

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290485 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.28

(22) Дата подачи заявки
2020.02.13

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01)
C07D 491/20 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ

(31) PCT/GB2019/052252

(32) 2019.08.09

(33) GB

(86) PCT/GB2020/050331

(87) WO 2021/028649 2021.02.18

(71) Заявитель:

КАЛВИСТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ЛИМИТЕД (GB)

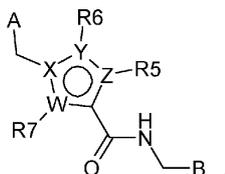
(72) Изобретатель:

Дэйви Ребекка Луиз, Эдвардс
Ханнах Джой, Эванс Дэвид Майкл,
Ходгсон Саймон Тинби, Маццакани
Алессандро, Стокс Майкл Джон,
Бейкер Томас Мэттью, Конрой
Мэттью Роберт, Смит Элан Джон,
Кларк Дэвид Эдвард (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



композициям, содержащим данные соединения; применению данных соединений в терапии (например, в лечении или предотвращении заболевания или состояния, в котором участвует активность плазменного калликреина); и способам лечения пациентов данными соединениями; где R5, R6, R7, A, B, W, X, Y и Z определены в описании.

A1

202290485

202290485

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 570955EA/019

ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ

Настоящее изобретение относится к ингибиторам ферментов, которые представляют собой ингибиторы плазменного калликреина и к фармацевтическим композициям и применениям данных ингибиторов.

Уровень техники настоящего изобретения

Гетероциклические соединения настоящего изобретения представляют собой ингибиторы плазменного калликреина и имеют ряд терапевтических применений, в частности в лечении брадикинин-опосредованного ангионевротического отека, наследственного ангионевротического отека и ненаследственного брадикинин-опосредованного ангионевротического отека (BK-AEnH).

Плазменный калликреин представляет собой трипсиноподобную сериновую протеазу, которая высвобождает кинины из кининогенов (смотри K. D. Bhoola et al., "Kallikrein-Kinin Cascade", Encyclopedia of Respiratory Medicine, p483-493; J. W. Bryant et al., "Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters" Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry, 7, p234-250, 2009; K. D. Bhoola et al., Pharmacological Rev., 1992, **44**, 1; и D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides", Brazilian Journal of Medical u Biological Research 2000, **33**, 665-677). Он представляет собой важный член внутреннего каскада свертывания крови, хотя его роль в данном каскаде не связана с высвобождением брадикинина или ферментативным расщеплением. Плазменный прекалликреин кодируется одним геном и может синтезироваться в печени, а также в других тканях. Он секретируется гепатоцитами в виде неактивного плазменного прекалликреина, который циркулирует в плазме в виде гетеродимерного комплекса, связанного с высокомолекулярным кининогеном (НК), который активируется с образованием активного плазменного калликреина. Эта контактная активационная система (или контактная система) может активироваться отрицательно заряженными поверхностями, которые активируют фактор XII (FXII) до фактора XIIa (FXIIa), некоторыми протеазами, например, плазмином (Hofman et al. Clin Rev Allergy Immunol 2016), который может не требовать отрицательных поверхностей или неправильно свернутыми белками (Maas et al. J Clinical Invest 2008). FXIIa опосредует превращение плазменного прекалликреина в плазменный калликреин и последующее расщепление высокомолекулярного кининогена (НК) с образованием брадикинина, мощного воспалительного гормона. Кинины являются мощными медиаторами воспаления, которые действуют через рецепторы, сопряженные с G-белком, и антагонисты кининов (например, антагонисты рецепторов брадикинина) ранее исследовались в качестве потенциальных терапевтических средств для лечения ряда заболеваний (F. Marceau и D. Regoli, Nature Rev., Drug Discovery, 2004, **3**, 845-852).

Считается, что плазменный калликреин играет роль в ряде воспалительных

заболеваний. Основным ингибитором плазменного калликреина является ингибитор эстеразы C1 серпин. Пациенты с генетическим дефицитом ингибитора эстеразы C1 страдают от наследственного ангионевротического отека (НАО), который приводит к периодическим отекам лица, рук, горла, желудочно-кишечного тракта и гениталий. Пузыри, образующиеся во время острых эпизодов, содержат высокие уровни плазменного калликреина, который расщепляет высокомолекулярный кининоген (НК), высвобождая брадикинин, что приводит к увеличению проницаемости сосудов. Таким образом, «ненаследственный ангионевротический отек» можно определить как любое расстройство, характеризующееся повторяющимися эпизодами брадикинин-опосредованного ангионевротического отека (например, выраженным отеком), вызванного наследственной дисфункцией/дефектом/мутацией. В настоящее время известны три категории НАО: (i) НАО типа 1, (ii) НАО типа 2 и (iii) нормальный C1 ингибитор НАО (нормальный C1-инг НАО). Однако область НАО быстро развивается, поэтому ожидается, что в будущем могут быть определены дополнительные типы НАО.

