в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-амино-5-((2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамидо)метил)-6-метилпиридинамида (45 мг, 54%) в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 461.1, найдено 461.1. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 8.91 (t, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.86 (s, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.13-7.21 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.32 (d, 2H), 2.31 (s, 3H).

Пример 28. Получение N-((6-амино-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



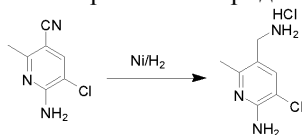
Стадия 1. Получение 6-амино-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)метилкарбамата



Смесь 6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метилкарбамата (500 мг, 3.76 ммоль, 1 экв.) и NCS (1 г, 7.52 ммоль, 2 экв.) в AcOH (10 мл) нагревали до 60°C и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь кон-

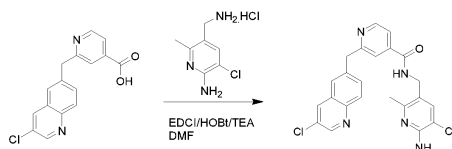
центрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 10/1 до EtOAc, объемное содержание) с получением 6-амино-5-хлор-2-метилникотинитрила (400 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 168, найдено 168.

Стадия 2. Получение 5-аминометил-3-хлор-6-метилпиридин-2-иламина гидрохлорида



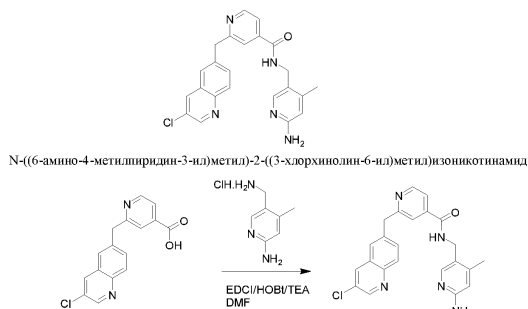
Смесь 6-амино-5-хлор-2-метилникотинитрила (400 мг, 2.4 ммоль, 1 экв.), никеля Ренея (400 мг) и концентрированной HCl (1 мл) в EtOH/MeOH (10 мл/10 мл) перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм.) при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением сырого 5-аминометил-3-хлор-6-метилпиридин-2-иламина гидрохлорида (1 г) в виде желтого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 172, найдено 172.

Стадия 3. Получение N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



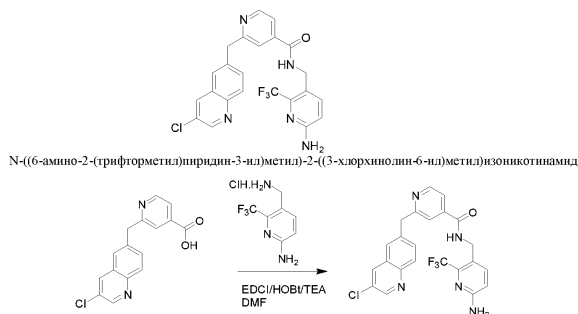
N-((6-Амино-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (15 мг, 12%) был получен, как описано для N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 26), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 452.1, найдено 451.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 9.03 (t, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 2.29 (s, 3H).

Пример 29. Получение N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



N-((6-Амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (25 мг, 22%) был получен, как описано для N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 26), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 418.1, найдено 417.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 300 МГц) δ 8.93 (t, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 2.14 (s, 3H).

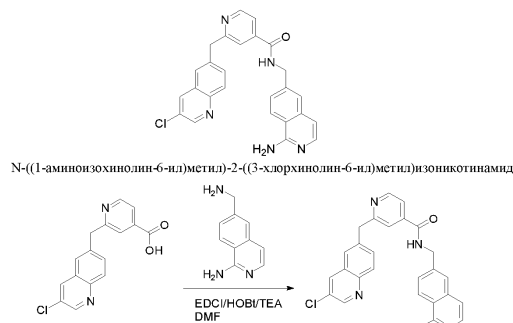
Пример 30. Получение N-((6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



N-((6-Амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (45 мг, 35%) был получен, как описано для N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 26), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 472.1, найдено 471.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 9.13 (t, 1H), 8.83 (d, 1H),

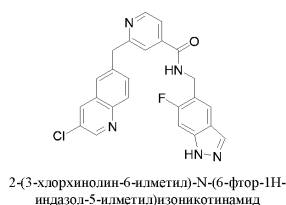
8.65 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.44 (d, 2H), 4.37 (s, 2H).

Пример 31. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

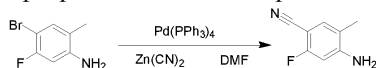


N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (65 мг, 45%) был получен, как описано для N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 26), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 454.1, найдено 453.9. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ 9.40 (t, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74-7.76 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.61 (d, 2H), 4.38 (s, 2H).

Пример 32. Получение 2-(3-хлорхинолин-6-илметил)-N-(6-фтор-1H-индазол-5-илметил)изоникотинамида

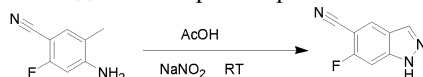


Стадия 1. Получение 4-амино-2-фтор-5-метилбензонитрила



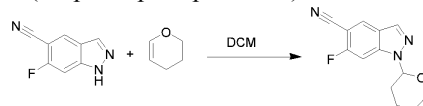
К раствору 4-бром-5-фтор-2-метилфениламина (20 г, 98.0 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (100 мл) добавляли $Zn(CN)_2$ (28.7 г, 245 ммоль, 2.5 экв.) с последующим добавлением $Pd(PPh_3)_4$ в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при $90^\circ C$ на протяжении ночи. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток растворяли в воде, экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 10/1, объемное содержание) с получением 4-амино-2-фтор-5-метилбензонитрила в виде желтого твердого вещества (13.68 г, 92%).

Стадия 2. Получение 6-фтор-1H-индазол-5-карбонитрила



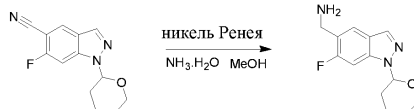
К раствору 4-амино-2-фтор-5-метилбензонитрила (13.68 г, 90.59 ммоль, 1.0 экв.) в AcOH (450 мл) добавляли $NaNO_2$ (7.5 г, 108.7 ммоль, 1.2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. После завершения к реакционной смеси добавляли водный NaOH (50%) до pH 7-8. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали под давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 15/1, объемное содержание) с получением 6-фтор-1H-индазол-5-карбонитрила в виде белого твердого вещества (5 г, 34%).

Стадия 3. Получение 6-фтор-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1H-индазол-5-карбонитрила



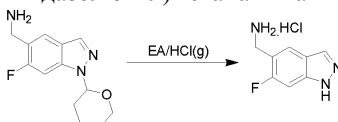
К раствору 6-фтор-1H-индазол-5-карбонитрила (5 г, 31.05 ммоль, 1.0 экв.) и 3,4-дигидро-2H-пирана (5.25 г, 62.1 ммоль, 2 экв.) в DCM (50 мл) добавляли PTSA (590 мг, 3.11 ммоль, 0.1 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, рассолом и высушивали над Na_2SO_4 . Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 15/1, объемное содержание) с получением 6-фтор-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1H-индазол-5-карбонитрила в виде коричневого твердого вещества (4.39 г, 57%).

Стадия 4. Получение (6-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)метанамина



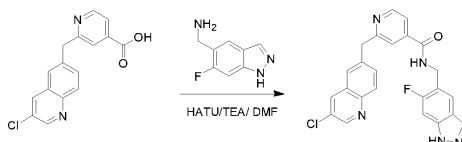
К раствору 6-фтор-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1Н-индазол-5-карбонитрила (4.39 г, 17.92 ммоль, 1.0 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли никель Реня (800 мг) в атмосфере H₂. Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 15/1, объемное содержание) с получением (6-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)метанамина (3.8 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5. Получение (6-фтор-1Н-индазол-5-ил)метанамина гидрохлорида



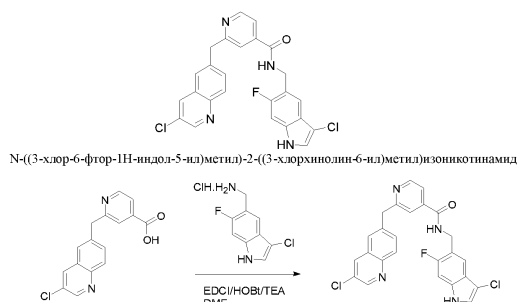
К раствору (6-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)метанамина (3.43 г, 15.26 ммоль, 1 экв.) в EtOAc добавляли EtOAc/HCl (10 М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением (6-фтор-1Н-индазол-5-ил)метанамина гидрохлорида (3.43 мг, сырой).

Стадия 6. Получение 2-(3-хлорхинолин-6-илметил)-N-(6-фтор-1Н-индазол-5-илметил)изоникотинамида



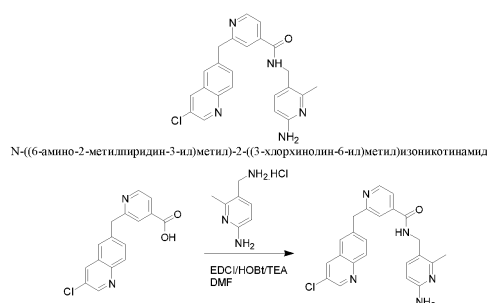
К раствору (6-фтор-1Н-индазол-5-ил)метанамина гидрохлорида (80 мг, 0.4 ммоль, 1.5 экв.) в DMF (10 мл) добавляли 2-(3-хлорхинолин-6-илметил)изоникотиновую кислоту (80 мг, 0.26 ммоль, 1 экв.), HATU (122 мг, 0.32 ммоль, 1.2 экв.) и TEA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем реакцию останавливали водой, экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорхинолин-6-илметил)-N-(6-фтор-1Н-индазол-5-илметил)изоникотинамида (30 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H⁺) m/z рассчитано 446.1, найдено 446.0. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 13.09 (s, 1H), 9.26-9.28 (t, 1H), 8.83-8.84 (d, 1H), 8.65-8.66 (d, 1H), 8.52-8.53 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97-7.99 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.67-7.68 (d, 1H), 7.32-7.35 (d, 1H), 4.56-4.57 (d, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

Пример 33. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



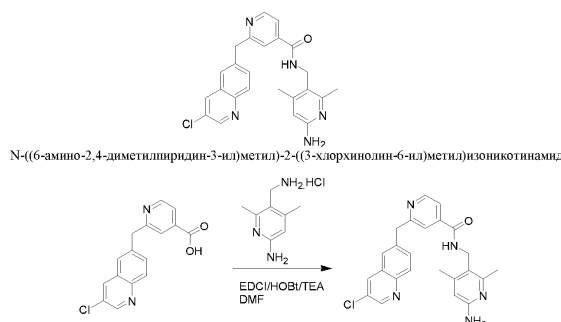
N-((3-Хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (50 мг, 33%) был получен, как описано для N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 26), в виде желтого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 479.1, найдено 478.9. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 11.42 (br, 1H), 9.25 (t, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.37 (s, 2H).

Пример 34. Получение N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



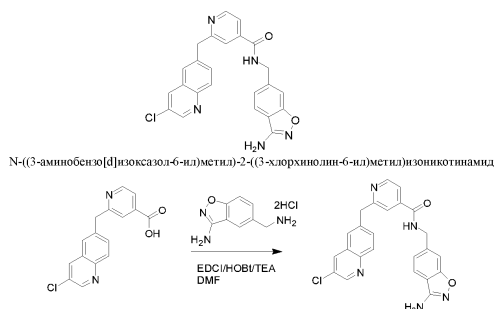
N-((6-Амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (60 мг, 45%) был получен, как описано для N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 26), в виде желтого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 418.1, найдено 417.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 9.00 (t, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73-7.76 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 2.28 (s, 3H).

Пример 35. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



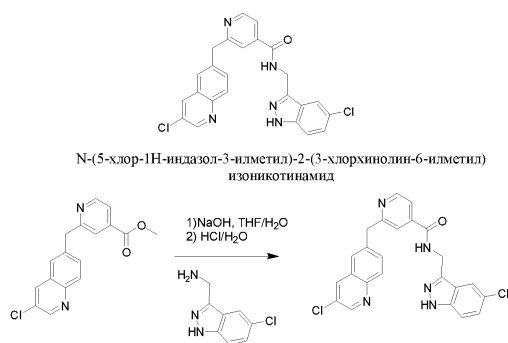
N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (40 мг, 29%) был получен, как описано для N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 26), в виде желтого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 432.2 найдено 432.0. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 8.83 (d, 1H), 8.64 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.33-4.35 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

Пример 36. Получение N-((3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



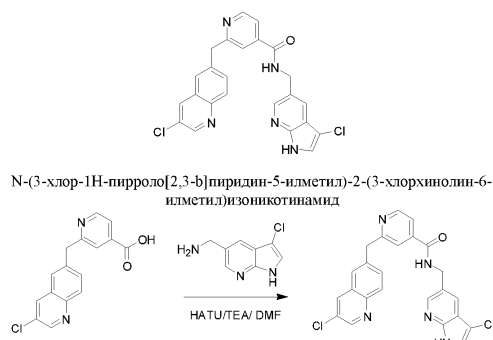
N-((3-Аминобензо[d]изоксазол-6-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (65 мг, 46%) был получен, как описано для N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 26), в виде желтого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 444.1 найдено 443.9. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 9.38 (t, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.60 (d, 2H), 4.38 (s, 2H).

Пример 37. Получение N-(5-хлор-1H-индазол-3-илметил)-2-(3-хлорхинолин-6-илметил)изоникотинамида



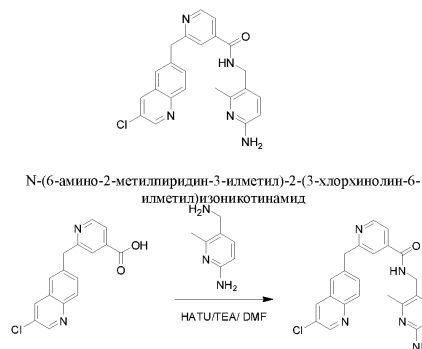
К раствору метил-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотината (1.9 г, 6.1 ммоль, 1.0 экв.) в THF (15 мл)/H₂O (15 мл) добавляли NaOH (360 мг, 9.11 ммоль, 1.5 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч и подкисляли до pH 5 н. раствором HCl с получением 0.8 г продукта. К раствору полученного выше сырого продукта (100 мг, 0.33 ммоль, 1.0 экв.) и (5-хлор-1H-индазол-3-ил)метиламина (120 мг, 0.66 ммоль, 2.0 экв.) в DMF (8 мл) добавляли HATU (152 мг, 0.4 ммоль, 1.2 экв.) и Et₃N (0.15 мл, 0.99 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 10/1, объемное содержание) с получением N-(5-хлор-1H-индазол-3-илметил)-2-(3-хлорхинолин-6-илметил)изоникотинамида (46 мг, 30% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 462.1, найдено 461.9. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 13.09 (s, 1H), 9.40 (m, 1H), 8.82-8.83 (d, 1H), 8.63-8.64 (d, 1H), 8.51-8.52 (d, 1H), 7.96-7.98 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52-7.54 (d, 1H), 7.32-7.34 (dd, 1H), 4.77-4.78 (d, 2H), 4.36 (s, 2H).

Пример 38. Получение N-(3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илметил)-2-(3-хлорхинолин-6-илметил)изоникотинамида



К раствору 2-(3-хлорхинолин-6-илметил)изоникотиновой кислоты (100 мг, 0.33 ммоль, 1.0 экв.) и (3-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метиламина (120 мг, 0.66 ммоль, 2.0 экв.) в DMF (8 мл) добавляли HATU (152 мг, 0.4 ммоль, 1.2 экв.) и Et₃N (0.15 мл, 0.99 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 10/1, объемное содержание) с получением N-(5-хлор-1H-индазол-3-илметил)-2-(3-хлорхинолин-6-илметил)изоникотинамида (13 мг, 8.5%) в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 462.1, найдено 461.9. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 11.96 (s, 1H), 9.33 (m, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.51-8.52 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.63-7.77 (m, 4H), 4.57-4.59 (d, 2H), 4.36 (s, 2H).

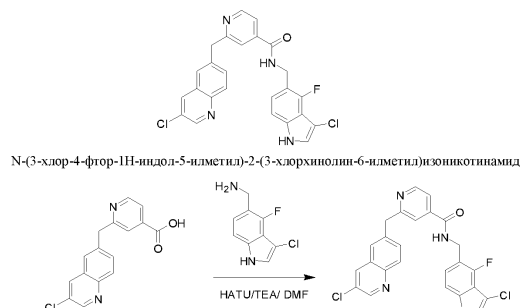
Пример 39. Получение N-(6-амино-2-метилпиридин-3-илметил)-2-(3-хлорхинолин-6-илметил)изоникотинамида



N-(6-Амино-2-метилпиридин-3-илметил)-2-(3-хлорхинолин-6-илметил)изоникотинамид (41 мг,

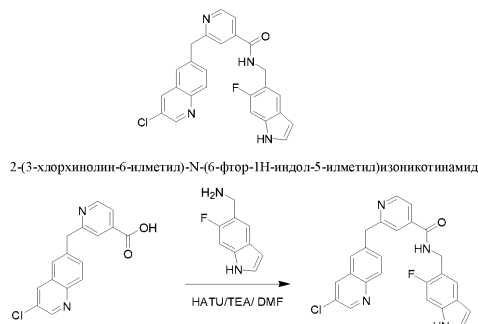
30%) был получен, как описано для N-(5-хлор-1H-индазол-3-илметил)-2-(3-хлорхинолин-6-илметил)изоникотинамида (пример 37), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 418.1, найдено 418.0. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 8.99 (m, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.62-8.63 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.96-7.99 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.61-7.63 (d, 1H), 6.21-6.23 (d, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.27 (d, 2H), 2.27 (s, 2H).

Пример 40. Получение N-(3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(3-хлорхинолин-6-илметил)изоникотинамида



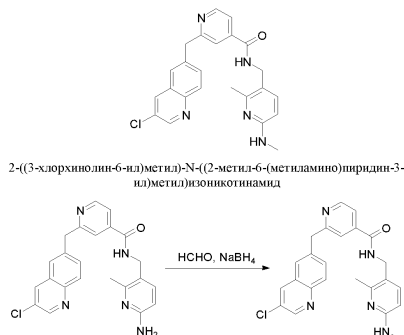
N-(3-Хлор-4-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(3-хлорхинолин-6-илметил)изоникотинамид (41 мг, 26%) был получен, как описано для N-(5-хлор-1H-индазол-3-илметил)-2-(3-хлорхинолин-6-илметил)изоникотинамида (пример 37), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 479.1, найдено 479.0. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 11.59 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72-7.74 (d, 1H), 7.63-7.64 (d, 1H), 7.50-7.51 (d, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 4.55-4.57 (d, 2H), 4.36 (s, 2H).

Пример 41. Получение 2-(3-хлорхинолин-6-илметил)-N-(6-фтор-1H-индол-5-илметил)изоникотинамида



2-(3-Хлорхинолин-6-илметил)-N-(6-фтор-1H-индол-5-илметил)изоникотинамид (71 мг, 48%) был получен, как описано для N-(5-хлор-1H-индазол-3-илметил)-2-(3-хлорхинолин-6-илметил)изоникотинамида (пример 37), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 445.1, найдено 445.0. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 11.11 (s, 1H), 9.21 (m, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.66-7.85 (m, 4H), 7.47 (d, 1H), 7.17-7.31 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.38 (d, 2H), 4.56 (d, 2H), 4.36 (s, 2H).