Не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что НАО типа 1 вызывается мутациями в гене *SERPING1*, которые приводят к снижению уровня ингибитора C1 в крови. Не желая быть связанными теорией, считается, что НАО типа 2 вызывается мутациями в гене *SERPING1*, которые приводят к дисфункции ингибитора C1 в крови. Не желая быть связанными теорией, причина нормального C1 инг НАО определена менее четко, и лежащие в основе генетическая дисфункция/сбой/мутация иногда могут оставаться неизвестными. Известно, что причина нормального C1-инг НАО не связана со снижением уровня или дисфункцией C1 ингибитора (в отличие от НАО 1 и 2 типов). Нормальный C1 инг НАО можно диагностировать, изучив семейный анамнез и отметив, что ангионевротический отек был унаследован от предыдущего поколения (и, таким образом, это наследственный ангионевротический отек). Нормальный C1 инг НАО также можно диагностировать, определив наличие дисфункции/сбоя/мутации в гене, отличном от генов, связанных с C1 ингибитором. Например, сообщалось, что дисфункция/сбой/мутация плазминогена может вызывать нормальный C1 инг НАО (смотри, например, Veronez et al., *Front Med (Lausanne)*. 2019 Feb 21;6:28. doi: 10.3389/fmed.2019.00028; или Recke et al., *Clin Transl Allergy*. 2019 Feb 14;9:9. doi: 10.1186/s13601-019-0247-x.). Также сообщалось, что дисфункция/сбой/мутация фактора XII может вызывать нормальный C1 инг НАО (смотри, например, Mansi et al. 2014 *The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine Journal of Internal Medicine*, 2015, 277; 585-593; или Maat et al. *J Thromb Haemost*. 2019 Jan;17(1):183-194. doi: 10.1111/jth.14325).

Однако ангионевротические отеки не обязательно являются врожденными. Действительно, другой класс ангионевротического отека представляет собой ненаследственный брадикинин-опосредованный ангионевротический отек (ВК-АЕнН), который не вызван унаследованной генетической дисфункцией/сбоем/мутацией. Часто основная причина ВК-АЕнН является неизвестной и/или неопределенной. Однако

признаки и симптомы ВК-АЕнН аналогичны симптомам НАО, что, не ограничиваясь теорией, считается из-за общего опосредованного брадикинином пути между НАО и ВК-АЕнН. В частности, ВК-АЕнН характеризуется повторяющимися острыми приступами, при которых жидкость накапливается вне кровеносных сосудов, блокируя нормальный ток крови или лимфатической жидкости и вызывая быстрый отек тканей, таких как руки, ноги, конечности, лицо, кишечный тракт, дыхательные пути или половые органы.

Конкретные типы ВК-АЕнН включают: ненаследственный ангионевротический отек с нормальным С1 ингибитором (АЕ-нС1 инг), который может быть вызван окружающей средой, гормонами или лекарствами; приобретенный ангионевротический отек; ангионевротический отек, связанный с анафилаксией; ангионевротический отек, индуцированный ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); ангионевротический отек, индуцированный ингибитором дипептидилпептидазы 4; и tPA-индуцированный ангионевротический отек (ангионевротический отек, индуцированный тканевым активатором плазминогена). Однако причины, по которым данные факторы и состояния вызывают ангионевротический отек лишь у относительно небольшой части людей, являются неизвестными.

Факторы окружающей среды, которые могут вызывать АЕ-нС1 инг, включают загрязнение воздуха (Kedarisetty et al., *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Apr 30;194599819846446. doi: 10.1177/0194599819846446) и наночастицы серебра, такие как наночастицы серебра, применяемые в качестве антибактериальных компонентов в продуктах здравоохранения, биомедицинских продуктах и продуктах потребления.

Различные публикации указывают на связь между путями брадикинина и контактной системы и ВК-АЕнНs, а также на потенциальную эффективность лечения, смотри, например: Bas et al. (*N Engl J Med* 2015; Leibfried и Kovary. *J Pharm Pract* 2017); van den Elzen et al. (*Clinic Rev Allerg Immunol* 2018); Han et al (*JCI* 2002).

Ангионевротический отек, вызванный tPA, обсуждается в различных публикациях как потенциально опасное для жизни осложнение после тромболитической терапии у пациентов с острым инсультом (смотри, например, Simão et al., *Blood.* 2017 Apr 20;129(16):2280-2290. doi: 10.1182/blood-2016-09-740670; Fröhlich et al., *Stroke.* 2019 Jun 11;STROKEANA119025260. doi: 10.1161/STROKEANA.119.025260; Rathbun, *Oxf Med Case Reports.* 2019 Jan 24;2019(1):omy112. doi: 10.1093/omcr/omy112; Lekoubou et al., *Neurol Res.* 2014 Jul;36(7):687-94. doi: 10.1179/1743132813Y.0000000302; Hill et al., *Neurology.* 2003 May 13;60(9):1525-7).

Stone et al. (*Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Aug;37(3):483-495.) сообщает, что некоторые лекарственные средства могут вызывать ангионевротический отек.

Scott et al. (*Curr Diabetes Rev.* 2018;14(4):327-333. doi: 10.2174/1573399813666170214113856) сообщает о случаях ангионевротического отека, вызванного ингибитором дипептидилпептидазы-4.

Hermanrud et al., (*BMJ Case Rep.* 2017 Jan 10;2017. pii: bcr2016217802) сообщает о рецидивирующем ангионевротическом отеке, связанном с фармакологическим

ингибированием дипептидилпептидазы IV, а также обсуждает приобретенный ангионевротический отек, связанный с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ACEI-AAE). Kim et al. (*Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019 Jan;124(1):115-122. doi: 10.1111/bcpt.13097) сообщает о ангионевротическом отеке, связанном с блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА). Reichman et al., (*Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Oct;26(10):1190-1196. doi: 10.1002/pds.4260) также сообщает о риске ангионевротического отека у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, ингибиторы БРА и бета-блокаторы. Diestro et al. (*J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 May;28(5):e44-e45. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.030) также сообщает о возможной связи между некоторыми ангионевротическими отеками и БРА.

Giard et al. (*Dermatology.* 2012;225(1):62-9. doi: 10.1159/000340029) сообщает, что брадикинин-опосредованный ангионевротический отек может быть вызван эстрогенной контрацепцией.

Было показано, что обработка большим белковым ингибитором плазменного калликреина эффективно лечит НАО, предотвращая высвобождение брадикинина, который вызывает повышенную проницаемость сосудов (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor для лечения of hereditary angioedema и the предотвращения of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery" *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, p1187-99).

Система плазменный калликреин-кинин аномально развита у пациентов с развитым диабетическим макулярным отеком. Недавно было опубликовано, что плазменный калликреин способствует дисфункции сосудов сетчатки у крыс с диабетом (A. Clermont et al. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" *Diabetes*, 2011, 60, p1590-98). Кроме того, введение ингибитора плазменного калликреина ASP-440 улучшало как проницаемость сосудов сетчатки, так и нарушения ретинального кровотока у крыс с диабетом. Таким образом, ингибитор плазменного калликреина следует применять в качестве средства для снижения проницаемости сосудов сетчатки, связанной с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком.

Другие осложнения диабета, такие как кровоизлияние в мозг, нефропатия, кардиомиопатия и невропатия, все из которых связаны с плазменным калликреином, также могут рассматриваться как мишени для ингибитора плазменного калликреина.

Ранее были описаны синтетические и низкомолекулярные ингибиторы плазменного калликреина, например, Garrett et al. ("Peptide aldehyde..." *J. Peptide Res.* 52, p62-71 (1998)), T. Griesbacher et al. ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats" *British Journal of Pharmacology* 137, p692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein" WO03/076458), Szelke et al. ("Kininogenase inhibitors" WO92/04371), D. M. Evans et al. (*Immunopharmacology*, 32, p115-116 (1996)), Szelke et al. ("Kininogen inhibitors" WO95/07921), Antonsson et al. ("New peptides derivatives" WO94/29335), J. Corte et al. ("Six членное heterocycles useful as serine protease inhibitors" WO2005/123680), J. Stürzbecher et

al. (Brazilian J. Med. Biol. Res 27, p1929-34 (1994)), Kettner et al. (US 5,187,157), N. Teno et al. (Chem. Pharm. Bull. 41, p1079-1090 (1993)), W. B. Young et al. ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" Bioorg. Med. Chem. Letts. 16, p2034-2036 (2006)), Okada et al. ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" Chem. Pharm. Bull. 48, p1964-72 (2000)), Steinmetzer et al. ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use" WO08/049595), Zhang et al. ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" Medicinal Chemistry 2, p545-553 (2006)), Sinha et al. ("Inhibitors of plasma kallikrein" WO08/016883), Shigenaga et al. ("Plasma Kallikrein Inhibitors" WO2011/118672), и Kolte et al. ("Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor", British Journal of Pharmacology (2011), 162(7), 1639-1649). Кроме того, Steinmetzer et al. ("Serine protease inhibitors" WO2012/004678) описывает аналоги циклических пептидов, которые являются ингибиторами человеческого плазмينا и плазменного калликреина.

На сегодняшний день ни один низкомолекулярный синтетический ингибитор плазменного калликреина не одобрен для медицинского применения. Молекулы, описанные на известном уровне техники, имеют такие ограничения, как плохая селективность по сравнению с родственными ферментами, такими как KLK1, тромбин и другие сериновые протеазы, и плохая доступность для перорального применения. Большие белковые ингибиторы плазменного калликреина представляют риск анафилактических реакций, как это было описано для экаллантита. Таким образом, остается потребность в соединениях, которые избирательно ингибируют плазменный калликреин, не вызывают анафилаксии и являются доступными для перорального применения. Кроме того, подавляющее большинство известных в данной области молекул имеют высокополярную и ионизируемую гуанидиновую или амидиновую функциональность. Хорошо известно, что данные функциональные группы могут ограничивать проницаемость кишечника и, следовательно, пероральную доступность. Например, Tamie J. Chilcote и Sukanto Sinha ("ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic MacularEdema", ARVO 2012 May 6th-May 9th, 2012, Fort Lauderdale, Florida, Presentation 2240) сообщали, что ASP-440, бензамидин, плохо усваивается при пероральном приеме. Далее сообщалось, что абсорбция может быть улучшена путем создания пролекарства, такого как ASP-634. Однако хорошо известно, что пролекарства могут иметь ряд недостатков, например, плохую химическую стабильность и потенциальную токсичность из-за инертного носителя или из-за неожиданных метаболитов. В другом сообщении индоламиды заявлены как соединения, которые могут решить проблемы, связанные с лекарственными средствами, обладающими плохими или неадекватными ADME-токсическими и физико-химическими свойствами, хотя не представлено и не заявлено ингибирование плазменного калликреина (Griffioen et al, "Indole amide derivatives и related compounds для применения in the treatment of neurodegenerative diseases", WO2010142801).

Другие ингибиторы плазменного калликреина, известные в данной области техники, обычно представляют собой небольшие молекулы, некоторые из которых

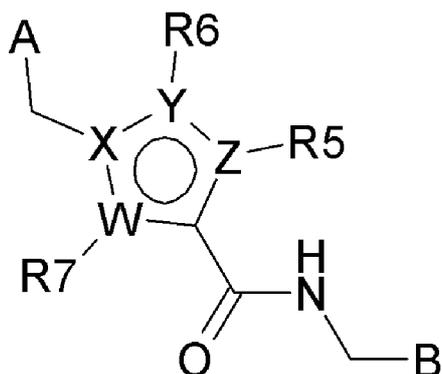
содержат высокополярные и ионизируемые функциональные группы, такие как гуанидины или амидины. Недавно появились сообщения об ингибиторах плазменного калликреина, не содержащих гуанидиновых или амидиновых функциональных групп. Например, Brandl et al. (“N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamids as inhibitors of plasma kallikrein” WO2012/017020), Evans et al. (“Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein” WO2013/005045), Allan et al. (“Benzylamine derivatives” WO2014/108679), Davie et al. (“Heterocyclic derivatives” WO2014/188211), Davie et al. (“N-((het)арилmethyl)-heteroaryl-carboxamids compounds as plasma kallikrein inhibitors” WO2016/083820) и Davie et al. (“Pyrazole derivatives as plasma kallikrein inhibitors” WO2017/207983).