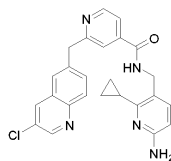
Пример 42. Получение 2-((3-хлорхинолин-6-илметил)-N-(2-метил-6-(метиламино)пиридин-3-илметил)изоникотинамида



К раствору метоксида натрия (33 мг, 0.6 ммоль, 5.0 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли параформальдегид (36 мг, 1.2 ммоль, 10.0 экв.) и N-(6-амино-2-метилпиридин-3-илметил)-2-(3-хлорхинолин-6-илметил)изоникотинамид (50 мг, 0.12 ммоль, 1.0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, пока TLC не показала, что исходный материал израсходован. Затем добавляли борогидрид натрия (14 мг, 0.36 ммоль, 3.0 экв.), и смесь перемешивали при 40°C в течение дополнительных 3 ч. Полученную в результате смесь концентрировали и растворяли в EtOAc. Органическую фазу промывали водой и рассолом, высушивали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препара-

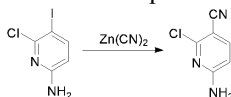
тивной ВЭЖХ с получением 2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)-N-((2-метил-6-(метиламино)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамида (13 мг, 25%). LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 432.2, найдено 431.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 8.98 (t, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 2.72 (d, 3H), 2.31(s, 3H).

Пример 43. Получение N-((6-амино-2-циклопропилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



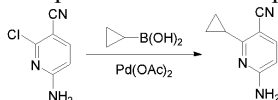
N-((6-амино-2-циклопропилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

Стадия 1. Получение 6-амино-2-хлорникотинитрила



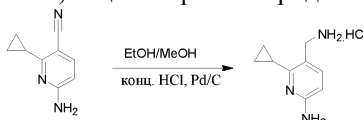
К раствору 6-хлор-5-иодпиридин-2-иламина (25.0 г, 98 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (200 мл) добавляли $Zn(CN)_2$ (5.7 г, 49 ммоль, 0.5 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (5.66 г, 4.9 ммоль, 0.05 экв.). Смесь перемешивали при 65°C на протяжении ночи в атмосфере N_2 , затем добавляли EtOAc и воду. Органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EA/PE = 1/1, объемное содержание) с получением 6-амино-2-хлорникотинитрила (12.2 г, 81%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение 6-амино-2-циклопропилникотинитрила



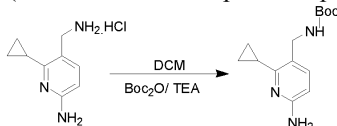
К смеси 6-амино-2-хлорникотинитрила (3.0 г, 19.6 ммоль, 1 экв.), циклопропилбороновой кислоты (2.2 г, 25.5 ммоль, 1.3 экв.), K_3PO_4 (12.4 г, 58.8 ммоль, 3 экв.), трициклогексилфосфина (550 мг, 1.96 ммоль, 0.1 экв.) в 200 мл толуола и 10 мл воды добавляли $Pd(OAc)_2$ (220 мг, 0.98 ммоль, 0.05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли путем выпаривания. Остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1/1, объемное содержание) с получением 6-амино-2-циклопропилникотинитрила (1.6 г, 51%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. Получение 5-(аминометил)-6-циклопропилпиридин-2-амина гидрохлорида



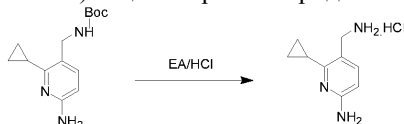
К раствору 6-амино-2-циклопропилникотинитрила (700 мг, 4.4 ммоль, 1 экв.) добавляли в MeOH (10 мл) и EtOH (10 мл) с последующим добавлением концентрированной HCl. Затем добавляли Pd/C в атмосфере N_2 и продолжали перемешивание при 40°C на протяжении ночи. После фильтрования и промывания MeOH, органическую фазу концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта (500 мг, 69%), который сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. Получение трет-бутил-(6-амино-2-циклопропилпиридин-3-ил)метилкарбамата



К раствору 5-аминометил-6-циклопропилпиридин-2-иламина (500 мг, 3.06 ммоль, 1 экв.) и Boc_2O (920 мг, 3.68 ммоль, 1.2 экв.) в DCM добавляли TEA (1 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч, затем смесь промывали водой и экстрагировали EtOAc. После концентрирования под пониженным давлением, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1/2, объемное содержание) с получением целевого соединения (300 мг, 37%).

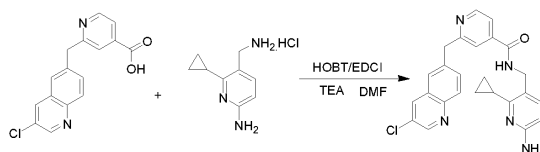
Стадия 5. Получение 5-(аминометил)-6-циклопропилпиридин-2-амина гидрохлорида



К раствору трет-бутил-(6-амино-2-циклопропилпиридин-3-ил)метилкарбамата в EtOAc добавляли

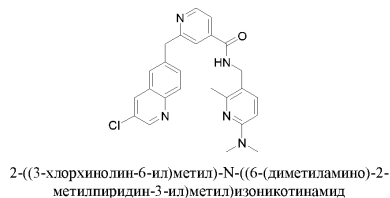
EtOAc/HCl с перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч. После фильтрования и промывания EtOAc продукт (120 мг, 53%) получали в виде белого твердого вещества, который использовали без очистки.

Стадия 6. Получение N-((6-амино-2-циклопропилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

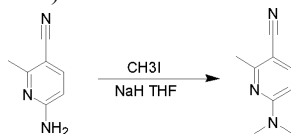


К раствору 5-аминометил-6-циклопропилпиридин-2-иламина (46 мг, 0.2 ммоль, 1.5 экв.) в DMF (10 мл) добавляли 2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотиновую кислоту (40 мг, 0.13 ммоль, 1 экв.), HOBT (22 мг, 0.16 ммоль, 1.2 экв.) и EDCI (30 мг, 0.16 ммоль, 1.2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, затем реакцию останавливали водой, экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((6-амино-2-циклопропилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (7.7 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 444.2, найдено 444.1. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 9.00 (t, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.15 (d, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.36 (s, 2H), 0.83 (s, 2H), 0.71-0.74 (m, 2H).

Пример 44. Получение 2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)-N-((6-(диметиламино)-2-метилпиридин-3-ил)метил)изоникотинамида

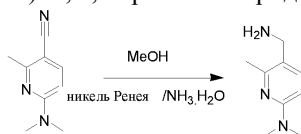


Стадия 1. Получение 6-(диметиламино)-2-метилникотинитрила



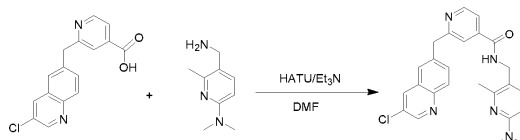
К раствору 6-амино-2-метилникотинитрила (2 г, 15 ммоль, 1.0 экв.) и CH_3I (21 мг, 150 ммоль, 10 экв.) в THF (10 мл) добавляли NaH (1.8 мг, 75 ммоль, 5.0 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию останавливали водой, смесь экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали под вакуумом с получением соединения (2.2 г, 91%), которое дополнительно не очищали перед следующей стадией.

Стадия 2. Получение 5-(аминометил)-N,N,6-триметилпиридин-2-амина



К раствору 6-диметиламино-2-метилникотинитрила (200 мг, 1.19 ммоль, 1.0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли никель Ренея (400 мг) в атмосфере H_2 . Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением продукта (180 мг, 91%), который сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

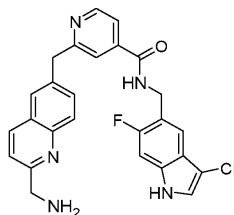
Стадия 3. Получение 2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)-N-((6-(диметиламино)-2-метилпиридин-3-ил)метил)изоникотинамида



К раствору 2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты (326 мг, 1.09 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли 5-(аминометил)-6-метилпиридин-2-ил)-диметиламин (180 мг, 1.09 ммоль, 1 экв.), HATU (497 мг, 1.3 ммоль, 1.2 экв.) и Et_3N (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем реакцию останавливали водой, экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)-N-((6-(диметиламино)-2-метилпиридин-3-ил)метил)изоникотинамида (130 мг, 30%) в виде серого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 446.2, найдено

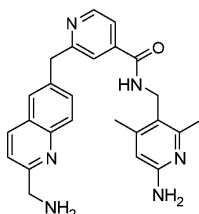
445.8. ^1H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ 9.00-9.02 (m, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.61-7.62 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 6.40-6.41 (m, 1H), 4.31 (d, 4H), 2.96 (s, 6H), 2.35 (s, 3H).

Пример 45. Получение 2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



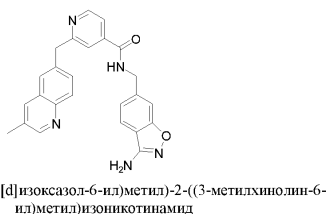
2-((2-(Аминометил)хинолин-6-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид (60 мг, 79%) получали, как описано для примера 146. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z рассчитано 474.1, найдено 474.1. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 11.53 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.60 (br, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.02-8.00 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.40 (q, 2H).

Пример 46. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

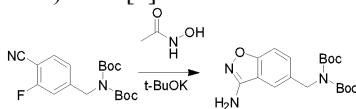


N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (35 мг, 53%) получали, как описано для примера 146. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z рассчитано 427.2, найдено 427.2. ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8.99 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

Пример 47. Получение N-((3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

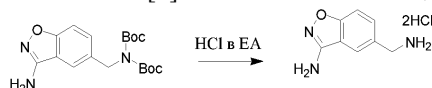


Стадия 1. Получение 5-(аминометил)бензо[d]изоксазол-3-амина ди(трет-бутилкарбамат)



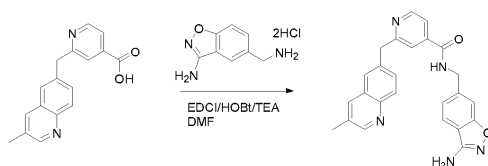
К смеси N-гидроксиацетамида (964 мг, 12.86 ммоль, 1.5 экв.) в DMF (40 мл) добавляли t-BuOK (1.4 г, 12.86 ммоль, 1.5 экв.). После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре добавляли 4-(аминометил)-2-фторбензонитрил ди(трет-бутилкарбамат) (3 г, 8.57 ммоль, 1.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 4/1 до 3/1, объемное содержание) с получением 5-(аминометил)бензо[d]изоксазол-3-амина ди(трет-бутилкарбамат) (2 г, 64%) в виде белого твердого вещества. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z рассчитано 364, найдено 364.

Стадия 2. Получение 5-аминометилбензо[d]изоксазол-3-иламина дигидрохлорида



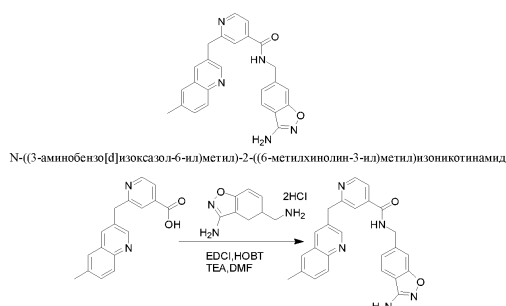
К смеси 5-(аминометил)бензо[d]изоксазол-3-амина ди(трет-бутилкарбамат) (2 г, 5.51 ммоль, 1.0 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли 3 н. HCl в EtOAc (5 мл). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре, реакционную смесь фильтровали и отфильтрованное твердое вещество промывали Et_2O с получением сырого 5-аминометилбензо[d]изоксазол-3-иламина дигидрохлорида (1.5 г) в виде белого твердого вещества. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z рассчитано 164, найдено 164.

Стадия 3. Получение N-((3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



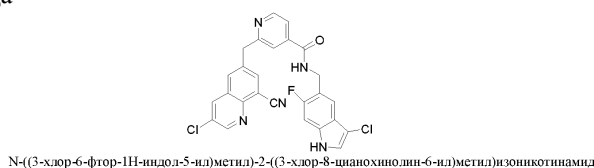
К раствору 2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты (150 мг, сырая) в DMF (15 мл) добавляли 5-аминометилбензо[d]изоксазол-3-иламин дигидрохлорид (80 мг, 0.34 ммоль, 1.0 экв.) с последующим добавлением EDCI (98 мг, 0.51 ммоль, 1.5 экв.), HOBT (69 мг, 0.51 ммоль, 1.5 экв.) и TEA (103 мг, 1.02 ммоль, 3.0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 45°C и оставляли перемешиваться на протяжении ночи. Добавляли воду, и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (30 мг, 21%) в виде желтого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 424.2, найдено 424.0. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 9.37 (t, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.74-7.78 (m, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.58 (d, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

Пример 48. Получение N-((3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида

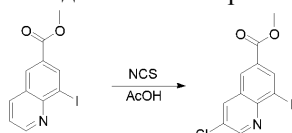


N-((3-Аминобензо[d]изоксазол-6-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (30 мг, 21%) был получен, как описано для N-((3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 47), в виде желтого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 424.2, найдено 423.9. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 9.40 (t, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68 (t, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.60 (d, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).

Пример 49. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

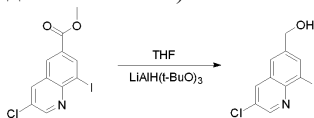


Стадия 1. Получение метил 3-хлор-8-иодхинолин-6-карбоксилата



К раствору метил 8-иодхинолин-6-карбоксилата (30 г, 96 ммоль, 1.0 экв.) в AcOH (1.0 л) добавляли NCS (38 г, 293 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 100°C на протяжении ночи, концентрировали под вакуумом, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/DCM = 1/1, объемное содержание) с получением метил 3-хлор-8-иодхинолин-6-карбоксилата (15 г, 49%) в виде желтого твердого вещества.

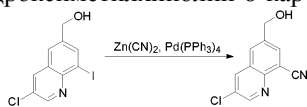
Стадия 2. Получение (3-хлор-8-иодхинолин-6-ил)метанола



К раствору метил 3-хлор-8-иодхинолин-6-карбоксилата (12 г, 34.5 ммоль, 1.0 экв.) в сухом THF (200 мл) осторожно добавляли литий три-трет-бутоксиалюминий гидрид (22 г, 70 ммоль, 3.4 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч в защитной атмосфере N₂, затем добавляли EtOAc и воду. Органиче-

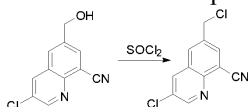
ский слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/DCM = 1/1, объемное содержание) с получением (3-хлор-8-иодхиолин-6-ил)метанола (7.6 г, 69%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. Получение 3-хлор-6-гидроксиметилхиолин-8-карбонитрила



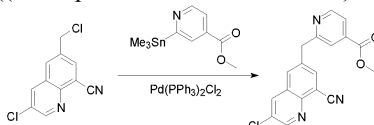
К раствору (3-хлор-8-иодхиолин-6-ил)метанола (7.6 г, 23.8 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (100 мл) осторожно добавляли $Zn(CN)_2$ (2.79 г, 23.8 ммоль, 1.0 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (2.75 г, 2.38 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 50°C на протяжении ночи в защитной атмосфере N_2 , затем добавляли EtOAc и воду. Органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/DCM = 1/2, объемное содержание) с получением 3-хлор-6-гидроксиметилхиолин-8-карбонитрила (5.0 г, 96%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Получение 3-хлор-6-хлорметилхиолин-8-карбонитрила



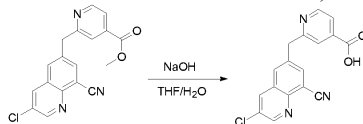
Смесь 3-хлор-6-гидроксиметилхиолин-8-карбонитрила (2.9 г, 13.3 ммоль, 1.0 экв.) в $SOCl_2$ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Остаток растворяли в DCM и обрабатывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ с получением 3-хлор-6-хлорметилхиолин-8-карбонитрила (2.2 г, 70%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5. Получение метил-2-((3-хлор-8-цианохиолин-6-ил)метил)изоникотината



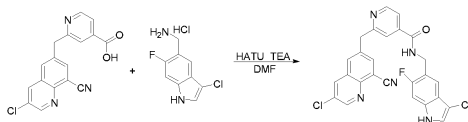
К раствору 3-хлор-6-хлорметилхиолин-8-карбонитрила (2.0 г, 8.47 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (40 мл) добавляли метил-2-(триметилстаннил)изоникотинат (2.8 г, 9.32 ммоль, 1.1 экв.) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (597 мг, 0.85 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 100/1, объемное содержание) с получением метил-2-((3-хлор-8-цианохиолин-6-ил)метил)изоникотината (1.4 г, 49%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6. Получение 2-(3-хлор-8-цианохиолин-6-илметил)изоникотиновой кислоты



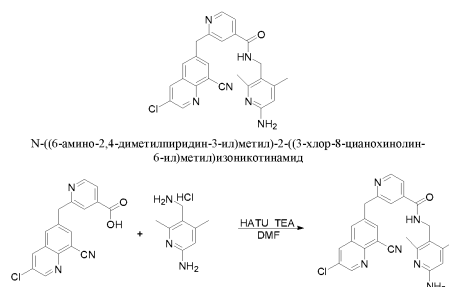
К раствору метил-2-((3-хлор-8-цианохиолин-6-ил)метил)изоникотината (1.4 г, 4.2 ммоль, 1.0 экв.) в THF (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли NaOH (200 мг, 5 ммоль, 1.2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем подкисляли 1н. HCl до pH 6 и экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали с получением 2-(3-хлор-8-цианохиолин-6-илметил)изоникотиновой кислоты (1.1 г, 37%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 7. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохиолин-6-ил)метил)изоникотинамида



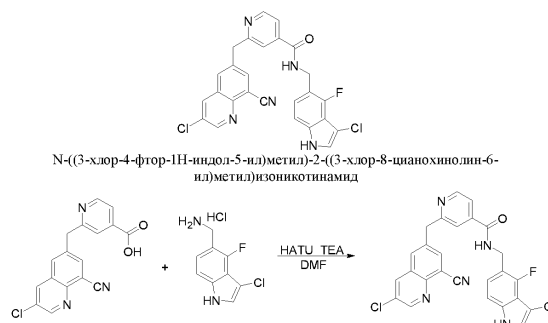
К раствору 2-(3-хлорхиолин-6-илметил)изоникотиновой кислоты (120 мг, 0.37 ммоль, 1.0 экв.) и (3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина гидрохлорида (200 мг, 0.73 ммоль, 2.0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли HATU (170 мг, 4.4 ммоль, 1.2 экв.) и Et_3N (1.0 мл, 7.1 ммоль, 19 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, затем добавляли EtOAc и воду. Органический слой концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохиолин-6-ил)метил)изоникотинамида (170 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 504.1, найдено 503.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 11.39 (s, 1H), 9.24 (m, 1H), 9.03-9.04 (d, 1H), 8.71-8.72 (d, 1H), 8.64-8.66 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66-7.68 (d, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.21-7.24 (d, 1H), 4.59-4.60 (d, 2H), 4.43 (s, 2H).

Пример 50. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



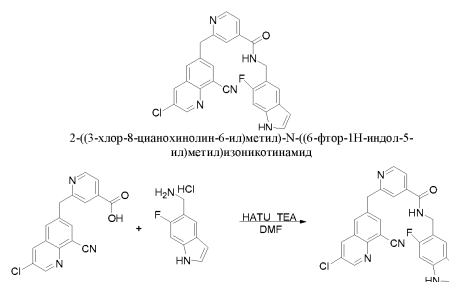
N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (130 мг, 77%) был получен, как описано для N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 49), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 456.2, найдено 456.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 9.03-9.04 (d, 1H), 8.72-8.73 (d, 1H), 8.59-8.66 (m, 3H), 8.38-8.39 (d, 1H), 8.18-8.19 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60-7.62 (dd, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.34-4.35 (d, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

Пример 51. Получение N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



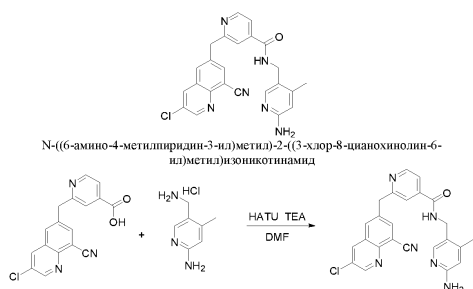
N-((3-Хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (80 мг, 43%) был получен, как описано для N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 49), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 504.1, найдено 503.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 11.58 (s, 1H), 9.22 (m, 1H), 9.03-9.04 (d, 1H), 8.71-8.72 (d, 1H), 8.63-8.65 (d, 1H), 8.39-8.40 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.50-7.51 (d, 2H), 7.14-7.21 (m, 2H), 4.57-4.59 (d, 2H), 4.42 (s, 1H).