Однако остается потребность в разработке новых ингибиторов плазменного калликреина, которые можно было бы применять для лечения широкого спектра заболеваний, в частности брадикинин-опосредованного ангионевротического отека, такого как наследственный ангионевротический отек. В частности, остается потребность в разработке новых ингибиторов плазменного калликреина, обладающих высокой селективностью в отношении плазменного калликреина и обладающих хорошим фармакокинетическим профилем для перорального введения (например, обладающих хорошей биодоступностью).

Описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к серии гетероциклических производных, которые представляют собой ингибиторы плазменного калликреина. Данные соединения демонстрируют хорошую селективность в отношении плазменного калликреина и являются потенциально пригодными в лечении брадикинин-опосредованных ангионевротических отеков, таких как нарушение остроты зрения, диабетическая ретинопатия, макулярный отек, наследственный ангионевротический отек, диабет, панкреатит, кровоизлияние в мозг, нефропатия, кардиомиопатия, невропатия, воспалительное заболевание кишечника, артрит, воспаление, септический шок, гипотония, рак, респираторный дистресс-синдром взрослых, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, операции по искусственному кровообращению и послеоперационные кровотечения. Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям ингибиторов, к применению данных композиций в качестве терапевтических агентов и к способам лечения, применяя данные композиции.

В первом аспекте, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



Формула (I)

где

W, X, Y и Z независимо выбраны из C, C(R16)-C, C(R16)=C, C=N, O и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 5-, или 6-членный гетероарил;

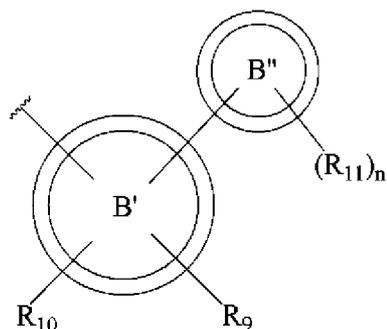
R5, R6, и R7 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN, CF₃, арила, гетероарила^a, N-соединенного пирролидинила, N-соединенного пиперидинила, N-соединенного морфолинила, N-соединенного пиперазинила, -NR13R14, -COOR13, -CONR13R14 и -NR13COR14;

R16 независимо выбран из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN, CF₃, арила, гетероарила^a, N-соединенного пирролидинила, N-соединенного пиперидинила, N-соединенного морфолинила, N-соединенного пиперазинила, -NR13R14, -COOR13, -CONR13R14 и -NR13COR14; или

W, X, Y и Z независимо выбраны из C, C(R16)-C, C(R16)=C, C=N и N, и один из R5, R6, R7 или R16 представляет собой оксо, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 2-пиридон или 4-пиридон;

где другие из R5, R6, R7 и R16 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN, CF₃, арила, гетероарила^a, N-соединенного пирролидинила, N-соединенного пиперидинила, N-соединенного морфолинила, N-соединенного пиперазинила, -NR13R14, -COOR13, -CONR13R14 и -NR13COR14;

B имеет формулу (II), содержащую ароматические кольца B' и B'', которые соединены связью:



Формула (II)

B' представляет собой фенил или пиридил;

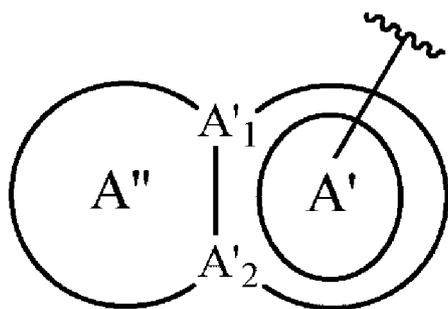
B'' представляет собой пиррол, пиразол, триазол или тетразол;

n равен 0, 1, или 2;

R_9 и R_{10} независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN и CF_3 ;

каждый R_{11} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкокси, галоген, OH, $-COOR_{13}$, $-CONR_{13}NR_{14}$, CN и CF_3 ;

A представляет собой гетероциклическое кольцо формулы (III), содержащее ароматическое кольцо (A'), конденсированное с неароматическим кольцом (A''):



Формула (III)

$A'1$ и $A'2$ независимо представляют собой C или N;

A' представляет собой гетероарил или фенил, где фенил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF_3 , галогена, CN, и CF_3 и где гетероарил может быть необязательно замещен, как указано ниже;

A'' представляет собой гетероциклоалкил;

необязательно где углеродный кольцевой атом в A'' замещен алкиленом или гетероалкиленом так, что углеродный кольцевой атом в A'' вместе с алкиленом или гетероалкиленом образует циклоалкил или гетероциклоалкил^a, который является спиро к A'' ; и/или

необязательно когда два кольцевых атома в A'' соединены алкиленом или гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена;

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород содержащий вплоть до 10 углеродных атомов (C_1-C_{10}), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-10 углеродных атомов (C_3-C_{10}); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6)алкокси, OH, $-NR_{13}R_{14}$, $-COOR_{13}$, $-CONR_{13}R_{14}$, CN, CF_3 , галогена;

алкил^b представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 10 углеродных атомов (C_1-C_{10}), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-10 углеродных атомов (C_3-C_{10}); алкил^b может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6)алкокси, OH, CN, CF_3 , галогена;

алкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 1-5 углеродных атомов (C_1-C_5); алкилен может быть необязательно замещен

1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C₁-C₆)алкокси, OH, CN, CF₃, галогена;

арил представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, метилendiокси, этилендиокси, OH, галогена, CN, гетероарила^a, -(CH₂)₀₋₃-O-гетероарила^a, арила^b, -O-арила^b, -(CH₂)₁₋₃-арила^b, -(CH₂)₁₋₃-гетероарила^a, -COOR₁₃, -CONR₁₃R₁₄, -(CH₂)₀₋₃-NR₁₃R₁₄, OCF₃ и CF₃;

арил^b представляет собой фенил, бифенил или нафтил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила^b, алкокси, OH, галогена, CN и CF₃;

гетероалкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-5 углеродных атомов (C₂-C₅), где, по меньшей мере, один из 2-5 углеродных атомов заменен на NR₈, S или O; гетероалкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C₁-C₆)алкокси, OH, CN, CF₃, галогена;

циклоалкил представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо из 3-6 углеродных атомов (C₃-C₆); циклоалкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкил (C₁-C₆)алкокси, OH, CN, CF₃, галогена;

алкокси представляет собой линейный O-соединенный углеводород из 1-6 углеродных атомов (C₁-C₆) или разветвленный O-соединенный углеводород из 3-6 углеродных атомов (C₃-C₆); алкокси может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, CF₃ и фтора;

галоген представляет собой F, Cl, Br или I;

гетероарил представляет собой 5- или 6-членное углеродсодержащее ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR₈, S и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, CN и CF₃;

гетероарил^a представляет собой 5, 6, 9 или 10 членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, когда это возможно, 1, 2, 3 или 4 кольцевых члена, независимо выбранные из N, NR₁₂, S и O; гетероарил^a может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, CN, арила^b, -(CH₂)₁₋₃-арила^b, -(CH₂)₀₋₃-NR₁₃R₁₄, гетероарила^b, -COOR₁₃, -CONR₁₃R₁₄ и CF₃;

гетероарил^b представляет собой 5, 6, 9 или 10 членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, когда это возможно, 1, 2 или 3 кольцевых члена, независимо выбранные из N, NR₁₂, S и O; где гетероарил^b может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкил^a, алкокси, OH, галогена, CN, арила^b, -(CH₂)₁₋₃-арил^b и CF₃;

гетероциклоалкил представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5, 6, или 7 кольцевых члена, где одно или два кольцевых члена независимо выбраны из N, NR₈, S, SO, SO₂ и O; где гетероциклоалкил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, оксо и CN;

гетероциклоалкил^a представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5 или 6 кольцевых члена, где, по меньшей мере, один кольцевой член независимо выбран из NR₈, S, SO, SO₂ и O; гетероциклоалкил^a может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C₁-C₆)алкокси, OH, CN, CF₃, галогена;

R₈ независимо выбран из H, алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила^b;

гетероциклоалкил^b представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5, или 6 кольцевых члена, где, по меньшей мере, один кольцевой член независимо выбран из N, NR₁₂, S и O; гетероциклоалкил^b может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C₁-C₆)алкокси, OH, CN, CF₃, галогена;

R₁₂ независимо выбран из H, алкила^b или циклоалкила;

R₁₃ и R₁₄ независимо выбраны из H, алкила^b, арила^b и гетероарила^b, или R₁₃ и R₁₄, вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют углеродсодержащее 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR₁₂, S, SO, SO₂ и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из оксо, алкила^b, алкокси, OH, галогена и CF₃;

и их таутомерам, изомерам, стереоизомерам (включая энантиомеры, диастереоизомеры и их рацемические и скалемические смеси), дейтерированным изотопам и фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам.

Соединения формулы (I) были тщательно разработаны, чтобы быть в частности пригодными для перорального введения (например, обладая превосходным фармакокинетическим профилем, в частности биодоступностью). Как показывают примеры, изобретатели продемонстрировали, что соединения формулы (I) обладают неожиданно превосходной растворимостью. Более неожиданно, что соединения формулы (I) проявляют данные благоприятные эффекты, являясь при этом высокоселективными ингибиторами плазменного калликреина, включая ключевые связывающие взаимодействия.

Настоящее изобретение также относится к пролекарству соединения формулы (I), как определено в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату.

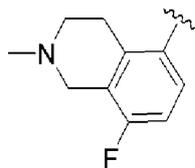
Настоящее изобретение также относится к N-оксиду соединения формулы (I), как определено в настоящем изобретении, или его пролекарству или фармацевтически

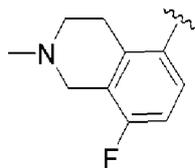
приемлемой соли и/или сольвату.

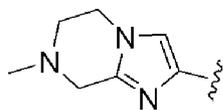
Ясно, что некоторые соединения настоящего изобретения могут присутствовать в сольватированных, например, гидратированных, а также несольватированных формах. Ясно, что настоящее изобретение включает все данные сольватированные формы.

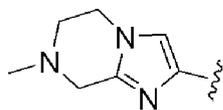
Ясно, что “их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты” обозначает “их фармацевтически приемлемые соли”, “их фармацевтически приемлемые сольваты” и “фармацевтически приемлемые сольваты их солей”.