Пример 52. Получение 2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)-N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



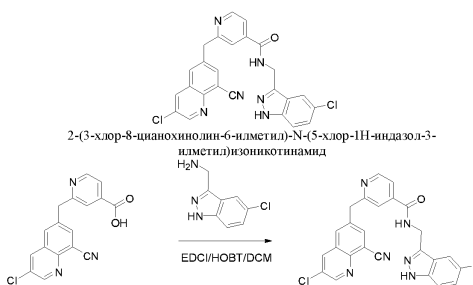
N-((3-Хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (80 мг, 46%) был получен, как описано для N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 49), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 469.7, найдено 469.7. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 11.09 (s, 1H), 9.19 (m, 1H), 9.03-9.04 (d, 1H), 8.72-8.73 (d, 1H), 8.64-8.65 (d, 1H), 8.39-8.40 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.49-7.50 (d, 2H), 7.31-7.32 (t, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.56-4.58 (d, 2H), 4.42 (s, 1H).

Пример 53. Получение N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



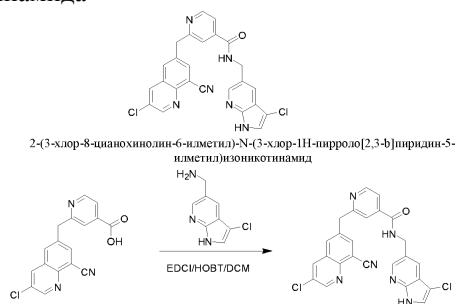
N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (120 мг, 73%) был получен, как описано для N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 49), в виде желтого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 443.1, найдено 443.0. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 9.03-9.04 (d, 1H), 8.92-8.93 (t, 1H), 8.72-8.73 (d, 1H), 8.61-8.63 (m, 3H), 8.39-8.40 (d, 1H), 8.18-8.19 (d, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.61-7.63 (dd, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.29-4.32 (d, 2H), 2.15 (s, 3H).

Пример 54. Получение 2-(3-хлор-8-цианохинолин-6-илметил)-N-(5-хлор-1H-индазол-3-илметил)изоникотинамида



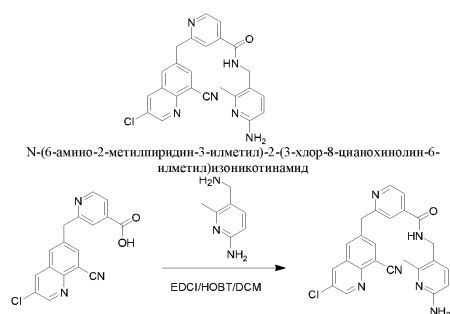
К раствору 2-(3-хлор-8-цианохинолин-6-илметил)изоникотиновой кислоты (100 мг, 0.31 ммоль, 1.0 экв.) в DCM (8 мл) добавляли HOBT (53 мг, 0.39 ммоль, 1.3 экв.), EDCI (86 мг, 0.45 ммоль, 1.5 экв.), Et_3N (0.13 мл, 0.9 ммоль, 3.0 экв.) и (5-хлор-1H-индазол-3-ил)метиламин (67 мг, 0.37 ммоль, 1.2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 10/1, объемное содержание) с получением 2-(3-хлор-8-цианохинолин-6-илметил)-N-(5-хлор-1H-индазол-3-илметил)изоникотинамида (50 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 487.1, найдено 486.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 13.07 (s, 1H), 9.36 (m, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.31-7.34 (d, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.42 (s, 2H).

Пример 55. Получение 2-(3-хлор-8-цианохинолин-6-илметил)-N-(3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илметил)изоникотинамида



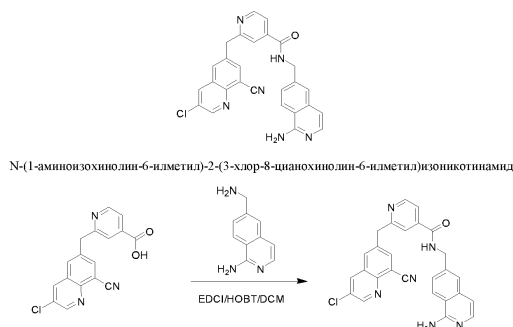
2-(3-Хлор-8-цианохинолин-6-илметил)-N-(3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илметил)изоникотинамид (90 мг, 66%) был получен, как описано для 2-(3-хлор-8-цианохинолин-6-илметил)-N-(5-хлор-1H-индазол-3-илметил)изоникотинамида (пример 54), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 487.1, найдено 486.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 11.95 (s, 1H), 9.34 (m, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.65-7.67 (m, 2H), 4.59-4.61 (d, 2H), 4.42 (s, 2H).

Пример 56. Получение N-(6-амино-2-метилпиридин-3-илметил)-2-(3-хлор-8-цианохинолин-6-илметил)изоникотинамида



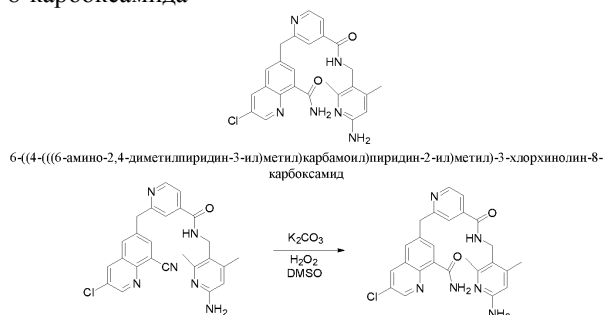
N-(6-Амино-2-метилпиридин-3-илметил)-2-(3-хлор-8-цианохинолин-6-илметил)изоникотинамид (50 мг, 38%) был получен, как описано для 2-(3-хлор-8-цианохинолин-6-илметил)-N-(5-хлор-1H-индазол-3-илметил)изоникотинамида (пример 54), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 441.9, найдено 441.9. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 9.04 (m, 2H), 8.72 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.30 (d, 2H).

Пример 57. Получение N-(1-аминоизохинолин-6-илметил)-2-(3-хлор-8-цианохинолин-6-илметил)изоникотинамида



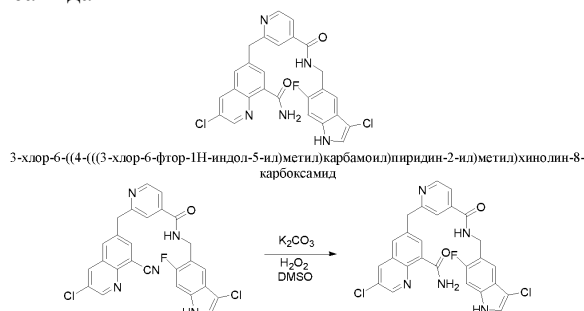
N-(1-Аминоизохинолин-6-илметил)-2-(3-хлор-8-цианохинолин-6-илметил)изоникотинамид (100 мг, 73%) был получен, как описано для 2-(3-хлор-8-цианохинолин-6-илметил)-N-(5-хлор-1H-индазол-3-илметил)изоникотинамида (пример 54), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 479.1, найдено 479.0. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 9.39 (m, 2H), 9.04 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.15 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75-7.76 (d, 1H), 7.69-7.70 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39-7.41 (d, 1H), 6.84-6.85 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.44 (s, 2H).

Пример 58. Получение 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамида



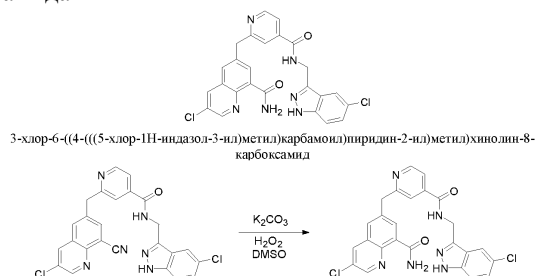
К раствору N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида гидрохлорида (100 мг, 0.22 ммоль, 1.0 экв.) и K_2CO_3 (215 мг, 1.56 ммоль, 7.3 экв.) в DMSO (10 мл) добавляли H_2O_2 (1 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч, затем добавляли EtOAc и воду. Органический слой концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамида (71 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 475.2, найдено 474.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 9.62 (d, 1H), 8.96-8.98 (d, 1H), 8.59-8.70 (m, 3H), 8.43-8.48 (d, 1H), 8.03-8.04 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60-7.62 (dd, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.33-4.35 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

Пример 59. Получение 3-хлор-6-((4-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид



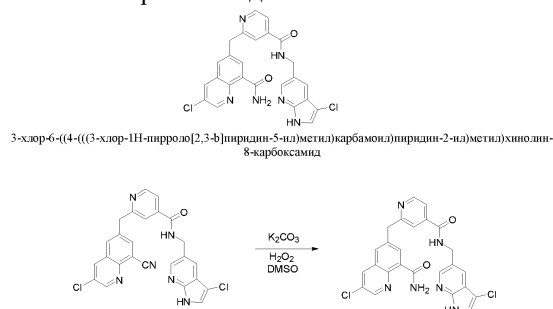
3-Хлор-6-((4-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид (30 мг, 58%) был получен, как описано для 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид (пример 58), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 522.1, найдено 521.9. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 11.39 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.24-9.26 (t, 1H), 8.97-8.98 (d, 1H), 8.64-8.70 (dd, 2H), 8.44-8.45 (d, 1H), 8.04-8.05 (d, 1H), 7.95-7.96 (d, 1H), 7.66-7.68 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.20-7.24 (d, 1H), 4.57-4.59 (d, 2H), 4.42 (s, 2H).

Пример 60. Получение 3-хлор-6-((4-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид



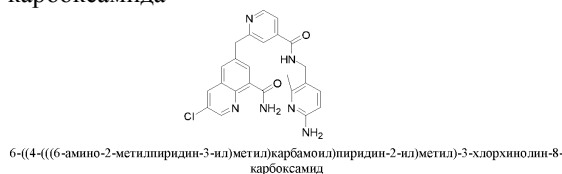
3-Хлор-6-((4-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид (20 мг, 66%) был получен, как описано для 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид (пример 58), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 505.1, найдено 504.9. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 13.09 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.40-9.41 (t, 1H), 8.97-8.98 (d, 1H), 8.64-8.70 (dd, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.84-8.02 (m, 3H), 7.64-7.65 (d, 1H), 7.51-7.54 (d, 1H), 7.31-7.32 (m, 1H), 4.77-4.79 (d, 2H), 4.41 (s, 2H).

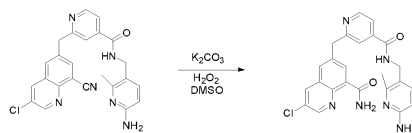
Пример 61. Получение 3-хлор-6-((4-(((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид



3-Хлор-6-((4-(((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид (30 мг, 37%) был получен, как описано для 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид (пример 58), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 505.1, найдено 505.0. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 9.63 (s, 1H), 9.34-9.35 (t, 1H), 8.96-8.97 (d, 1H), 8.69-8.70 (d, 1H), 8.64-8.66 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65-7.67 (d, 2H), 4.58-4.60 (d, 2H), 4.42 (s, 2H).

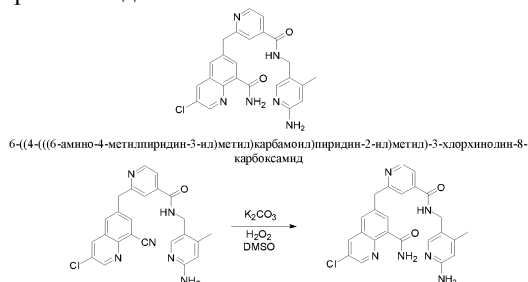
Пример 62. Получение 6-((4-(((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид





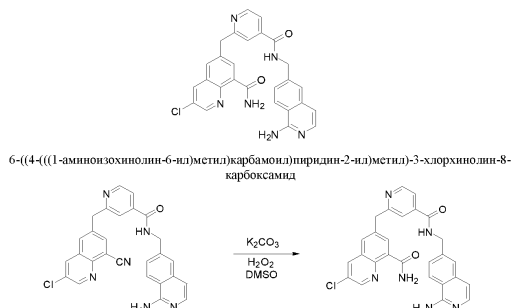
6-((4-(((6-Амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид (28 мг, 44%) был получен, как описано для 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид (пример 58), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 461.1, найдено 461.1. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 9.63 (s, 1H), 8.97-9.00 (m, 2H), 8.70-8.71 (d, 1H), 8.62-8.64 (d, 1H), 8.44-8.46 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63-7.65 (dd, 1H), 7.23-7.25 (d, 1H), 6.22-6.25 (dd, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.28-4.30 (d, 2H), 2.28 (s, 3H).

Пример 63. Получение 6-((4-(((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид



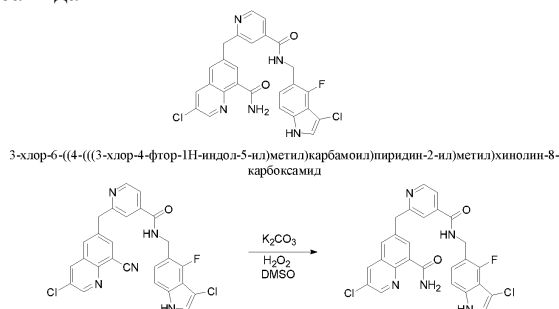
6-((4-(((6-Амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид (70 мг, 69%) был получен, как описано для 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид (пример 58), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 461.1, найдено 461.1. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 9.63 (s, 1H), 8.92-9.00 (m, 2H), 8.70-8.71 (d, 1H), 8.62-8.64 (d, 1H), 8.43-8.45 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78-7.80 (dd, 1H), 7.61-7.63 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.29-4.31 (d, 2H), 2.15 (s, 3H).

Пример 64. Получение 6-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид



6-((4-(((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид (25 мг, 16%) был получен, как описано для 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид (пример 58), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 497.1, найдено 497.0. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 9.63 (s, 1H), 9.37-9.39 (t, 1H), 8.97-8.98 (m, 2H), 8.70-8.71 (d, 1H), 8.67-8.68 (d, 1H), 8.45-8.46 (d, 1H), 8.13-8.15 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75-7.76 (d, 1H), 7.69-7.70 (dd, 1H), 7.54-7.56 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39-7.40 (d, 1H), 6.84-6.86 (d, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.60-4.62 (d, 2H), 4.40 (s, 2H).

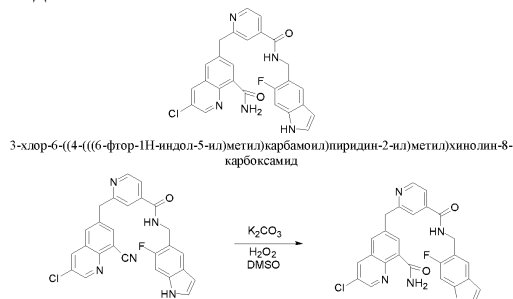
Пример 65. Получение 3-хлор-6-((4-(((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид



3-Хлор-6-((4-(((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид

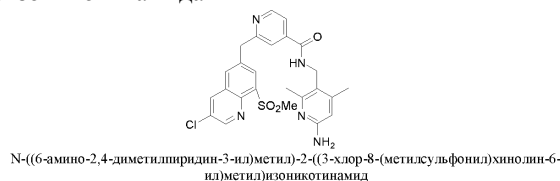
карбоксамид (35 мг, 16%) был получен, как описано для 6-(((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид (пример 58), в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 522.1, найдено 522.0. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 11.58 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.22-9.25 (t, 1H), 8.97-8.98 (d, 2H), 8.69-8.70 (d, 1H), 8.63-8.65 (d, 1H), 8.43-8.44 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65-7.66 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 4.56-4.57 (d, 2H), 4.41 (s, 2H).

Пример 66. Получение 3-хлор-6-(((4-(((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид

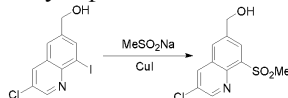


3-Хлор-6-(((4-(((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид (35 мг, 42%) был получен, как описано для 6-(((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид (пример 58), в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 488.1, найдено 488.0. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 11.09 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.19-9.22 (t, 1H), 8.97-8.98 (d, 2H), 8.69-8.70 (d, 1H), 8.64-8.66 (d, 1H), 8.44-8.45 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67-7.69 (d, 1H), 7.48-7.50 (s, 1H), 7.30-7.31 (t, 2H), 7.14-7.17 (1, 1H), 4.55-4.57 (d, 2H), 4.42 (s, 2H).

Пример 67. Получение N-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

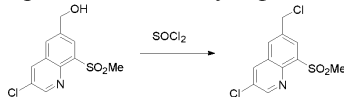


Стадия 1. Получение (3-хлор-8-метансульфонилхинолин-6-ил)метанола



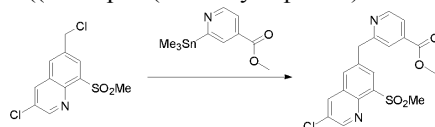
Смесь (3-хлор-8-иодхинолин-6-ил)метанола (7.6 г, 23.8 ммоль, 1 экв.), метансульфината натрия (2.92 г, 28.6 ммоль, 1.2 экв.), иодида меди (452 мг, 2.38 моль, 0.1 экв.), натриевой соли L-пролина (652 мг, 4.76 моль, 0.2 экв.) в 110 мл DMSO нагревали до 110°C в атмосфере азота в течение 15 ч. Охлажденную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (EtOAc/PE = 1/2, объемное содержание) с получением (3-хлор-8-метансульфонилхинолин-6-ил)метанола (4.1 г, 64%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение 3-хлор-6-хлорметил-8-метансульфонилхинолина



К (3-хлор-8-метансульфонилхинолин-6-ил)метанолу (4.1 г, 15.1 ммоль, 1.0 экв.) добавляли SOCl₂ (50 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества затем удаляли под вакуумом, и остаток растворяли в DCM. Смесь промывали насыщенным водным NaHCO₃, высушивали и концентрировали с получением 3-хлор-6-хлорметил-8-метансульфонилхинолину (4.3 г, 99%) в виде желтого твердого вещества.