Ясно, что, для целей наименования, каждое из колец A' и A'' определяют

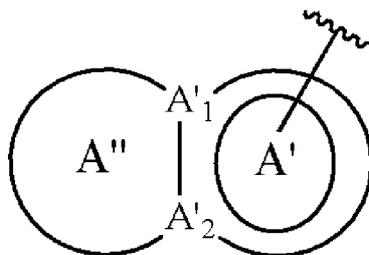


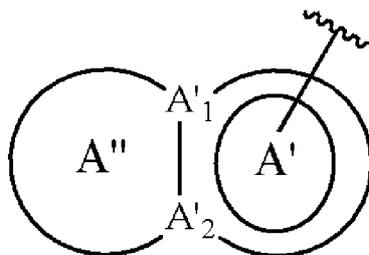
отдельно. Например, когда A представляет собой , A' представляет собой фенил, и A'' представляет собой пиперидин. Например, когда A представляет собой



, A' представляет собой имидазол, и A'' представляет собой пиперазин.

Ясно, что соединения настоящего изобретения содержат несколько кольцевых систем. Когда любая из данных кольцевых систем определена в настоящем изобретении более конкретно, также применяются описанные выше заместители/необязательные заместители для данных групп, если не указано иное. Например, «A' может быть пиразолом» позволяет пиразолу быть «необязательно замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, CN и CF₃», что разрешено приведенным выше определением гетероарила.



Ясно, что в формуле (III) , A'1 непосредственно соединен с A'2.

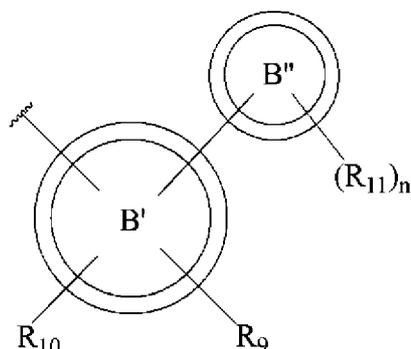
Ясно, что “алкилен” имеет две свободные валентности, *т.е.*, он является двухвалентным, что значит, что он способен быть соединен дважды. Например, когда соседние кольцевые атомы в A'' соединены алкиленом, образуя циклопентан, алкилен будет представлять собой -CH₂CH₂CH₂-.

Ясно, что когда какая-либо переменная (например, R11 и т. д.) встречается более одного раза, ее определение в каждом случае не зависит от любого другого случая.

Ясно, что комбинации заместителей и переменных являются допустимыми только в том случае, если данные комбинации приводят к стабильным соединениям

Ясно, что линии, нарисованные в кольцевых системах от заместителей,

представляют, что указанная связь может быть присоединена к любому из замещаемых кольцевых атомов. Например, в формуле (II) R10 и R9 могут быть присоединены к любому из замещаемых кольцевых атомов в B', и R11 (если присутствует) может быть присоединен к любому из замещаемых кольцевых атомов в B''.



Формула (II)

Как указано выше, “гетероалкилен” представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-5 углеродных атомов (C₂-C₅), где, по меньшей мере, один из 2-5 углеродных атомов заменен на NR₈, S или O. Например, -CH₂O- представляет собой “гетероалкилен”, содержащий 2 углеродных атомов, где один из 2 углеродных атомов замещен O.

Как применяют в настоящем изобретении термин “брадикинин-опосредованный ангионевротический отек” обозначает наследственный ангионевротический отек, и любой ненаследственный брадикинин-опосредованный ангионевротический отек. Например, “брадикинин-опосредованный ангионевротический отек” включает наследственный ангионевротический отек и острый брадикинин-опосредованный ангионевротический отек неизвестного происхождения.

Как применяют в настоящем изобретении, термин “наследственный ангионевротический отек” обозначает любой брадикинин-опосредованный ангионевротический отек, вызванный наследственной генетической дисфункцией, сбоем или мутацией. Как результат, термин “НАО” включает, по меньшей мере, НАО типа 1, НАО типа 2 и нормальный C1 ингибитор НАЕ (нормальный C1-инг НАЕ).

W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C, C(R16)-C, C(R16)=C, C=N, O и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 5- или 6-членный гетероарил;

R5, R6, и R7 могут независимо отсутствовать или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN и CF₃;

R16 можно независимо выбрать из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN и CF₃; или

W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C, C(R16)-C, C(R16)=C, C=N и N, и один из R5, R6, R7 или R16 может представлять собой оксо, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 2-пиридон или 4-пиридон;

где другие из R5, R6, R7 и R16 могут независимо отсутствовать или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN и CF₃.

W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C, C(R16)-C, C(R16)=C, C=N, O и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 5- или 6-членный гетероарил;

R5, R6, и R7 могут независимо отсутствовать или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN, CF₃, арила, гетероарила^a, N-соединенного пирролидинила, N-соединенного пиперидинила, N-соединенного морфолинила, N-соединенного пиперазинила, NR13R14, COOR13, CONR13R14 и NR13COR14;

R16 можно независимо выбрать из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN, CF₃, арила, гетероарила^a, N-соединенного пирролидинила, N-соединенного пиперидинила, N-соединенного морфолинила, N-соединенного пиперазинила, NR13R14, COOR13, CONR13R14 и NR13COR14.

когда, по меньшей мере, один из W, X, Y и Z представляет собой O, W, X, Y, Z могут образовывать 5-членный гетероарил, выбранный из фурана, оксазола, изоксазола, 1,2,3-оксадиазола и фуразана.

Более конкретно, W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C, C(R16)-C, C(R16)=C, C=N и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 5- или 6-членный гетероарил;

R5, R6, и R7 могут независимо отсутствовать или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN, CF₃, арил, гетероарил^a, N-соединенного пирролидинила, N-соединенного пиперидинила, N-соединенного морфолинила, N-соединенного пиперазинила, NR13R14, COOR13, CONR13R14 и NR13COR14;

R16 можно независимо выбрать из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN, CF₃, арила, гетероарила^a, N-соединенного пирролидинила, N-соединенного пиперидинила, N-соединенного морфолинила, N-соединенного пиперазинила, NR13R14, COOR13, CONR13R14 и NR13COR14.

Более конкретно, W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C, C(R16)-C, C(R16)=C, C=N и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 5- или 6-членный гетероарил;

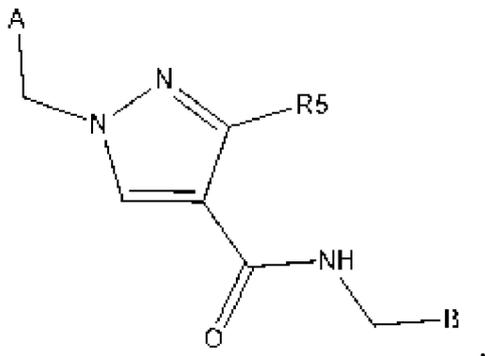
R5, R6, и R7 могут независимо отсутствовать или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN и CF₃;

R16 можно независимо выбрать из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN, CF₃.

W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C, C(R16)-C, C(R16)=C, C=N и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 6-членный гетероарил. Более конкретно, W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из пиридина, пиридазин, пиримидина и пиазина.

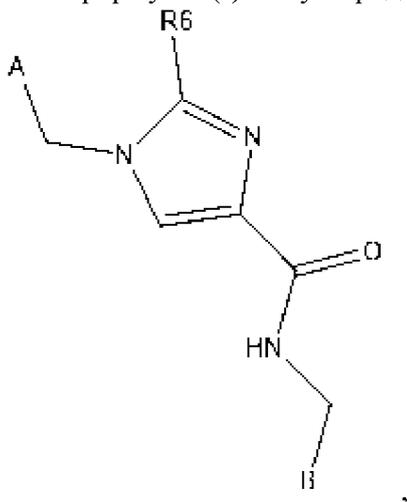
Предпочтительно, W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 5-членный гетероарил. Более конкретно, W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z,

представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из пиррола, пиразола, имидазола, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола. Предпочтительно, W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиразол, в частности, когда X и Y представляют собой N, и W и Z представляют собой C. Конкретно, соединения формулы (I) можно выбрать из:



где R5 представляет собой, как определено выше, и в частности, небольшой алкил. Более конкретно, R5 можно выбрать из метила и $-\text{CH}_2\text{OMe}$.

Альтернативно, предпочтительно, чтобы W, X, Y и Z были независимо выбраны из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляло имидазол. Конкретно, соединения формулы (I) могут представлять собой:



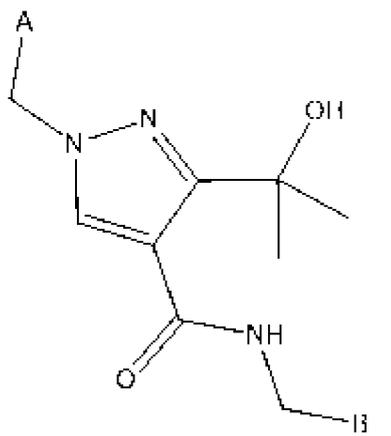
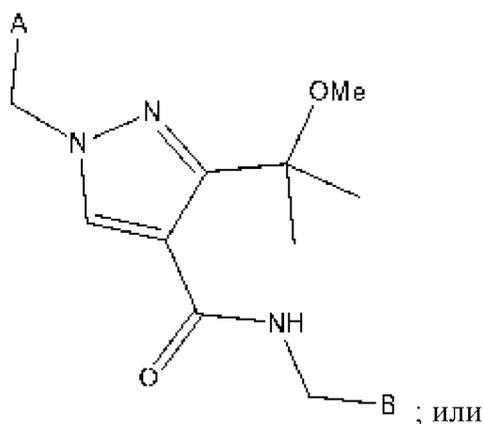
где R6 представляет собой, как определено выше, и в частности, небольшой алкил. Более конкретно, R6 можно выбрать из метила и $-\text{CH}_2\text{OMe}$.

Как указано выше, R5, R6, и R7 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN, CF_3 , арила, гетероарила^a, N-соединенного пирролидинила, N-соединенного пиперидинила, N-соединенного морфолинила, N-соединенного пиперазинила, $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, $-\text{COOR}_{13}$, $-\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ и $-\text{NR}_{13}\text{COR}_{14}$. Более конкретно, R5, R6, и R7 могут независимо отсутствовать или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN, CF_3 . По меньшей мере, один из R5, R6, или R7 может представлять собой или не представлять собой H (*m.e.* выбран из алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN, CF_3 , арила, гетероарил^a, N-соединенного пирролидинила, N-соединенного пиперидинила, N-

соединенного морфолинила, N-соединенного пиперазина, -NR₁₃R₁₄, -COOR₁₃, -CONR₁₃R₁₄ и -NR₁₃COR₁₄), или альтернативно, R₇ может представлять собой H.

По меньшей мере, один из R₅, R₆, или R₇ можно выбрать из H, алкила, циклоалкила и CF₃. Альтернативно, по меньшей мере, два из R₅, R₆, или R₇ можно независимо выбрать из H, алкила, циклоалкила, и CF₃. Альтернативно, R₅, R₆, или R₇ можно независимо выбрать из H, алкила, циклоалкила и CF₃.

R₅ может представлять собой алкил. Например, соединения формулы (I) могут представлять собой:



Альтернативно, R₅ может представлять собой H. Альтернативно, R₅ может представлять собой CF₃. Альтернативно, R₅ может представлять собой циклоалкил.

R₆ может представлять собой алкил. R₆ может представлять собой H. R₆ может представлять собой CF₃. R₆ может представлять собой циклоалкил.