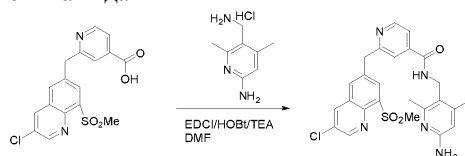
Стадия 3. Получение метил-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотината



К раствору 3-хлор-6-хлорметил-8-метансульфонилхинолина (4.3 г, 14.9 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (70 мл) добавляли метил-2-(триметилстаннил)изоникотинат (4.93 г, 16.4 ммоль, 1.1 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂

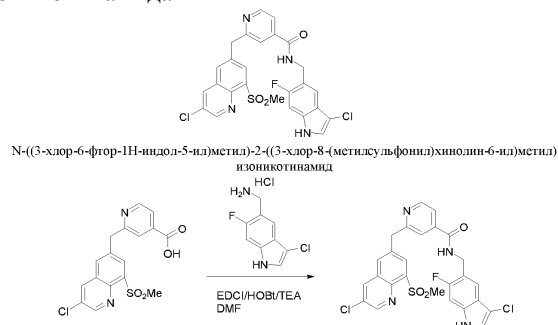
(1.04 г, 1.49 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 50/1, объемное содержание) с получением метил-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамата (2.3 г, 40%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



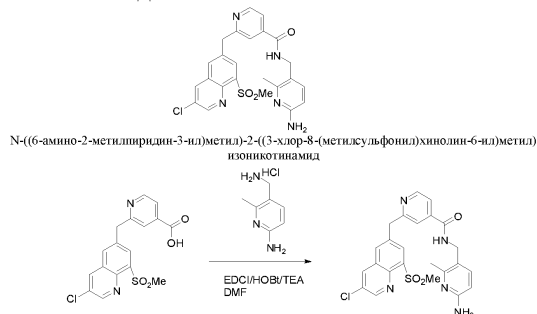
К раствору 2-(3-хлор-8-метансульфонилхинолин-6-илметил)изоникотиновой кислоты (80 мг, 0.21 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли 5-аминометил-4,6-диметилпиридин-2-иламин гидрохлорид (40 мг, 0.21 ммоль, 1.0 экв.) с последующим добавлением EDCI (61 мг, 0.32 ммоль, 1.5 экв.), HOBt (43 мг, 0.32 ммоль, 1.5 экв.) и TEA (64 мг, 0.64 ммоль, 3.0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 45°C и оставляли перемешиваться на протяжении ночи. Добавляли воду, и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (40 мг, 37%) в виде желтого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 510.1, найдено 509.8. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 9.07 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.34 (d, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

Пример 68. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



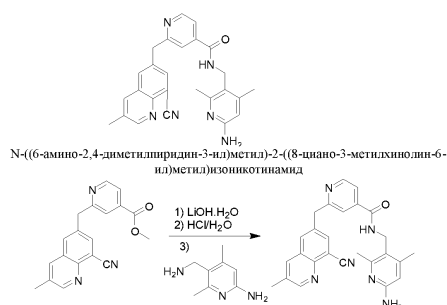
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (40 мг, 34%) был получен, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 67), в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 557.1, найдено 557.0. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 11.41 (s, 1H), 9.27 (t, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 4.59 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.56 (s, 3H).

Пример 69. Получение N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



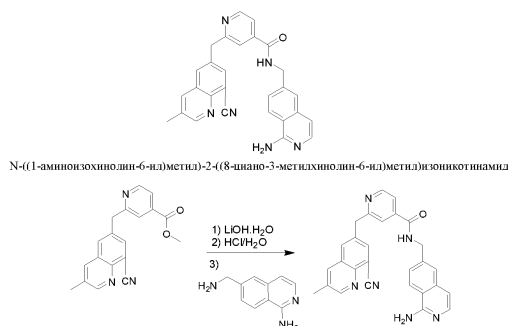
N-((6-Амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (40 мг, 34%) был получен, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 67), в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 496.1, найдено 495.7. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 9.07 (d, 1H), 9.01 (t, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.30 (d, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

Пример 70. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



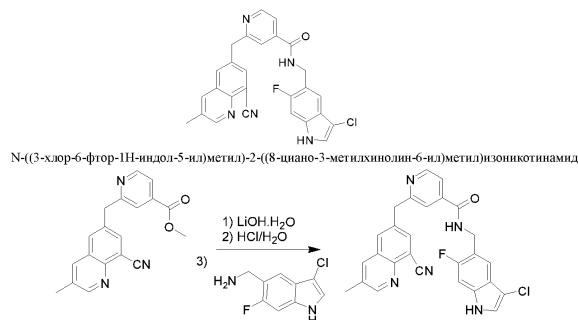
К раствору метил-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотината (300 мг, 0.95 ммоль, 1.0 экв.) в THF (16 мл)/H₂O (4 мл) добавляли LiOH·H₂O (79.49 мг, 1.89 ммоль, 2.0 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч и подкисляли до pH 5 н. раствором HCl. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток сразу использовали без дополнительной очистки. К раствору полученного выше сырого продукта и 5-аминометил-4,6-диметилпиридин-2-иламина (285 мг, 1.89 ммоль, 2.0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли НОВТ (192.37 мг, 1.43 ммоль, 1.5 экв.), EDCI (310.08 мг, 1.62 ммоль, 1.7 экв.) и Et₃N (0.53 мл, 3.8 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и разбавляли водой. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (90 мг, 21% за 2 стадии) в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 437.2, найдено 437.0. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8.89 (s, 1H), 8.61 (t, 2H), 8.23 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

Пример 71. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (105 мг, 24% за 2 стадии) был получен, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 70), в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 459.2, найдено 459.0. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 9.41 (t, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.28 (d, 2H), 8.16 (d, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

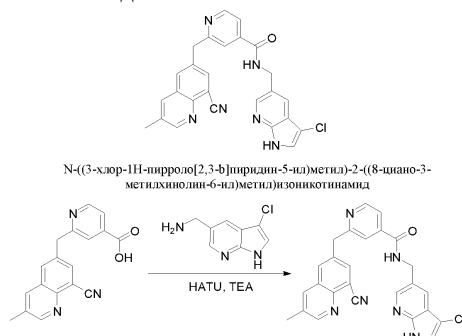
Пример 72. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (100 мг, 21% за 2 стадии) был получен, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 70), в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 484.1, найдено 483.9. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 11.32 (s, 1H), 8.90 (t, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (d, 1H),

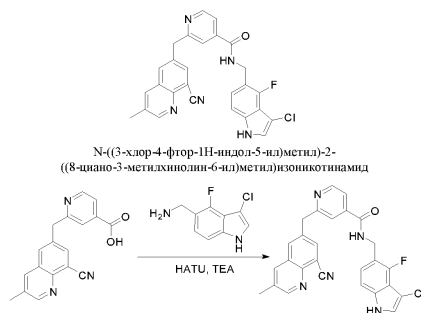
7.46 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

Пример 73. Получение N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



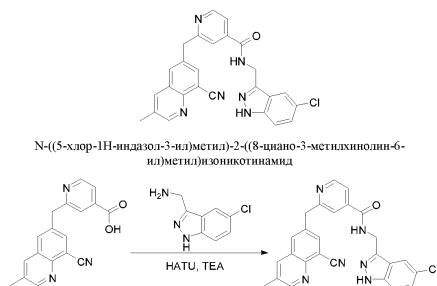
К раствору 2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты (100 мг, 0.33 ммоль, 1.0 экв.) и (3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метиламина гидрохлорида (144 мг, 0.66 ммоль, 2.0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли HATU (188 мг, 0.50 ммоль, 1.5 экв.) и Et₃N (134 мг, 1.32 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (66 мг, 43%) в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 467.1, найдено 466.8. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ: 11.97 (s, 1H), 9.34 (t, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

Пример 74. Получение N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



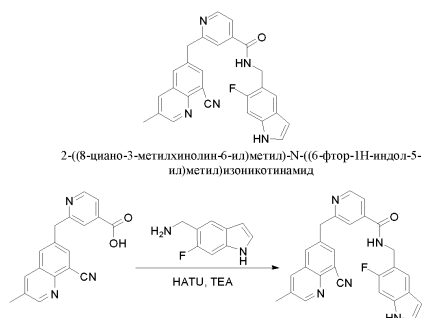
N-((3-Хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (70 мг, 44%) был получен, как описано для N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 73), в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 484.1, найдено 483.8. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 11.59 (s, 1H), 9.23 (t, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

Пример 75. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



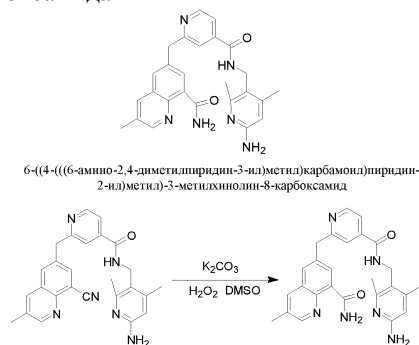
N-((5-Хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (74 мг, 48%) был получен, как описано для N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 73), в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 467.1, найдено 466.8. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 13.09 (s, 1H), 9.38 (t, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

Пример 76. Получение 2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)-N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



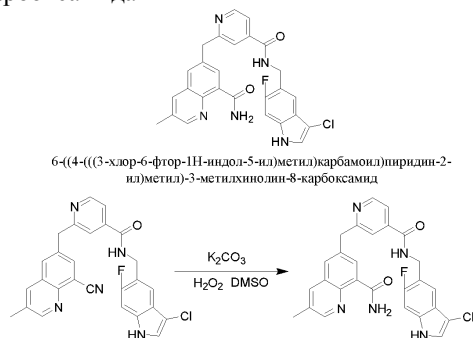
2-((8-Циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)-N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид (70 мг, 46%) был получен, как описано для N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 73), в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 450.2, найдено 449.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 11.11 (s, 1H), 9.20 (t, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.26 (t, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.57 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

Пример 77. Получение 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид



К раствору N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (80 мг, 0.18 ммоль, 1.0 экв.) и K_2CO_3 (180.7 мг, 1.31 ммоль, 7.3 экв.) в DMSO (10 мл) добавляли H_2O_2 (1 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч, затем добавляли EtOAc и воду, органический слой концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид (4 мг, 4.8%) в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 455.2, найдено 454.9. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 10.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.38 (d, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

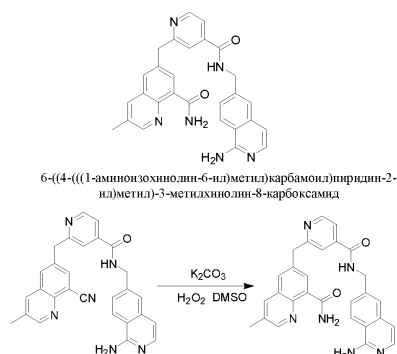
Пример 78. Получение 6-((4-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид



6-((4-(((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид (40 мг, 32%) был получен, как описано для 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид (пример 77), в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 502.1, найдено 501.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 11.44 (s, 1H), 10.28 (d, 1H), 9.31 (t, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.64 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).

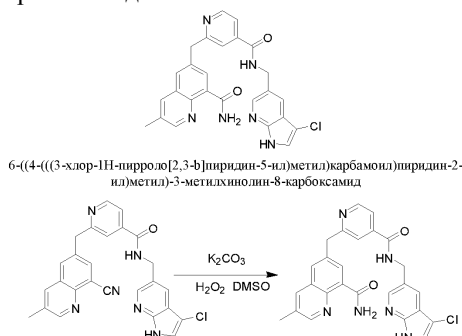
Пример 79. Получение 6-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-

метилхинолин-8-карбоксиамида



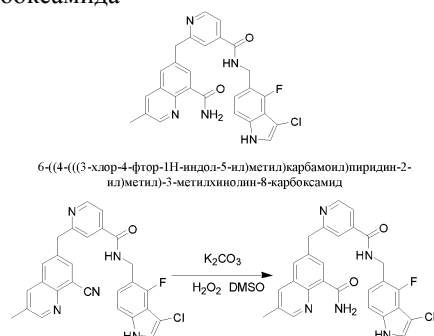
6-((4-(((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксиамид (35 мг, 48%) был получен, как описано для 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксиамида (пример 77), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 477.2, найдено 476.9. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 10.22 (s, 1H), 9.40 (t, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

Пример 80. Получение 6-((4-(((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксиамида



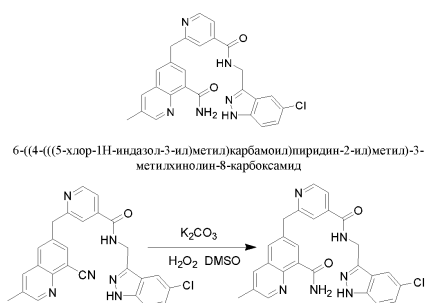
6-((4-(((3-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксиамид (20 мг, 38%) был получен, как описано для 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксиамида (пример 77), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 485.1, найдено 484.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 10.23 (s, 1H), 9.36 (t, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).

Пример 81. Получение 6-((4-(((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксиамида



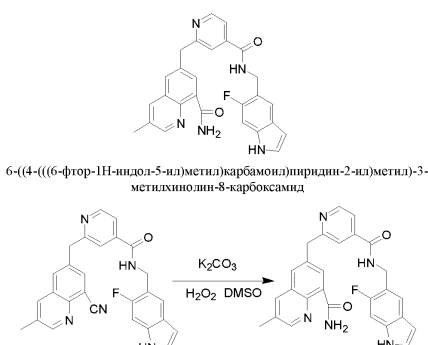
6-((4-(((3-Хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксиамид (30 мг, 41%) был получен, как описано для 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксиамида (пример 77), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 502.1, найдено 501.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 11.59 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.26 (t, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).

Пример 82. Получение 6-((4-(((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид



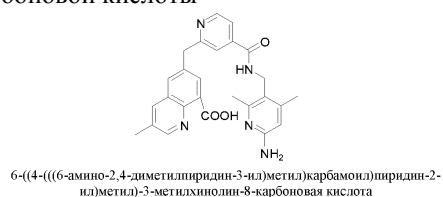
6-((4-(((5-Хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид (20 мг, 48%) был получен, как описано для 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид (пример 77), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 485.1, найдено 484.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 13.08 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

Пример 83. Получение 6-((4-(((6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид

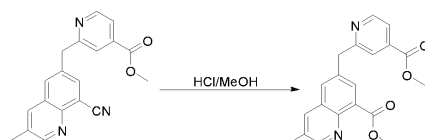


6-((4-(((6-Фтор-1Н-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид (20 мг, 35%) был получен, как описано для 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид (пример 77), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 468.2, найдено 467.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 11.11 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.23 (t, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.57 (d, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).

Пример 84. Получение 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоновой кислоты



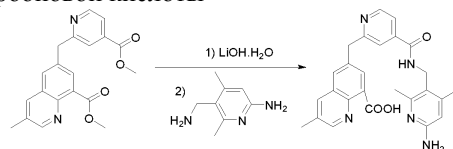
Стадия 1. Получение метил 6-((4-((метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксилата



Смесь метил-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотината (500 мг, 1.58 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (10 M, 25 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение одной недели. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли путем выпаривания. Остаток разбавляли DCM и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу отделяли, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 2/1, объемное содержание) с получением метил 6-((4-((метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксилата (100 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества.

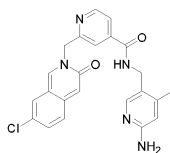
Стадия 2. Получение 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-

ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоновой кислоты



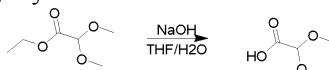
К раствору метил 6-((4-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксилата (100 мг, 0.31 ммоль, 1.0 экв.) в THF/H₂O (5 мл, 1:1) добавляли LiOH·H₂O (39 мг, 0.93 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и затем концентрировали. К раствору полученного выше сырого продукта и 5-аминометил-4,6-диметилпиридин-2-иламина гидрохлорида (88 мг, 0.47 ммоль, 1.5 экв.) в DMF (5 мл) добавляли HATU (188 мг, 0.50 ммоль, 1.5 экв.) и Et₃N (134 мг, 1.32 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали DCM, объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-((4-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоновой кислоты (2 мг, 1.4% за 2 стадии) в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 456.2, найдено 455.9. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8.80 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

Пример 85. Получение N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3H)-ил)метил)изоникотинамида



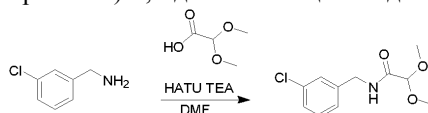
N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3H)-ил)метил)изоникотинамида

Стадия 1. Получение диметоксиуксусной кислоты



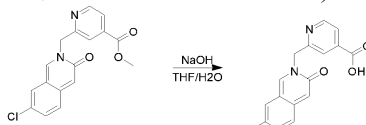
К раствору этил 2,2-диметоксиацетата (30 г, 170 ммоль, 1.0 экв.) в THF (100 мл) и H₂O (100 мл) добавляли NaOH (8.2 г, 205 ммоль, 1.2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем ее подкисляли 1н. HCl до pH 6 и экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали с получением диметоксиуксусной кислоты (15 г, 59%) в виде желтого масла.

Стадия 2. Получение N-(3-хлорбензил)-2,2-диметоксиацетамида



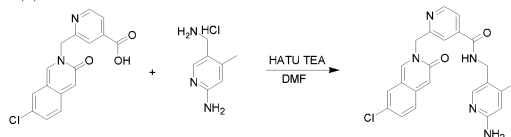
К раствору диметоксиуксусной кислоты (15 г, 100 ммоль, 1.1 экв.) и 3-хлорбензиламина (13 г, 92 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (200 мл) добавляли HATU (40 г, 100 ммоль, 1.1 экв.) и Et₃N (38 мл, 300 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, затем добавляли EtOAc и воду, органический слой концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 10/1-1/1, объемное содержание) с получением N-(3-хлорбензил)-2,2-диметоксиацетамида (13.5 г, 50%) в виде желтого масла.

Стадия 3. Получение 2-(3-хлор-8-цианохинолин-6-илметил)изоникотиновой кислоты



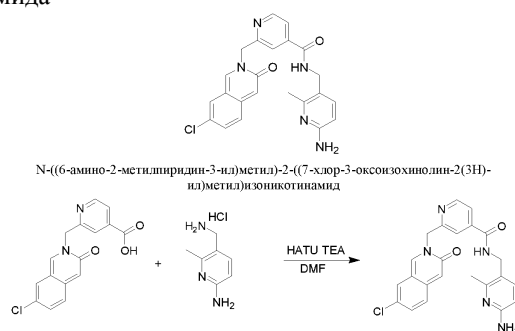
К раствору метил-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3H)-ил)метил)изоникотината (350 мг, 1.1 ммоль, 1.0 экв.) в THF (5 мл) и H₂O (5 мл) добавляли NaOH (51 мг, 1.3 ммоль, 1.2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем ее подкисляли 1н. HCl до pH 6 и экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали с получением 2-(3-хлор-8-цианохинолин-6-илметил)изоникотиновой кислоты (320 мг, 91%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4. Получение N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3H)-ил)метил)изоникотинамида



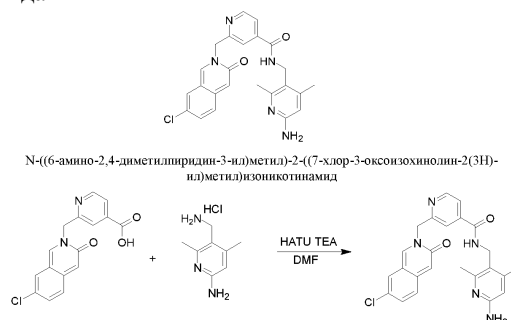
К раствору 2-(7-хлор-3-оксо-3Н-изохинолин-2-илметил)изоникотиновой кислоты (50 мг, 0.16 ммоль, 1.0 экв.) и 5-аминометил-4-метилпиридин-2-иламина гидрохлорида (57 мг, 0.33 ммоль, 2.0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли HATU (73 мг, 0.19 ммоль, 1.2 экв.) и Et₃N (1.0 мл, 7.1 ммоль, 44 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, затем добавляли EtOAc и воду. Органический слой концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3Н)-ил)метил)изоникотинамида (25 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 434.1, найдено 434.0. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 9.05 (s, 1H), 9.88-9.90 (t, 1H), 8.68-8.69 (d, 1H), 8.88-8.93 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67-7.72 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.29-4.30 (d, 2H), 2.13 (s, 3H).

Пример 86. Получение N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3Н)-ил)метил)изоникотинамида



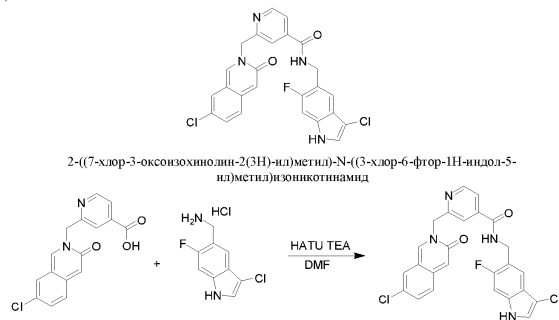
N-((6-Амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3Н)-ил)метил)изоникотинамид (27 мг, 37%) был получен, как описано для N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3Н)-ил)метил)изоникотинамида (пример 85), в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 434.1, найдено 434.0. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 9.05-9.07 (t, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.69-8.70 (t, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.90-7.92 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.41 (s, 3H), 7.23-7.26 (d, 1H), 6.22-6.24 (d, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.28-4.30 (d, 2H), 2.27 (s, 3H).

Пример 87. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3Н)-ил)метил)изоникотинамида



N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3Н)-ил)метил)изоникотинамид (30 мг, 42%) был получен, как описано для N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3Н)-ил)метил)изоникотинамида (пример 85), в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 448.1, найдено 448.0. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 9.04 (s, 1H), 8.71-8.73 (t, 1H), 8.66-8.68 (d, 1H), 8.17-8.18 (d, 1H), 7.87-7.92 (m, 2H), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.33-4.34 (d, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

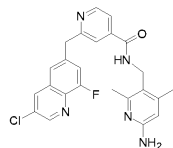
Пример 88. Получение 2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3Н)-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



2-((7-Хлор-3-оксоизохинолин-2(3Н)-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)изоникотинамид (55 мг, 70%) был получен, как описано для N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3Н)-ил)метил)изоникотинамида (пример 85), в виде белого твердого вещества.

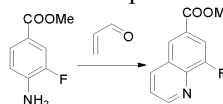
LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 495.1, найдено 495.0. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ 11.40 (s, 1H), 9.33-9.35 (t, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72-8.73 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.89-8.94 (m, 2H), 7.69-7.70 (d, 1H), 7.66-7.67 (d, 1H), 7.50-7.51 (d, 1H), 7.24-7.45 (m, 2H), 7.21-7.24 (d, 1H), 5.59 (d, 2H), 4.58-4.60 (d, 2H).

Пример 89. Получение N-(6-амино-2-метилпиридин-3-илметил)-2-(3-хлорхинолин-6-илметил)изоникотинамида



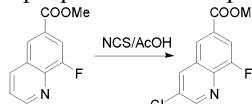
N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)-2-(3-хлор-8-фторхинолин-6-илметил)изоникотинамида

Стадия 1. Получение метил 8-фторхинолин-6-карбоксилата



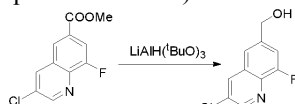
Смесь метил 4-амино-3-фторбензоата (35 г, 0.207 ммоль, 1 экв.), акролеина (17.4 г, 0.311 моль, 1.5 экв.) и бн. HCl (600 мл) перемешивали при 100°C в течение 10 мин. Затем смесь охлаждали и доводили до pH ~5-6, используя $NaHCO_3$ (водн.). Смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, затем концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии ($EtOAc/PE = 1/20$, объемное содержание) с получением метил 8-фторхинолин-6-карбоксилата (11 г, 21%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение метил 3-хлор-8-фторхинолин-6-карбоксилата



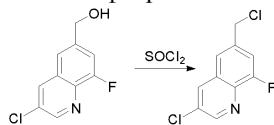
К раствору метил 8-фторхинолин-6-карбоксилата (11 г, 53.7 ммоль, 1 экв.) в DMF добавляли NCS (21.4 г, 0.161 моль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120°C на протяжении ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, обрабатывали водой, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$ и далее перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. По окончании, осторожно добавляли порошкообразный тиосульфат натрия для удаления избытка NCS. Смесь экстрагировали $EtOAc$. Органический слой высушивали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с получением метил 3-хлор-8-фторхинолин-6-карбоксилата (11.5 г, 90%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. Получение (3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метанола



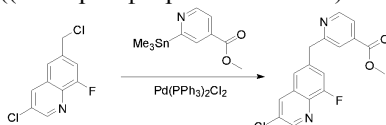
К раствору метил 3-хлор-8-фторхинолин-6-карбоксилата (4.5 г, 18.8 ммоль, 1 экв.) добавляли $LiAlH_4(t-BuO)_3$ (12.0 г, 47.1 ммоль, 2.5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч, и затем реакцию останавливали добавлением воды. Смесь экстрагировали $EtOAc$. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($PE/EtOAc = 2/1$, объемное содержание) с получением (3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метанола (2.1 г, 53%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Получение 3-хлор-6-хлорметил-8-фторхинолина



Смесь 3-хлор-8-фтор-6-гидрокси-метилхинолина (2.1 г, 9.95 ммоль, 1.0 экв.) в $SOCl_2$ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Остаток растворяли в DCM и обрабатывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ с получением 3-хлор-6-хлорметил-8-фторхинолина (2.2 г, 96%) в виде желтого твердого вещества.

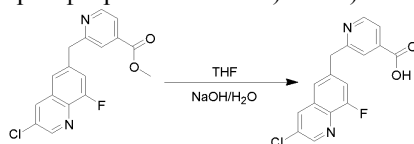
Стадия 5. Получение метил-2-((3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотината



К раствору 3-хлор-6-хлорметил-8-фторхинолина (2.2 г, 9.61 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (60 мл) добавляли метил-2-(триметилстаннил)изоникотинат (3.18 г, 10.6 ммоль, 1.1 экв.) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (674 мг, 0.96 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, концентрировали и

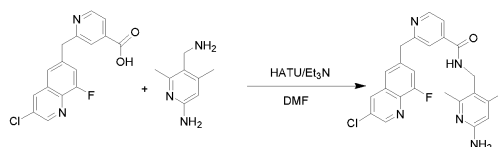
очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 200/1, объемное содержание) с получением метил-2-((3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотината (1.6 г, 50%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6. Получение 2-((3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты



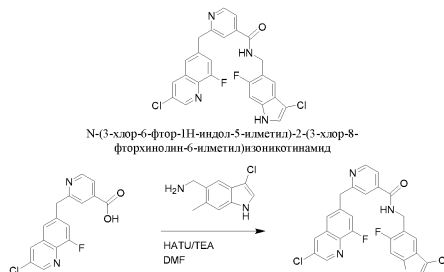
К раствору метил-2-((3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотината (800 мг, 2.4 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл)/воде (10 мл) добавляли NaOH (116 мг, 0.29 ммоль, 1.2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем к реакционной смеси добавляли водную HCl (2н.) до pH 6-7. Смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой концентрировали под давлением. Серое вещество сразу использовали на следующей стадии (500 мг, 76%).

Стадия 7. Получение N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)-2-(3-хлор-8-фторхинолин-6-илметил)изоникотиамида



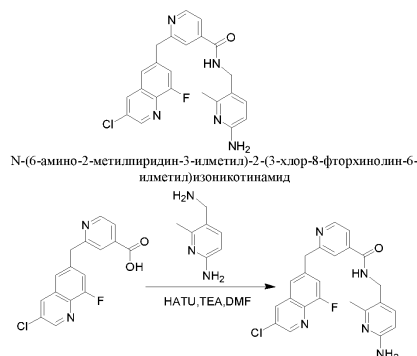
К раствору 2-(3-хлорхинолин-6-илметил)изоникотиновой кислоты (100 мг, 0.3 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли 5-аминометил-4,6-диметилпиридин-2-иламин (71 мг, 0.47 ммоль, 1.5 экв.), HATU (137 мг, 0.36 ммоль, 1.2 экв.) и Et₃N (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем реакцию останавливали водой, экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали, концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)-2-(3-хлор-8-фторхинолин-6-илметил)изоникотиамида (39 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 450.1, найдено 449.8. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ: 8.88 (d, 1H), 8.60-8.62 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.33 (s, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

Пример 90. Получение N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(3-хлор-8-фторхинолин-6-илметил)изоникотиамида



N-(3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(3-хлор-8-фторхинолин-6-илметил)изоникотиамид (47 мг, 20%) был получен, как описано для N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)-2-(3-хлор-8-фторхинолин-6-илметил)изоникотиамида (пример 89), в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 497.1, найдено 497.7. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 11.38 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.61-8.66 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.59-7.69 (m, 3H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.20-7.23 (d, 1H), 4.57-4.59 (d, 2H), 4.36 (s, 2H).

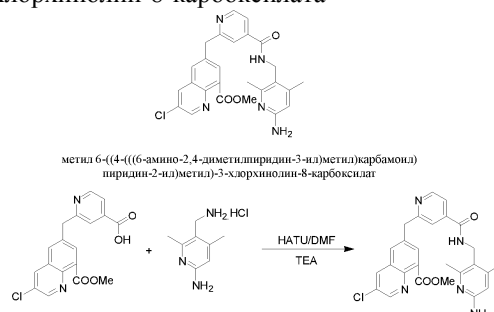
Пример 91. Получение N-(6-амино-2-метилпиридин-3-илметил)-2-(3-хлор-8-фторхинолин-6-илметил)изоникотиамида



N-(6-Амино-2-метилпиридин-3-илметил)-2-(3-хлор-8-фторхинолин-6-илметил)изоникотиамид (45

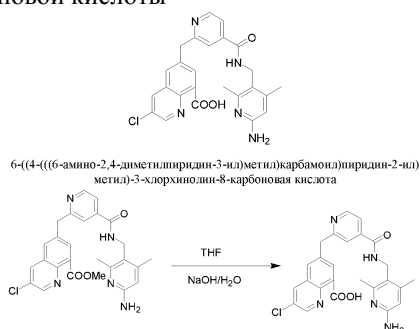
мг, 22%) был получен, как описано для N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)-2-(3-хлор-8-фторхинолин-6-илметил)изоникотинамида (пример 89), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 436.1, найдено 436.0. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 8.97 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.6-8.64 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.80 (d, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.29 (d, 2H).

Пример 92. Получение метил 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксилата



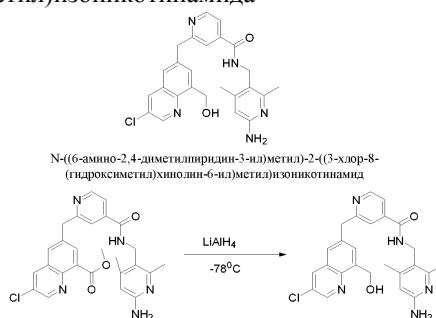
К раствору 5-аминометил-4,6-диметилпиридин-2-иламина (95 мг, 0.43 ммоль, 1.7 экв.) в DMF (10 мл) добавляли 2-((3-хлор-8-(метоксикарбонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотиновую кислоту (90 мг, 0.25 ммоль, 1 экв.), HATU (123 мг, 0.32 ммоль, 1.3 экв.) и Et_3N (0.5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, затем реакцию останавливали водой, экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали, концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 20/1, объемное содержание) с получением метил 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксилата (100 мг, 81.9%) в виде желтого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 490.2, найдено 490.1. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 8.89-8.90 (m, 1H), 8.59-8.63 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.91-7.92 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.33-4.34 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

Пример 93. Получение 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоновой кислоты



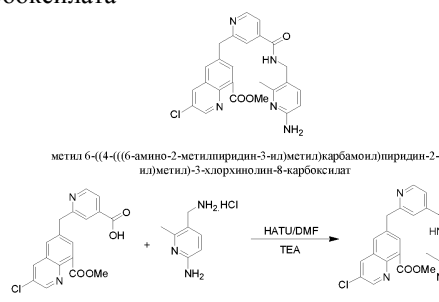
К раствору метил 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксилата (50 мг, 0.1 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли раствор NaOH (4.9 мг, 0.12 ммоль, 1.2 экв.) в воде (2 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч, затем смесь подкисляли до pH 5, используя AcOH. Смесь концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоновой кислоты (31.3 мг, 65.7%) в виде серого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 476.1, найдено 476.1. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 8.99 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59-8.62 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.33 (d, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

Пример 94. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



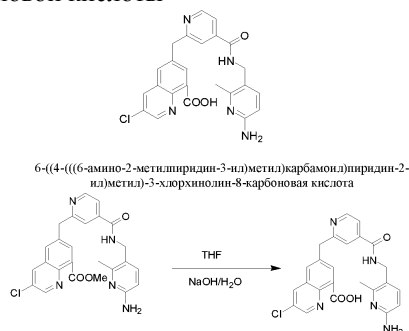
К раствору метил 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метилкарбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхиолин-8-карбоксилата (100 мг, 0.2 ммоль, 1 экв.) в сухом THF добавляли по каплям LiAlH₄ при температуре ниже -78°C в атмосфере N₂ на протяжении 20 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, и затем реакцию останавливали тартратом калия-натрия и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты высушивали, концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(гидроксиметил)хиолин-6-ил)метил)изоникотинамида (6.5 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 462.2, найдено 462.1. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8.81 (d, 1H), 8.59-8.63 (m, 2H), 8.50 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.26-5.28 (t, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.32-4.33 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

Пример 95. Получение метил 6-((4-(((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхиолин-8-карбоксилата



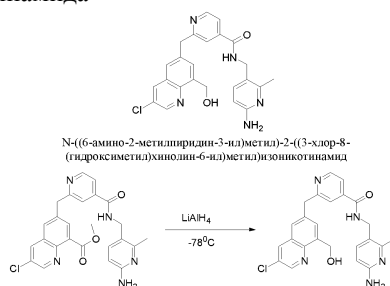
К раствору 5-аминометил-6-метилпиридин-2-иламина (89 мг, 0.43 ммоль, 1.7 экв.) в DMF (10 мл) добавляли 2-((3-хлор-8-(метоксикарбонил)хиолин-6-ил)метил)изоникотиновую кислоту (90 мг, 0.25 ммоль, 1 экв.), HATU (123 мг, 0.32 ммоль, 1.3 экв.) и Et₃N (0.5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, затем реакцию останавливали водой, экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали, остаток очищали на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 20/1, объемное содержание) с получением метил 6-((4-(((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхиолин-8-карбоксилата (100 мг, 84.7%) в виде желтого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 476.1, найдено 476.1. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8.98 (t, 1H), 8.90 (m, 1H), 8.61-8.63 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

Пример 96. Получение 6-((4-(((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхиолин-8-карбоновой кислоты



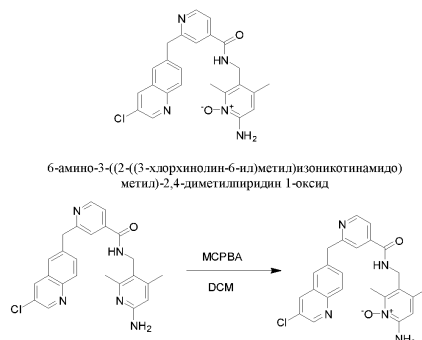
6-((4-(((6-Амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхиолин-8-карбоновая кислота (54 мг, 83.59%) была получена, как описано для 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхиолин-8-карбоновой кислоты (пример 93), в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 462.1, найдено 462.1. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 9.07 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.21 (d, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 2.27 (s, 3H).

Пример 97. Получение N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(гидроксиметил)хиолин-6-ил)метил)изоникотинамида



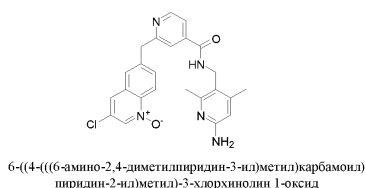
N-((6-Амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (12.8 мг, 13.6%) был получен, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 94), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 448.1, найдено 448.1. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 8.98 (m, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.72 (t, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 5.08 (d, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.27 (d, 1H), 2.27 (s, 3H).

Пример 98. Получение 6-амино-3-((2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамидо)метил)-2,4-диметилпиридин 1-оксида

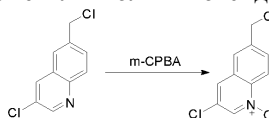


К раствору N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (50 мг, 0.11 ммоль, 1 экв.) в сухом DCM добавляли m-CPBA. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем реакцию останавливали тартратом калия-натрия и экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали, концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-3-((2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамидо)метил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида (12.8 мг, 13.6%) в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 448.1, найдено 448.1. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 8.82 (s, 1H), 8.73 (t, 1H), 8.60-8.61 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.34 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

Пример 99. Получение 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин 1-оксида

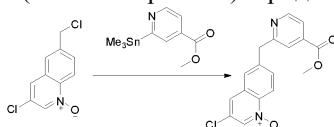


Стадия 1. Получение 3-хлор-6-хлорметилхинолин-1-оксида



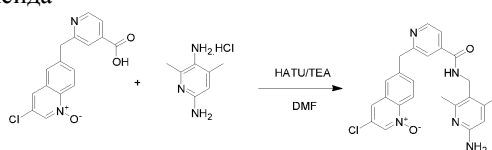
К раствору 3-хлор-6-хлорметилхинолина (500 мг, 2.37 ммоль, 1 экв.) в сухом DCM (20 мл) добавляли m-CPBA (1.23 г, 7.11 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 5 ч, затем реакцию останавливали насыщенным $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1/3, объемное содержание) с получением 3-хлор-6-хлорметилхинолин-1-оксида (400 мг, 74%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение 3-хлор-6-((4-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-1-оксида



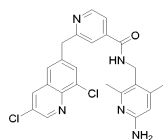
К раствору 3-хлор-6-хлорметилхинолин-1-оксида (400 мг, 1.76 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли метил-2-(триметилстаннил)изоникотинат (583 мг, 1.94 ммоль, 1.1 экв.) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (126 мг, 0.18 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, затем концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 100/1, объемное содержание) с получением 3-хлор-6-((4-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-1-оксида (210 мг, 36%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. Получение 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-1-оксида



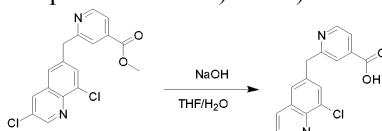
К раствору 2-(3-хлор-1-оксихинолин-6-илметил)изоникотиновой кислоты (100 мг, 0.32 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли 5-аминометил-4,6-диметилпиридин-2-иламин (106 мг, 0.48 ммоль, 1.5 экв.), HATU (182 мг, 0.48 ммоль, 1.5 экв.) и Et₃N (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем реакцию останавливали водой, экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали, концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-1-оксида (30 мг, 21%) в виде серого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 448.1, найдено 447.8. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8.74 (d, 1H), 8.59-8.63 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73-7.75 (m, 2H), 7.59-7.61 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.33 (d, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

Пример 100. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3,8-дихлорхинолин-6-ил)метил)изоникотиламида



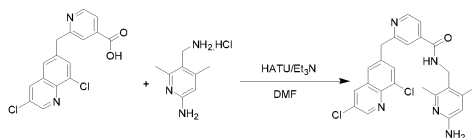
N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3,8-дихлорхинолин-6-ил)метил)изоникотиамида

Стадия 1. Получение 2-((3,8-дихлорхинолин-6-ил)метил)изоникотиновой кислоты



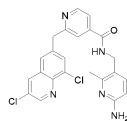
К раствору метил-2-((3,8-дихлорхинолин-6-ил)метил)изоникотината (300 мг, 0.86 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл)/воде (5 мл) добавляли NaOH (42 мг, 1.05 ммоль, 1.2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, и затем добавляли водную HCl (2н.), чтобы получить pH 4. Смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой концентрировали под давлением с получением сырого продукта (170 мг, 59%) без дополнительной очистки.

Стадия 2. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3,8-дихлорхинолин-6-ил)метил)изоникотиламида

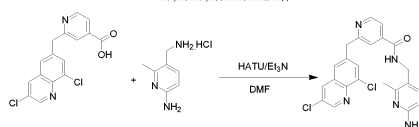


К раствору 2-(3,8-дихлорхинолин-6-илметил)изоникотиновой кислоты (80 мг, 0.24 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли 5-аминометил-4,6-диметилпиридин-2-иламин (83 мг, 0.36 ммоль, 1.5 экв.), HATU (110 мг, 0.29 ммоль, 1.2 экв.) и Et₃N (121.2 мг, 1.2 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем реакцию останавливали водой, экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали, концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3,8-дихлорхинолин-6-ил)метил)изоникотиламида (16 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 466.1, найдено 465.8. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8.95 (s, 1H), 8.60-8.66 (m, 3H), 7.77-7.94 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.68-7.71 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.33-4.34 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

Пример 101. Получение N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3,8-дихлорхинолин-6-ил)метил)изоникотиламида

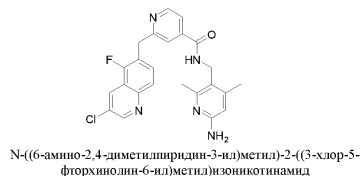


N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3,8-дихлорхинолин-6-ил)метил)изоникотиламида

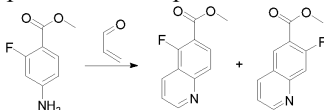


N-((6-Амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3,8-дихлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (25 мг, 23%) был получен, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3,8-дихлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 100), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 452.1, найдено 451.8. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 8.94-8.98 (m, 2H), 8.63-8.64 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 6.24-6.26 (m, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.28-4.36 (m, 4H), 2.28 (s, 3H).

Пример 102. Получение N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-5-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

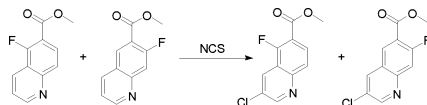


Стадия 1. Получение метил 5-фторхинолин-6-карбоксилата и метил 7-фторхинолин-6-карбоксилата



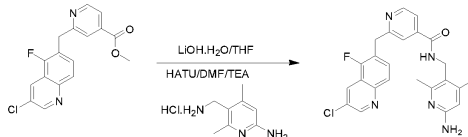
К суспензии метил 4-амино-2-фторбензоата (20.0 г, 0.129 моль, 1 экв.) и р-хлоранила (35.0 г, 0.142 моль, 1.1 экв.) в 500 мл бн. раствора HCl добавляли акролеин (13.5 г, 0.194 моль, 1.5 экв., 80% чистоты). Смесь перемешивали при 100°C в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь подщелачивали до pH 3 насыщенным раствором NaHCO₃. Выпавший осадок удаляли фильтрованием. Фильтрат экстрагировали CHCl₃. Объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1/10, объемное содержание) с получением метил 5-фторхинолин-6-карбоксилата и метил 7-фторхинолин-6-карбоксилата (3.0 г, 11%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение метил 3-хлор-5-фторхинолин-6-карбоксилата и метил 3-хлор-7-фторхинолин-6-карбоксилата



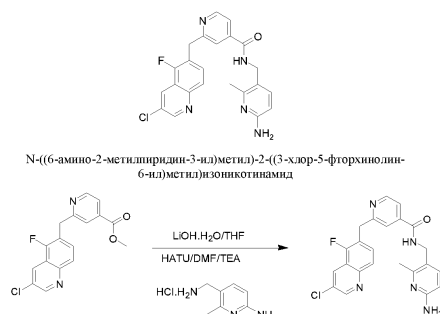
К раствору смеси метил 5-фторхинолин-6-карбоксилата и метил 7-фторхинолин-6-карбоксилата (3.7 г, 18.0 ммоль, 1 экв.) в DMF (90 мл) добавляли NCS (7.2 г, 54.0 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 40 мин в атмосфере N₂. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, обрабатывали водой, нейтрализовали твердым NaHCO₃ и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Порошкообразный тиосульфат натрия осторожно добавляли для удаления избытка NCS. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением смеси метил 3-хлор-5-фторхинолин-6-карбоксилата и метил 3-хлор-7-фторхинолин-6-карбоксилата (2.1 г, 49%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-5-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



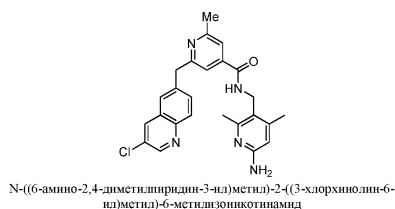
К раствору метил 3-хлор-5-фторхинолин-6-карбоксилата (104.4 мг, 0.32 ммоль, 1.0 экв.) в THF (5 мл)/H₂O (5 мл) добавляли LiOH·H₂O (26.87 мг, 0.64 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч и подкисляли до pH 5 1н. раствором HCl. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток сразу использовали без дополнительной очистки. К раствору полученного выше сырого продукта в DMF (10 мл) добавляли 5-аминометил-4,6-диметилпиридин-2-иламин (106 мг, 0.48 ммоль, 1.5 экв.), HATU (182 мг, 0.48 ммоль, 1.5 экв.) и Et₃N (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем реакцию останавливали водой, экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали, концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-5-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (17 мг, 12.4%) в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 450.1, найдено 450.1. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 8.87 (d, 1H), 8.55-8.58 (m, 3H), 7.93 (d, 1H), 7.73-7.81 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.33-4.38 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

Пример 103. Получение N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-5-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

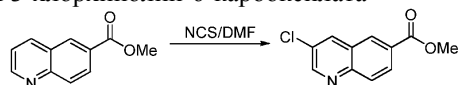


N-((6-Амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-5-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (45 мг, 32%) был получен, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-5-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 102), в виде белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 436.1, найдено 436.1. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 8.99 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.63-7.81 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.27 (d, 2H), 2.27 (s, 3H).

Пример 104. Получение N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

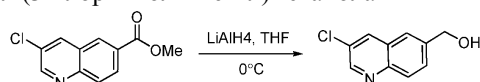


Стадия 1. Получение метил 3-хлорхинолин-6-карбоксилата



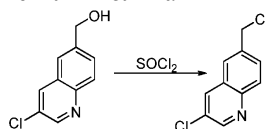
К раствору метилхинолин-6-карбоксилата (15.0 г, 80.2 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (200 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (21.4 г, 0.16 моль, 2.0 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 20 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, обрабатывали рассолом и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1/8, объемное содержание) с получением метил 3-хлорхинолин-6-карбоксилата (9.1 г, 51%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение метил (3-хлорхинолин-6-ил)метанола



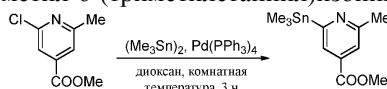
К раствору метил 3-хлорхинолин-6-карбоксилата (8 г, 36.0 ммоль, 1.0 экв.) в сухом THF добавляли $LiAlH_4$ (2.5 М в THF, 5.8 мл, 0.4 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После этого добавляли дополнительное количество $LiAlH_4$ (2.5 М в THF, 2.8 мл, 0.2 экв.). Систему перемешивали в течение еще 30 мин при 0°C, и реакцию останавливали медленным добавлением 1н. водного NaOH. Полученный в результате осадок фильтровали, и фильтрат экстрагировали EtOAc. Объемные органические слои высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 20/1-5/1, объемное содержание) с получением (3-хлорхинолин-6-ил)метанола (4.8 г, 69%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. Получение 3-хлор-6-хлорметилхинолина



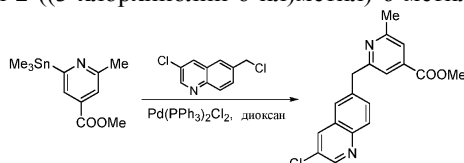
К (3-хлорхинолин-6-ил)метанолу (3.3 г, 17.1 ммоль, 1.0 экв.) добавляли $SOCl_2$ (50 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества затем удаляли под вакуумом, и остаток растворяли в DCM. Смесь промывали насыщенным водным $NaHCO_3$, высушивали и концентрировали с получением 3-хлор-6-хлорметилхинолина (3.4 г, 94%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Получение метил-2-метил-6-(триметилстаннил)изоникотината



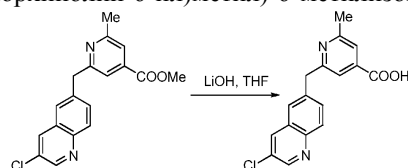
Гексаметилдистаннан (0.21 мл, 334 мг, 1.02 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (70 мг, 0.06 ммоль) добавляли к раствору метил-2-хлор-6-метилизоникотината (100 мг, 0.54 ммоль) в сухом диоксане (10 мл), и полученную в результате смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Затем добавляли EtOAc (50 мл) и воду (100 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали водой (5×100 мл), высушивали (Na_2SO_4), и растворитель удаляли на роторном испарителе с получением сырого остатка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. Получение метил-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)-6-метилизоникотината



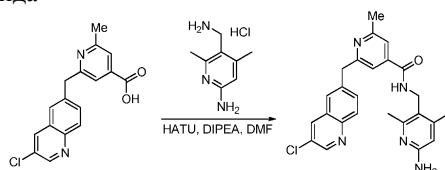
К раствору 3-хлор-6-хлорметилхинолина (110 мг, 0.52 ммоль, 1.0 экв.) и сырого метил-2-метил-6-(триметилстаннил)изоникотината в диоксане (10 мл) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (36 мг, 0.05 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота, удаляли растворитель, и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 10/1-5:1, объемное содержание) с получением метил-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)-6-метилизоникотината (70 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.83 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

Стадия 5. Получение 2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)-6-метилизоникотиновой кислоты



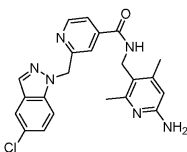
К раствору 2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)-6-метилизоникотината (70 мг, 0.21 ммоль, 1.0 экв.) в THF/ H_2O (5 мл/1 мл) добавляли LiOH (71 мг, 2.1 ммоль, 10 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре; весь исходный материал был израсходован (по данным TLC). Летучий растворитель удаляли на роторном испарителе, водный остаток нейтрализовали 1 М HCl и экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырой кислоты (50 мг, 75%), которую сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)-6-метилизоникотиномида



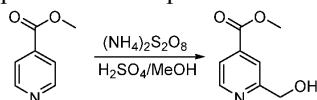
К раствору 2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)-6-метилизоникотиновой кислоты (50 мг, 0.16 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли 5-аминометил-6-метилпиридин-2-иламин гидрохлорид (33 мг, 0.019 ммоль, 1.2 экв.) с последующим добавлением HATU (91 мг, 0.24 ммоль, 1.5 экв.) и DIPEA (0.08 мл, 0.48 ммоль, 3.0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Добавляли воду (20 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (DCM:MeOH = 15:1) с получением N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)-6-метилизоникотиномида (24 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 446.2, найдено 446.2. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 8.83 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.32 (d, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

Пример 105. Получение N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил-2-((5-хлор-1H-индазол-1-ил)метил)изоникотинамида



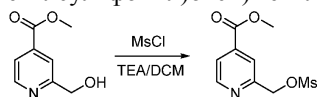
N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил-2-((5-хлор-1H-индазол-1-ил)метил)изоникотинамида

Стадия 1. Получение метил 3-хлорхинолин-6-карбоксилата



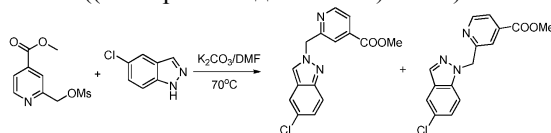
К раствору метил изоникотината (5.0 г, 36.5 ммоль, 1.0 экв.) в MeOH (70 мл) добавляли концентрированную H_2SO_4 (300 мг, 3.1 ммоль, 0.086 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником, затем к смеси добавляли водный раствор $(NH_4)_2S_2O_8$ (15.0 г, 65.7 ммоль в 30 мл воды) по каплям. Реакционную смесь выдерживали при температуре кипения в течение дополнительных 30 мин, охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали 4 M NaOH и водным $NaHCO_3$ до около pH 7. Водную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 1/3 до 1/1, объемное содержание) с получением метил 3-хлорхинолин-6-карбоксилата (1.5 г, 25%) в виде белого твердого вещества. LCMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 168, найдено 168.0. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8.71 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.84(d,J=0.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

Стадия 2. Получение метил-2-(((метилсульфонил)окси)метил)изоникотината



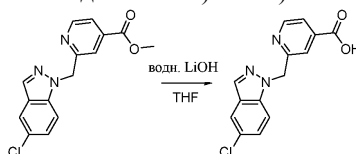
К перемешанному раствору метил-2-(гидроксиметил)изоникотината (1.0 г, 6.0 ммоль, 1.0 экв.) и TEA (1.2 г, 12.0 ммоль, 2.0 экв.) в DCM (15 мл) добавляли MsCl (755 г, 6.6 ммоль, 1.1 экв.) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин, разбавляли DCM (60 мл), промывали водой (30 мл), рассолом (30 мл×2), высушивали и концентрировали с получением метил-2-(((метилсульфонил)окси)метил)изоникотината (1.2 г, 82%) в виде темно-коричневого масла.

Стадия 3. Получение метил-2-((5-хлор-1H-индазол-1-ил)метил)изоникотината



Смесь метил-2-(((метилсульфонил)окси)метил)изоникотината (300 мг, 1.22 ммоль, 1.0 экв.), 5-хлор-1H-индазола (280 мг, 1.84 ммоль, 1.5 экв.) и K_2CO_3 (337 мг, 2.44 ммоль, 2 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (30 мл), рассолом (30 мл×2), высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 10/1-5/1, объемное содержание) с получением метил-2-((5-хлор-1H-индазол-1-ил)метил)изоникотината (120 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8.68 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). Хроматография на силикагеле (PE/EtOAc = 5/1 до 3/1, объемное содержание) с получением метил-2-((5-хлор-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотината (70 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8.73 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

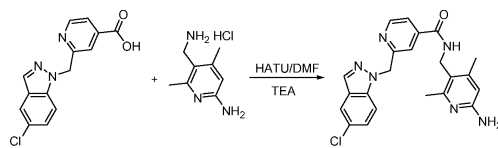
Стадия 4. Получение 2-((5-хлор-1H-индазол-1-ил)метил)изоникотиновой кислоты



К раствору метил-2-((5-хлор-1H-индазол-1-ил)метил)изоникотината (270 мг, 0.89 ммоль, 1.0 экв.) в THF (5 мл) добавляли LiOH·H₂O (375 мг, 8.9 ммоль, 10.0 экв.) и воду (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, концентрировали под вакуумом для удаления большей части THF. Водную смесь доводили 1 M HCl до около pH 7. Белую суспензию фильтровали, и твердое вещество промывали водой (10 мл), выпаривали под вакуумом досуха с получением 2-((5-хлор-1H-индазол-1-

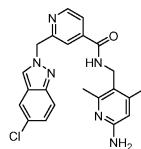
ил)метил)изоникотиновой кислоты (240 мг, 93%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-хлор-1H-индазол-1-ил)метил)изоникотинамида



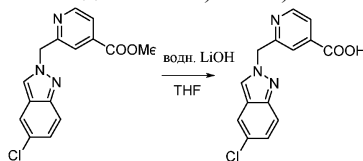
К перемешанной смеси 2-((5-хлор-1H-индазол-1-ил)метил)изоникотиновой кислоты (100 мг, 0.35 ммоль, 1.0 экв.), TEA (101 мг, 1.0 ммоль, 3.0 экв.) и 5-(аминометил)-4,6-диметилпиридин-2-амина гидрохлорида (65 мг, 0.35 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли HATU (264 мг, 0.7 ммоль, 2.0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, и затем разбавляли EtOAc (50 мл). Полученную смесь промывали водой (30 мл), рассолом (30 мл×2), высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 50/1 до 20/1, объемное содержание) и затем с помощью препаративной TLC (DCM/MeOH = 20/1, объемное содержание) получали N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-хлор-1H-индазол-1-ил)метил)изоникотинамид (10 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H⁺) m/z рассчитано 421, найдено 421.0. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 8.68 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.82-5.73(m, 4H), 4.30 (d, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 421.2, найдено 421.0.

Пример 106. Получение N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-хлор-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотинамида



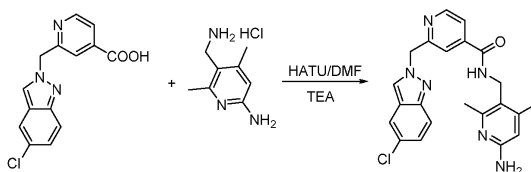
N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-хлор-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотинамид

Стадия 1. Получение 2-((5-хлор-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотиновой кислоты



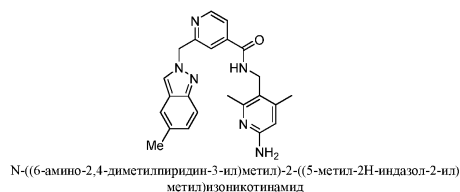
К раствору метил-2-((5-хлор-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотината (150 мг, 0.50 ммоль, 1.0 экв.) в THF (5 мл) добавляли LiOH H₂O (208 мг, 5.0 ммоль, 10.0 экв.) и воду (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, концентрировали под вакуумом до удаления большей части THF. Водную смесь доводили 1 M HCl до pH ~7. Белую суспензию фильтровали, и твердое вещество промывали водой (10 мл), концентрировали с получением 2-((5-хлор-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотиновой кислоты (110 мг, 77%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-хлор-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотинамида

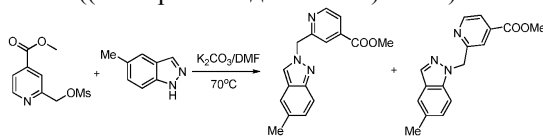


К перемешанной смеси 2-((5-хлор-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотиновой кислоты (110 мг, 0.38 ммоль, 1.0 экв.), TEA (105 мг, 1.0 ммоль, 3.0 экв.) и 5-(аминометил)-4,6-диметилпиридин-2-амина гидрохлорида (71 мг, 0.38 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли HATU (290 мг, 0.76 ммоль, 2.0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, и затем разбавляли EtOAc (50 мл). Полученную смесь промывали водой (30 мл), рассолом (30 мл×2), высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 50/1 до 10/1, объемное содержание) и затем с помощью препаративной TLC (DCM/MeOH = 10/1, объемное содержание) получали N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-хлор-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотинамид (30 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. LCMS (M+H⁺) m/z рассчитано 421.2, найдено 421.0. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 8.84 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.33 (d, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

Пример 107. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-метил-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотинамида

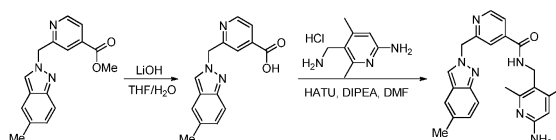


Стадия 1. Получение метил-2-((5-хлор-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотината



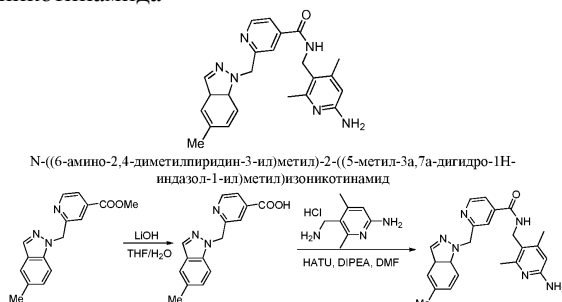
Метил-2-((5-метил-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотинати метил-2-((5-метил-1H-индазол-1-ил)метил)изоникотинат получали, как описано для метил-2-((5-хлор-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотината. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8.72 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). Метил-2-((5-метил-1H-индазол-1-ил)метил)изоникотинат: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8.72 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

Стадия 2. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-хлор-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотинамида



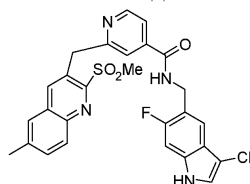
N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-метил-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотинамид был получен, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-хлор-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотинамида. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z рассчитано 401.2, найдено 401.0. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 8.78 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.75-7.64 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.32 (d, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).

Пример 108. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-метил-3а,7а-дигидро-1H-индазол-1-ил)метил)изоникотинамида



N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-метил-3а,7а-дигидро-1H-индазол-1-ил)метил)изоникотинамид был получен, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-хлор-1H-индазол-1-ил)метил)изоникотинамида (пример 105). LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z рассчитано 401.2, найдено 401.0. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 8.68 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26-7.13 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

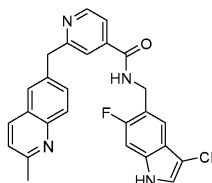
Пример 109. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-метил-2-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-метил-2-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (19 мг, 13% выход за 2 стадии) был получен, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 15), в виде пурпурного твердого вещества. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z рассчитано 537.1, найдено 537.1.

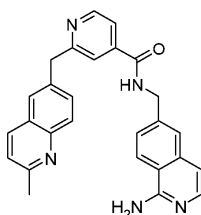
^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 11.40 (s, 1H), 9.27-9.24 (t, 1H), 8.63-8.62 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75-7.45 (m, 5H), 7.24-7.21 (d, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.60-4.58 (d, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.52-2.51 (t, 3H).

Пример 110. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



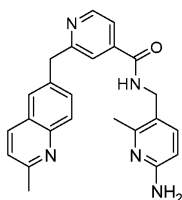
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (16 мг, 15%) получали, как описано в примере 24, стадия 7, в виде желтого твердого вещества. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z рассчитано 459.1, найдено 459.1. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 300 МГц) δ 11.39 (s, 1H), 9.24 (t, 1H), 8.66-8.64 (d, 1H), 8.18-8.16 (d, 1H), 7.85-7.78 (m, 3H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 3H), 7.24-7.20 (d, 1H), 4.59-4.57 (d, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).

Пример 111. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



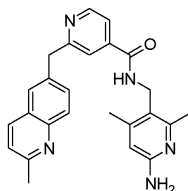
N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (30 мг, 20% выход за 2 стадии) был получен, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 142). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z рассчитано 434.2, найдено 434.2. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8.64 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77-7.59 (m, 6 H), 7.47 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.68 (s, 3H).

Пример 112. Получение N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



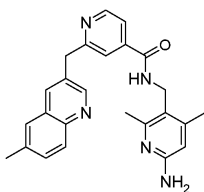
N-((6-Амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (29 мг, 14%) получали, как описано в примере 24, стадия 7, в виде желтого твердого вещества. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z рассчитано 398.1, найдено 398.1. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 9.02 (t, 1H), 8.65-8.63 (d, 1H), 8.18-8.16 (d, 1H), 7.86-7.63 (m, 5H), 7.38-7.36 (d, 2H), 7.26-7.24 (d, 1H), 6.25-6.23 (d, 1H), 5.77-5.76 (d, 2H), 4.33-4.29 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

Пример 113. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



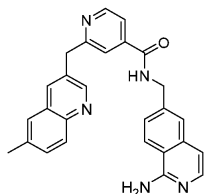
N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (45 мг, 16%) получали, как описано в примере 24, стадия 7. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z рассчитано 411.9, найдено 411.9. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 300 МГц) δ 8.59-8.65 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.30-4.34 (m, 3H), 2.61 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

Пример 114. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



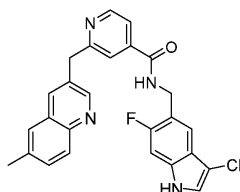
N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (29 мг, 21%) получали, как описано в примере 24, стадия 7, в виде желтого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 412.1, найдено 412.1. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ 8.72 (s, 1H), 8.57-8.52 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.80-7.58 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.26 (s, 4H), 2.42-2.39 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

Пример 115. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



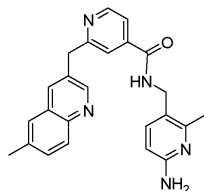
N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (27 мг, 18% выход за 2 стадии) был получен, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 142). LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 434.2, найдено 434.2. 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8.74 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).

Пример 116. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



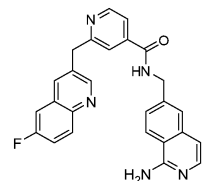
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (62 мг, 40%) получали, как описано в примере 24, стадия 7, в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 459, найдено 459. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ 11.39 (s, 1H), 9.24 (t, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65-7.67 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).

Пример 117. Получение N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



N-((6-Амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид получали, как описано в примере 24, стадия 7.

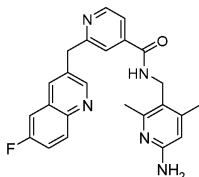
Пример 118. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (30 мг, 20% выход за 2 стадии) был получен, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-

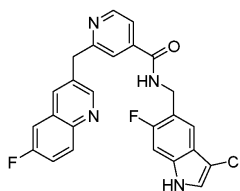
метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 142). LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 438.2, найдено 438.2. 1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8.81 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.44 (s, 2H).

Пример 119. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



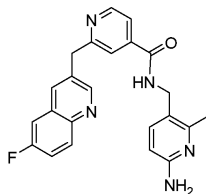
N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (35 мг, 25%) получали, как описано в примере 24, стадия 7, в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 416.1, найдено 416.1. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 300 МГц) δ 8.87-8.86 (d, 1H), 8.66-8.58 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 6.11 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.36-4.33 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

Пример 120. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



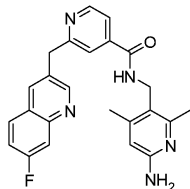
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (42 мг, 26.8%) получали, как описано в примере 24, стадия 7. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 463.1, найдено 463.1. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 300 МГц) δ 11.41 (s, 1H), 9.26 (t, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02-8.07 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.39 (s, 2H).

Пример 121. Получение N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



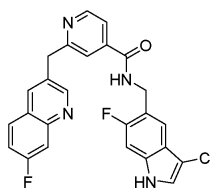
N-((6-Амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (18 мг, 13.2%) получали, как описано в примере 24, стадия 7. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 401.9, найдено 401.9. 1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8.80 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01-8.04 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63-7.64 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 4.43 (d, 4H), 2.38 (s, 3H).

Пример 122. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



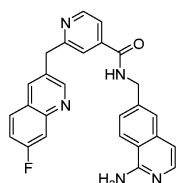
N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (35 мг, 25%) получали, как описано в примере 24, стадия 7. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 415.9, найдено 415.9. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 300 МГц) δ 8.92 (d, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.35-4.37 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

Пример 123. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



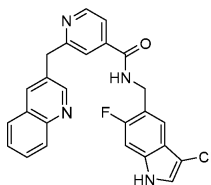
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (45 мг, 28.7%) получали, как описано в примере 24, стадия 7. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 462.8, найдено 462.8. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 300 МГц) δ 11.39-11.42 (m, 1H), 9.26 (t, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65-7.74 (m, 2H), 7.43-7.55 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.38 (s, 2H).

Пример 124. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



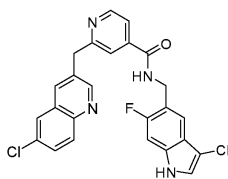
N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (16 мг, 10.8%) был получен, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 142). LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 437.8, найдено 437.8. 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8.72 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.29 (s, 2H).

Пример 125. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(хинолин-3-илметил)изоникотинамида



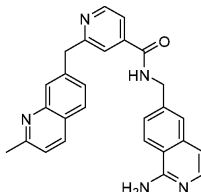
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(хинолин-3-илметил)изоникотинамид (24 мг, 17%) получали, как описано в примере 24, стадия 7, в виде желтого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 445.1, найдено 445.1. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ 11.40 (s, 1H), 9.26 (t, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.66-8.65 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.05-8.00 (t, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.24-7.21 (d, 1H), 4.60-4.59 (d, 2H), 4.44 (s, 2H).

Пример 126. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-хлор хинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (12 мг, 15%) получали, как описано в примере 24, стадия 7, в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 479, найдено 479. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ 11.39 (s, 1H), 9.25 (t, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.40 (s, 2H).

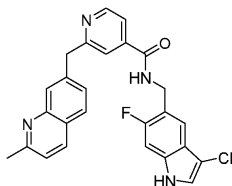
Пример 127. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамида



N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамид (35 мг, 22%) был получен, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-

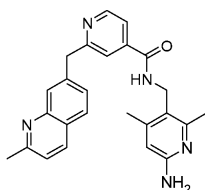
ил)метил)изоникотинамида (пример 142). LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 434, найдено 434. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ 9.39 (t, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.80-7.85 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.60 (d, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).

Пример 128. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамида



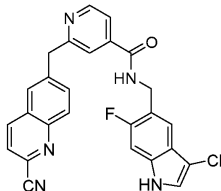
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамид (25 мг, 15%) получали, как описано в примере 24, стадия 7. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 459, найдено 459. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 300 МГц) δ 11.40 (br, 1H), 9.26 (t, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.79-7.84 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 4.57 (d, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).

Пример 129. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамида



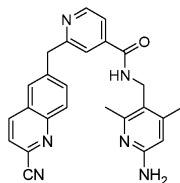
N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамид (10 мг, 7%) получали, как описано в примере 24, стадия 7. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 412, найдено 412. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 300 МГц) δ 8.59-8.64 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.33 (s, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

Пример 130. Получение N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(2-цианохинолин-6-илметил)изоникотинамида



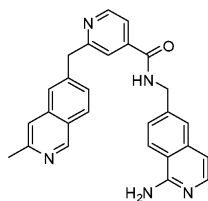
N-(3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(2-цианохинолин-6-илметил)изоникотинамид (90 мг, 22%) получали, как описано в примере 24, стадия 7. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 570.1, найдено 570.1. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ 11.41 (s, 1H), 9.26 (t, 1H), 8.60-8.65 (m, 2H), 8.00-8.08 (m, 3H), 7.87-7.89 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66-7.67 (dd, 1H), 7.50-7.51 (d, 1H), 7.43-7.45 (d, 1H), 7.21-7.24 (d, 1H), 4.58-4.59 (d, 2H), 4.42 (s, 2H).

Пример 131. Получение N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)-2-(2-цианохинолин-6-илметил)изоникотинамида

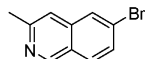


N-(6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)-2-(2-цианохинолин-6-илметил)изоникотинамид (90 мг, 26%) получали, как описано в примере 24, стадия 7. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 423.1, найдено 423.1. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ 8.60-8.64 (m, 3H), 8.00-8.07 (m, 3H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61-7.62 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.33-4.40 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

Пример 132. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

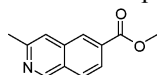


Стадия 1. Получение 6-бром-3-метилизохинолина



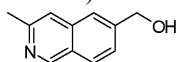
К раствору 4-бромбензиламина (10.0 г, 54 ммоль, 1.0 экв.) в DCE (100 мл) добавляли 1,1-диметоксипропан-2-он (7.0 г, 59 ммоль, 1.1 экв.) и $MgSO_4$ (20 г). Смесь перемешивали при 40°C на протяжении ночи, затем к смеси добавляли $NaBH_3CN$ (4.08 г, 64.8 ммоль, 1.2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением желтого масла. Хлорсульфовую кислоту (30 мл) охлаждали до -10°C, и полученный выше сырой продукт добавляли по каплям. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 10 мин, затем охлаждали и выливали на лед. Смесь нейтрализовали 2 М NaOH и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 2/1, объемное содержание) с получением 6-бром-3-метилизохинолина (4.0 г, 34% выход за 3 стадии) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение метил 3-метилизохинолин-6-карбоксилата



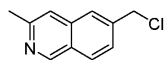
В сосуд для автоклава загружали 6-бром-3-метилизохинолин (4.0 г, 18 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (735 мг, 0.9 ммоль, 0.05 экв.) и триэтиламин (5.0 мл, 36 ммоль, 2 экв.) в 40 мл метанола. Сосуд три раза продували азотом и три раза монооксидом углерода. В сосуде повышали давление до 3 МПа с помощью монооксида углерода и нагревали до 100°C. Реакцию таким образом перемешивали на протяжении ночи, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученный в результате раствор концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 1/1, объемное содержание) с получением метил 3-метилизохинолин-6-карбоксилата (3.4 г, 94%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. Получение (3-метилизохинолин-6-ил)метанола



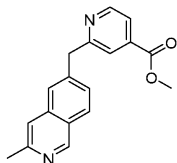
К раствору метил 3-метилизохинолин-6-карбоксилата (3.3 г, 16.42 ммоль, 1 экв.) в сухом THF (100 мл) добавляли $LiAlH(t-BuO)_3$ (12.5 г, 45.25 ммоль, 3 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч, и затем реакцию останавливали добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 1/1, объемное содержание) с получением (3-метилизохинолин-6-ил)метанола (2.5 г, 89%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4. Получение 6-хлорметил-3-метилизохинолина



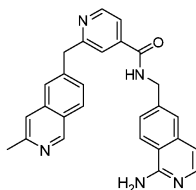
К (3-метилизохинолин-6-ил)метанолу (1.5 г, 8.67 ммоль, 1 экв.) добавляли $SOCl_2$ (9 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Летучие вещества затем удаляли при 40°C под вакуумом, и остаток растворяли в DCM. Смесь промывали насыщенным водным $NaHCO_3$, высушивали и концентрировали с получением 6-хлорметил-3-метилизохинолина (1.4 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5. Получение метил-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотината



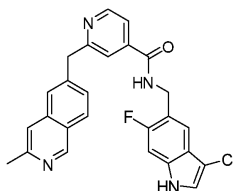
Метил-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинат (1.0 г, 47%) получали, как описано для примера 24, стадия 5.

Стадия 6. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



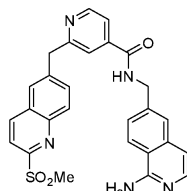
N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (20 мг, 14% выход за 2 стадии) был получен, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 142). LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 434.2, найдено 434.2. 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9.06 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.64 (s, 3H).

Пример 133. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



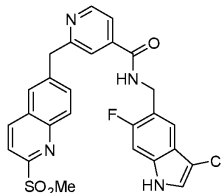
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (43 мг, 28% выход за 2 стадии) получали, как описано для примера 132. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 459.1, найдено 459.1. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ 11.42 (s, 1H), 9.26 (t, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

Пример 134. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



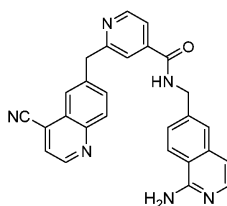
N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (34 мг, 34% выход за 2 стадии) был получен, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 142). LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 498.2, найдено 498.2. 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8.66 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.37 (s, 3H).

Пример 135. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



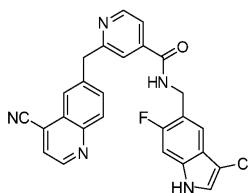
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (24 мг, 23%) получали, как описано в примере 24, стадия 7. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 523.1, найдено 523.1. 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8.53 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.25 (s, 3H).

Пример 136. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



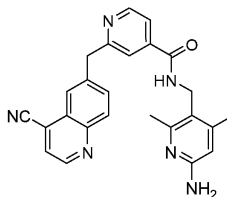
N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (43 мг, 29% выход за 2 стадии) был получен, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 142). LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 445.2, найдено 445.2. 1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 9.40 (t, 1H), 9.06 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.15-8.11 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.50 (s, 2H).

Пример 137. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



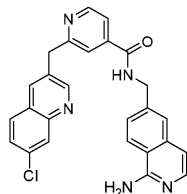
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (45 мг, 29%) получали, как описано в примере 24, стадия 7, в виде желтого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 470.1, найдено 470.1. 1H ЯМР ($DMSO$, 400 МГц) δ 11.42 (s, 1H), 9.28 (t, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.49 (s, 2H).

Пример 138. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



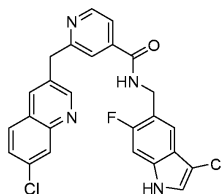
N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (23 мг, 17% выход) получали, как описано в примере 24, стадия 7, в виде желтого твердого вещества. LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 423.2, найдено 423.2. 1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8.98 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

Пример 139. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



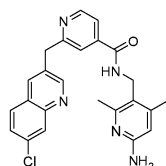
N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (34 мг, 23% выход за 2 стадии) был получен, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (пример 142). LRMS ($M+H^+$) m/z рассчитано 454.1, найдено 454.1. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ 9.42 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.63 (d, 2H), 4.42 (s, 2H).

Пример 140. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



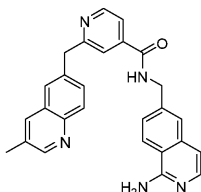
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (35 мг, 23%) получали, как описано в примере 24, стадия 7, в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 479.1, найдено 479.1. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 11.42 (s, 1H), 9.27 (t, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.40 (s, 2H).

Пример 141. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



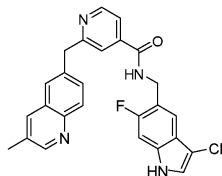
N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (10 мг, 7%) получали, как описано в примере 24, стадия 7, в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 432.2, найдено 432.2. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8.87 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

Пример 142. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



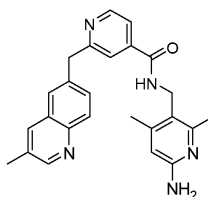
К раствору 2-(3-метилхинолин-6-илметил)изоникотиновой кислоты (150 мг, сырая) в DMF (15 мл) добавляли 6-аминометилизохинолин-1-иламин (62 мг, 0.36 ммоль, 1.0 экв.) с последующим добавлением EDCI (104 мг, 0.54 ммоль, 1.5 экв.), НОВТ (73 мг, 0.54 ммоль, 1.5 экв.) и ТЕА (109 мг, 1.08 ммоль, 3.0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 40°C и оставляли перемешиваться на протяжении ночи. Добавляли воду, и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (30 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 434, найдено 434. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 9.40 (t, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75-7.80 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.60 (d, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

Пример 143. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



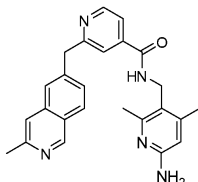
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (30 мг, 18%) получали, как описано для примера 24, стадия 7, в виде желтого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 459, найдено 459. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 11.42 (br, 1H), 9.25 (t, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 4.58 (d, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

Пример 144. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



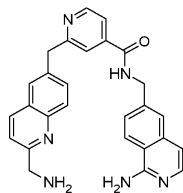
К раствору 2-(3-метилхинолин-6-илметил)изоникотиновой кислоты (150 мг, сырая) в DMF (15 мл) добавляли 5-аминометил-4,6-диметилпиридин-2-иламин дигидрохлорид (400 мг, сырой) с последующим добавлением EDCI (104 мг, 0.54 ммоль, 1.5 экв.), НОБТ (73 мг, 0.54 ммоль, 1.5 экв.) и ТЕА (109 мг, 1.08 ммоль, 3.0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 40°C и оставляли перемешиваться на протяжении ночи. Добавляли воду, и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (25 мг, 17%) в виде желтого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 412, найдено 412. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 8.71 (s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.32 (s, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

Пример 145. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

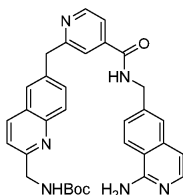


N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (29 мг, 21%) получали, как описано для примера 24, стадия 7. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 412.2, найдено 412.2. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 9.05 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

Пример 146. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

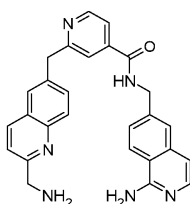


Стадия 1. Получение трет-бутил-(6-((4-((1-аминоизохинолин-6-ил)метилкарбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-ил)метилкарбамата



трет-Бутил-(6-((4-((1-аминоизохинолин-6-ил)метилкарбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-ил)метилкарбамат (70 мг, 35%) получали, как описано для примера 24, стадия 7.

Стадия 2. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



К раствору трет-бутил-(6-((4-((1-аминоизохинолин-6-ил)метилкарбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-ил)метилкарбамата (80 мг, 0.13 ммоль) в EtOAc (1 мл) добавляли раствор HCl/EtOAc. Смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпавший осадок собирали фильтрованием с получением N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (50 мг, 66%) в виде не совсем белого твердого вещества. LRMS (M+H⁺) m/z рассчитано 449.2, найдено 449.2. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 13.51 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.25 (br, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.63-8.62 (m, 4H), 8.45 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 3H), 7.89 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73-7.64 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 4.69 (d, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.39 (t, 2H).

II. Оценка биологического действия.

Пример 1. Ингибирование фермента *in vitro*.

Способность соединений, описанных в данном документе, ингибировать активность калликрейна плазмы человека количественно оценивали в соответствии с представленной ниже методикой.

В DMSO был приготовлен 10 мМ раствор тестируемого соединения. Этот раствор последовательно разводили в пропорции 1:5 в DMSO с получением растворов тестируемого соединения с концентрациями 2000, 400, 80, 16, 3.2, 0.64, 0.128, 0.0256 и 0.00512 мкМ. Также была включена контрольная пробирка, содержащая только DMSO. 16 мкл каждого раствора тестируемого соединения смешивали с 384 мкл буфера для анализа (50 мМ Tris-HCl, pH 7.5, 150 мМ NaCl, 0.01% Triton X-100) с получением "буферного маточного раствора 4X тестируемого соединения".

Отдельно готовили 40 нМ раствор калликрейна плазмы человека (Abcam) и 93.6 мкМ раствор Pro-Phe-Arg-AMC (Bachem) с использованием буфера для анализа. Эти растворы обозначены здесь как 4X hPK и 2X PFR-AMC соответственно.

60 мкл каждого буферного маточного раствора 4X тестируемого соединения объединяли с 60 мкл из 4X hPK с получением 120 мкл "буферного маточного раствора 2X тестируемого соединения/2X hPK". Из этой смеси удаляли 50 мкл и помещали в двоянные лунки планшета для микротитрования с U-образным дном Microfluor1Black (Thermo Scientific).

Этот планшет инкубировали в течение 5 мин при 37°C. В каждую лунку добавляли 50 мкл предварительно подогретого 2X PFR-AMC для начала ферментативной реакции. Расщепление PFR-AMC контролировали на планшет-ридере Biotek Synergy H4 при 37°C. Показания снимали через каждые 43 с в течение 1 ч. Самая высокая средняя скорость в течение 20 считываний (~15 мин) использовалась для расчета IC₅₀. IC₅₀ рассчитывали с использованием Gen5 (Biotek Instruments).

Определяли способность соединений, представленных в табл. 3, ингибировать активность калликрейна плазмы человека.

Таблица 3

Пример химического синтеза	Наименование	hPK IC ₅₀ (мкМ)
1	6-((4-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-карбоксамид	В
2	6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-карбоксамид	В
3	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
4	6-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-карбоксамид	В
5	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
6	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
7	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
8	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-фторхиноксалин-2-ил)метил)изоникотинамид	В
9	2-((2-(ацетамидометил)хинолин-6-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид	В
10	2-((2-(ацетамидометил)хинолин-6-ил)метил)-N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	В
11	2-((2-(ацетамидометил)хинолин-6-ил)метил)-N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)изоникотинамид	В
12	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	А
13	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	В

14	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	B
15	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
16	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
17	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
18	N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
19	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
20	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
21	N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
22	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-хлор-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)метил)изоникотинамид	B
23	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-хлор-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)метил)изоникотинамид	C
24	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид	B
25	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид	B
26	N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	C
27	2-амино-5-((2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамидо)метил)-6-метилникотинамид	D
28	N-((6-амино-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	C
29	N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
30	N-((6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	D
31	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
32	2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)-N-((6-фтор-1H-индазол-5-ил)метил)изоникотинамид	C

33	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
34	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
35	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
36	N-((3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)метил)-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	C
37	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
38	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
39	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
40	N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
41	2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)-N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид	A
42	2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)-N-(2-метил-6-(метиламино)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид	B
43	N-((6-амино-2-циклопропилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	B
44	2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)-N-(6-(диметиламино)-2-метилпиридин-3-ил)метил)изоникотинамид	D
45	2-((2-(аминометил)хиолин-6-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид	B
46	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
47	N-((3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)метил)-2-((3-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	C
48	N-((3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)метил)-2-((6-метилхиолин-3-ил)метил)изоникотинамид	D
49	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
50	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
51	N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
52	2-((3-хлор-8-цианохиолин-6-ил)метил)-N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид	A
53	N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	B
54	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
55	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A

56	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
57	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
58	6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид	A
59	3-хлор-6-((4-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид	A
60	3-хлор-6-((4-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид	A
61	3-хлор-6-((4-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид	A
62	6-((4-(((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид	A
63	6-((4-(((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид	A
64	6-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид	A
65	3-хлор-6-((4-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид	A
66	3-хлор-6-((4-(((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид	A
67	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
68	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
69	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
70	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
71	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
72	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
73	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A

74	N-((3-хлор-4-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
75	N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
76	2-((8-циано-3-метилхинолин-6-ил)метил)-N-((6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)изоникотинамид	А
77	6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид	А
78	6-((4-(((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид	А
79	6-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид	А
80	6-((4-(((3-хлор-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид	А
81	6-((4-(((3-хлор-4-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид	А
82	6-((4-(((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид	А
83	6-((4-(((6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид	А
84	6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоновая кислота	А
85	N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3Н)-ил)метил)изоникотинамид	В
86	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3Н)-ил)метил)изоникотинамид	В
87	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3Н)-ил)метил)изоникотинамид	В
88	2-((7-хлор-3-оксоизохинолин-2(3Н)-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)изоникотинамид	В
89	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
90	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
91	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А

92	метил 6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхиолин-8-карбоксилат	A
93	6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхиолин-8-карбоновая кислота	A
94	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(гидроксиметил)хиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
95	метил 6-((4-(((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхиолин-8-карбоксилат	A
96	6-((4-(((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхиолин-8-карбоновая кислота	B
97	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(гидроксиметил)хиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
98	6-амино-3-((2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)изоникотинамидо)метил)-2,4-диметилпиридин 1-оксид	B
99	6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхиолин-1-оксид	A
100	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3,8-дихлорхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
101	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3,8-дихлорхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
102	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-5-фторхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
103	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-5-фторхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
104	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхиолин-6-ил)метил)-6-метилизоникотинамид	A
105	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-хлор-1H-индазол-1-ил)метил)изоникотинамид	A
106	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-хлор-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотинамид	A
107	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-метил-2H-индазол-2-ил)метил)изоникотинамид	B
108	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((5-метил-1H-индазол-1-ил)метил)изоникотинамид	A
109	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-метил-2-(метилсульфонил)хиолин-3-ил)метил)изоникотинамид	B
110	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A

111	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
112	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
113	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
114	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	A
115	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	A
116	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	A
117	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	A
118	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	A
119	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	A
120	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	A
121	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	A
122	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	A
123	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	A
124	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	A
125	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((хинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	A
126	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((6-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	A
127	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамид	A
128	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамид	A
129	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамид	B
130	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((2-изоцианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
131	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-изоцианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
132	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
133	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A

134	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	B
135	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	B
136	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
137	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	B
138	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
139	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	A
140	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	A
141	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	A
142	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
143	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
144	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
145	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
146	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	B

Примечание: значения IC_{50} биохимического анализа обозначены в следующих диапазонах:

A: ≤ 0.10 мкМ

C: > 1.0 мкМ до ≤ 10 мкМ

B: > 0.10 мкМ до ≤ 1.0 мкМ

D: > 10 мкМ

Пример 2. Клеточный анализ *in vitro*.

Способность описанных в настоящем документе соединений ингибировать клеточную активность калликрейна оценивали количественно и определяли соответствующее значение EC_{50} .

Материалы.

Ингибитор калликрейна плазмы C1NH (Athens Research & Technology, Cat#16-16-031509); эллаговая кислота (Sigma, E2250); субстрат Z-FR-2-AMC (GL Biochem, Cat#55352); Nunc™ 96-луночные полипропиленовые планшеты MicroWell™ (Nunc, Cat#267342).

Методики.

Все разведения готовили в буфере для анализа, содержащем 50 мМ Tris-HCl pH 7.2, 150 мМ NaCl и 0.01% Triton X-100.

Четырехкратные серийные разведения готовили из 107.53 мкМ маточного раствора ингибитора калликрейна плазмы C1NH с получением десяти растворов с концентрациями в диапазоне от 20 мкМ до 0.76 нМ. Таким же образом, четырехкратные серийные разведения готовили из 10 мМ маточных растворов различных тестируемых соединений с получением десяти растворов с концентрациями в диапазоне от 4 мМ до 0.015 мкМ. Десять растворов исследуемых соединений, приготовленных последовательным разбавлением, дополнительно 50-кратно разбавляли в буфере для анализа.

Плазму человека размораживали на льду и центрифугировали в течение 15 мин при 4°C для удаления тромбоцитов. 1 мМ маточный раствор эллаговой кислоты разбавляли до 8 мкМ и смешивали с плазмой человека после удаления тромбоцита, в соотношении 1:0.8. Смесь плазмы человека и эллаговой кислоты дополнительно 32-кратно разбавляли в буфере для анализа с получением конечной смеси для использования в анализе ингибирования. Объем 22.5 мкл конечной смеси плазмы человека и эллаговой кислоты добавляли в 96-луночный микропланшет, и планшет инкубировали в течение 15 мин при 37°C. Ингибитор C1NH в различных концентрациях, полученных путем последовательных разведений, как описано выше, добавляли в лунки с контрольным ингибитором. Объем ингибитора C1NH, добавленного в каждую лунку с контрольным ингибитором, составлял 12.5 мкл с получением конечных концентраций 5, 1.25 мкМ, 312.5, 78.125, 19.531, 4.883, 1.221, 0.305, 0.076 и 0.019 нМ. Каждая концентрация C1NH исследовалась в двух параллельных испытаниях.

Исследуемые соединения в различных концентрациях, также полученные путем серийных разведений, как описано выше, добавляли в лунки для анализа. Объем тестируемого соединения, добавленного в каждую лунку для анализа, составил 12.5 мкл с получением конечной концентрации 20, 5, 1.25 мкМ, 312.5, 78.125, 19.531, 4.883, 1.221, 0.305 и 0.076 нМ. Каждая концентрация тестируемого соединения исследовалась в двух параллельных испытаниях.

В дополнение к лункам контроля ингибитора и лункам для анализа 96-луночный аналитический планшет содержал лунки с положительным контролем, которые содержали смесь плазмы человека и эллаговой кислоты без ингибитора C1NH или исследуемых соединений, и лунки для фоновой калибровки,

которые не содержали ни смесь человеческой плазмы и эллаговой кислоты, ни тестируемых соединений. Общий объем жидкости в лунках с положительным контролем и фоновых лунках был доведен до 35 мкл с применением буфера для анализа.

Аналитический планшет, содержащий ингибиторы C1NH и тестируемые соединения, смешанные с плазмой человека и эллаговой кислотой и соответствующими контрольными растворами, инкубировали при 37°C в течение 5 мин. 10 мМ маточного раствора субстрата Z-FR-2-АМС разбавляли до 133.2 мкМ в буфере для анализа, и в каждую лунку добавляли 15 мкл разведенного субстрата с получением конечной концентрации субстрата 40 мкМ в каждой лунке. Реагенты хорошо перемешивали осторожным встряхиванием планшета в течение 30 с.

Ферментативную реакцию количественно оценивали путем непосредственного кинетического считывания аналитического планшета с использованием длин волн возбуждения/испускания 330/440 нм соответственно. Интенсивность флуоресценции регистрировали в течение 60 мин, используя временной интервал 43 с.

Ингибирующую активность исследуемых соединений оценивали с использованием значений IC₅₀, рассчитанных в соответствии с кривой зависимости "доза-эффект" исследуемых соединений, построенной с помощью уравнения "log(ингибитор)-ответ(изменяемый наклон)" в программном обеспечении GraphPadPrism (GraphPad Software, Inc.).

Процент ингибирования рассчитывали, используя следующее уравнение:

$$\text{Ингибирование, \%} = 100 - \frac{\text{значение образца} - \text{среднее(BG)}}{\text{среднее(PC)} - \text{среднее(BG)}} \times 100$$

где среднее (BG) представляет собой среднее значение интенсивности флуоресценции лунок для фоновой калибровки и среднее (PC) представляет собой среднее значение интенсивности флуоресценции лунок с положительным контролем.

В табл. 4 приведены значения EC₅₀ различных соединений, описанных в настоящем документе.

Таблица 4

Пример химического синтеза	Наименование	Контактное исследование, EC ₅₀ (мкМ)
15	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
16	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A
17	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	A

18	N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-ил)метил)изоникотинамид	В
19	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
20	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
21	N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
31	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
33	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	В
34	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
35	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
38	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	В
39	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
40	N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	В
50	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
56	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	В
57	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	В
58	6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид	А
59	3-хлор-6-((4-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид	В
60	3-хлор-6-((4-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид	В
61	3-хлор-6-((4-(((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-8-карбоксамид	В
62	6-((4-(((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид	А

64	6-((4-((1-аминоизохиолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхиолин-8-карбоксаид	A
65	3-хлор-6-((4-((3-хлор-4-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хиолин-8-карбоксаид	A
66	3-хлор-6-((4-((6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хиолин-8-карбоксаид	B
67	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хиолин-6-ил)метил)изоникотинаид	A
68	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хиолин-6-ил)метил)изоникотинаид	A
69	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хиолин-6-ил)метил)изоникотинаид	A
70	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинаид	A
71	N-((1-аминоизохиолин-6-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинаид	A
72	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинаид	B
73	N-((3-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил)-2-((8-циано-3-метилхиолин-6-ил)метил)изоникотинаид	B
77	6-((4-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхиолин-8-карбоксаид	A
78	6-((4-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхиолин-8-карбоксаид	A
79	6-((4-((1-аминоизохиолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхиолин-8-карбоксаид	A
80	6-((4-((3-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхиолин-8-карбоксаид	A
81	6-((4-((3-хлор-4-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхиолин-8-карбоксаид	B
82	6-((4-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхиолин-8-карбоксаид	B

83	6-((4-(((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоксамид	В
84	6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоновая кислота	А
89	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
91	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
100	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3,8-дихлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
110	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	В
111	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	В
113	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
114	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	А
115	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	А
116	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	В
117	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	В
118	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид	А
132	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	В
142	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
143	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	В
144	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А
145	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид	А

Примечание: данные анализа ЕС₅₀ обозначены в следующих диапазонах:

А: ≤ 0.10 мкМ

С: > 1.0 мкМ до ≤ 10 мкМ

В: > 0.10 мкМ до ≤ 1.0 мкМ

Д: > 10 мкМ

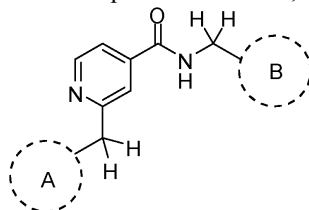
III. Получение фармацевтических лекарственных форм.

Пример. Таблетки для перорального применения.

Таблетку получали путем смешивания 48 мас.% соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 45 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 5 мас.% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и 2 мас.% стеарата магния. Таблетки получали путем прямого прессования. Общая масса прессованных таблеток поддерживалась на уровне 250-500 мг.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (Ia)



где кольцо А представляет собой необязательно замещенное бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из необязательно замещенного хинолин-3-ила, необязательно замещенного хинолин-6-ила, необязательно замещенного хинолин-7-ила, необязательно замещенного 1-оксоизохинолин-2(1H)-ила, необязательно замещенного 3-оксоизохинолин-2(3H)-ила, необязательно замещенного изохинолин-6-ила, необязательно замещенного индол-5-ила, необязательно замещенного 1H-индазол-1-ила, необязательно замещенного 2H-индазол-2-ила или необязательно замещенного хиноксалин-2-ила; и

кольцо В представляет собой необязательно замещенное моноциклическое гетероарильное кольцо, выбранное из необязательно замещенного имидазолила, необязательно замещенного пиразолила, необязательно замещенного пиридинила, необязательно замещенного пиридазинила, необязательно замещенного пиримидинила или необязательно замещенного пирозинила;

где каждый гетероарил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, вы-

бранными из алкила, необязательно замещенного галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом; гало, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, карбоциклила, необязательно замещенного галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом; карбоциклилалкила, необязательно замещенного галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом; гетероциклила, необязательно замещенного галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом; гетероциклилалкила, необязательно замещенного галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом; $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равен 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равен 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой необязательно замещенный хинолин-3-ил, необязательно замещенный хинолин-6-ил, необязательно замещенный хинолин-7-ил, необязательно замещенный изохинолин-6-ил, необязательно замещенный индол-5-ил, необязательно замещенный 1Н-индазол-1-ил, необязательно замещенный 2Н-индазол-2-ил или необязательно замещенный хиноксалин-2-ил.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из необязательно замещенного хинолин-3-ила, необязательно замещенного хинолин-6-ила, необязательно замещенного хинолин-7-ила, необязательно замещенного изохинолин-6-ила, необязательно замещенного индол-5-ила, необязательно замещенного 1Н-индазол-1-ила или необязательно замещенного 2Н-индазол-2-ила.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой необязательно замещенный хинолин-6-ил или необязательно замещенный хинолин-3-ил.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где необязательно замещенный хинолин-6-ил или необязательно замещенный хинолин-3-ил замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из необязательно замещенного C_1-C_3 -алкила, галогена, $-CN$, $-SO_2Me$, $-SO_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CH_2NHAc$, $-CO_2Me$, $-CO_2H$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-NH_2$, $-OH$ или $-OMe$.

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где необязательно замещенный хинолин-6-ил замещен, по меньшей мере, в положении 3.

7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где хинолин-6-ил выбран из 3-хлорхинолин-6-ила, 3-метилхинолин-6-ила, 3-трифторметилхинолин-6-ила, 3-фторхинолин-6-ила или 3-цианохинолин-6-ила.

8. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где необязательно замещенный хинолин-3-ил замещен, по меньшей мере, в положении 6 или в положении 7.

9. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой необязательно замещенный имидазол.

10. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В выбрано из необязательно замещенного пиридазина, необязательно замещенного пиримидинила или необязательно замещенного пиразинила.

11. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой необязательно замещенный пиридин.

12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где необязательно замещенный пиридин представляет собой необязательно замещенный аминопиридин.

13. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, где необязательно замещенный аминопиридин представляет собой необязательно замещенный 6-аминопиридин-3-ил.

14. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из необязательно замещенного хинолила и кольцо В представляет собой необязательно замещенный аминопиридин.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из
 6-(((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)хинолин-2-карбоксамид;
 N-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида;
 2-(((2-(ацетамидометил)хинолин-6-ил)метил)-N-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)изоникотинамида;
 N-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(((6-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамида;
 N-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида;
 N-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(((3-хлор-1Н-индол-5-ил)метил)изоникотинамида;
 N-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(((3-метил-1Н-индол-5-ил)метил)изоникотинамида;
 N-(((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида;

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида;
 N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида;
 N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида;
 N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида;
 N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида;
 N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида;
 N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамида;
 N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-изоцианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида;

да;
 N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида;
 N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида;
 N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида и
 N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида.

16. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, представляющее собой 6-((4-(((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид или

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид.

17. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, представляющее собой

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид или
 N-((6-амино-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид.

18. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, представляющее собой

N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
 или

N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид.

19. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, представляющее собой

N-((6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;
 N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид или

N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид.

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представляющее собой

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид.

21. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, представляющее собой

6-((4-(((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид или

6-((4-(((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-хлорхинолин-8-карбоксамид.

22. Фармацевтическая композиция для ингибирования фермента калликреина плазмы, содержащая соединение по любому из пп.1 или 15-21 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

23. Способ ингибирования фермента калликреина плазмы, включающий контактирование фермента калликреина плазмы с соединением по любому из пп.1 или 15-21.

24. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1 или 15-21 для лечения ангионевротического отека пациента, нуждающегося в этом.

25. Применение по п.24, в котором ангионевротический отек представляет собой наследственный ангионевротический отек.

26. Фармацевтическая композиция для ингибирования фермента калликреина плазмы, содержащая N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

27. Применение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида или его фармацевтически приемлемой соли для лечения ангионевротического отека у пациента, нуждающегося в этом.

28. Применение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида или его фармацевтически приемлемой соли для лечения наследственного ангионевротического отека у пациента, нуждающегося в этом.