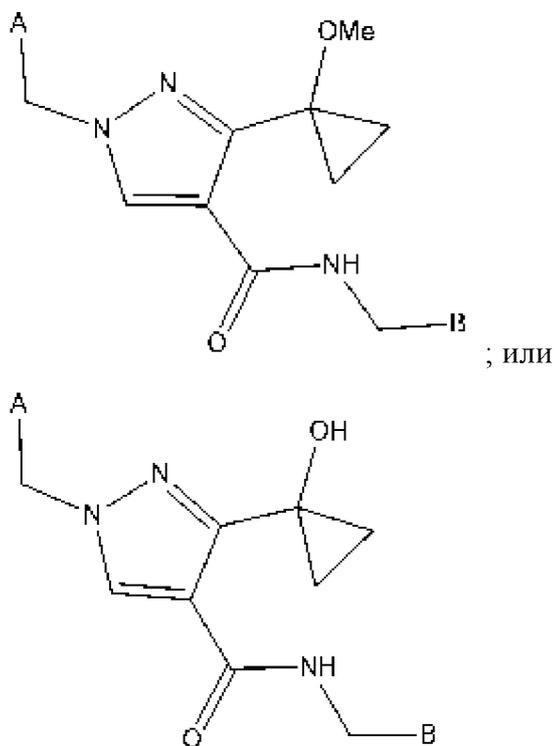
R₇ может представлять собой алкил. R₇ может представлять собой H. R₇ может представлять собой CF₃. R₇ может представлять собой циклоалкил. R₇ предпочтительно представляет собой H.

R₁₆ (при наличие) можно выбрать из H, алкила, циклоалкила и CF₃.

Когда любой из R₅, R₆, R₇ и/или R₁₆ представляет собой алкил, предпочтительно, чтобы R₅, R₆, R₇ и/или R₁₆ представлял собой алкил, замещенный, по меньшей мере, алкокси, в частности, -CH₂OMe.

Альтернативно, по меньшей мере, один из R₅ или R₆ может представлять собой -CHF₂. R₅ может представлять собой -CHF₂. R₆ может представлять собой -CHF₂.

Когда любой из R5, R6, R7 и/или R16 представляет собой циклоалкил, предпочтительно, чтобы R5, R6, R7 и/или R16 представляет собой циклопропан, необязательно замещенный алкокси, в частности, -OMe. Конкретно, соединения формулы (I)



Предпочтительно, R5 представляет собой алкил, замещенный, по меньшей мере, алкокси, в частности, -CH₂OMe. R6 представляет собой алкил, замещенный, по меньшей мере, алкокси, в частности, -CH₂OMe является также предпочтительным. Более конкретно, один из R5 или R6 может отсутствовать, и один из R5 или R6 может представлять собой алкил, замещенный алкокси, в частности, -CH₂OMe. Например, предпочтительно, когда R5 представляет собой алкил, замещенный алкокси, в частности, CH₂OMe, и R6 отсутствует. Также предпочтительно, когда R5 отсутствует, и R6 представляет собой алкил, замещенный алкокси, в частности, CH₂OMe.

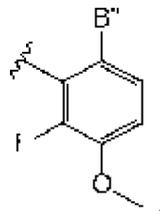
Предпочтительно: (i) W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиразол, (ii) один из R5 или R6 отсутствует, и один из R5 или R6 представляет собой алкил, замещенный алкокси, и (iii) R7 представляет собой H. Более конкретно: (i) W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиразол, в частности, когда X и Y представляют собой N, и W и Z представляют собой C, (ii) R5 представляет собой алкил, замещенный алкокси, в частности -CH₂OMe, (iii) R6 отсутствует; и (iv) R7 представляет собой H.

B' может представлять собой фенил. B' может представлять собой пиридил.

R9 и R10 могут независимо представлять собой H, алкил, галоген или алкокси. Более конкретно, R9 и R10 могут независимо представлять собой галоген или алкокси. Например, один из R9 или R10 может представлять собой галоген, в частности F.

Альтернативно, один из R9 или R10 может представлять собой алкокси, конкретно, -ОМе или -О-циклопропил, в частности -ОМе. Предпочтительно, R9 представляет собой галоген (в частности F), и R10 представляет собой алкокси (в частности -ОМе).

Предпочтительно, В' представляет собой фенил, R9 представляет собой галоген (в частности F) и R10 представляет собой алкокси (в частности -ОМе). Более конкретно,



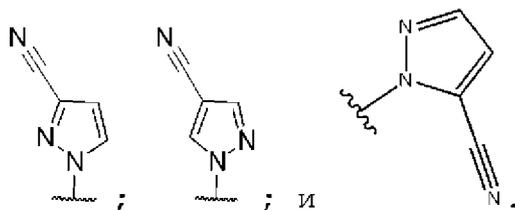
предпочтительная В' группа представляет собой

Как указано выше, В'' представляет собой пиррол, пиразол, триазол или тетразол. Предпочтительно, В'' может представлять собой пиразол или триазол. Когда В'' представляет собой триазол, В'' может представлять собой 1,2,3-триазол. Альтернативно, когда В'' представляет собой триазол, В'' может представлять собой 1,2,4-триазол.

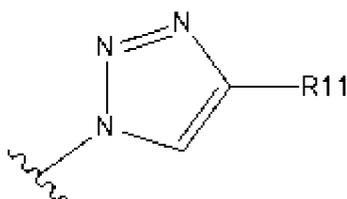
В'' может быть соединен с В' через любой из кольцевых атомов В''. Предпочтительно, В'' соединен с В' через атом азота в В''.

В'' может представлять собой пиррол. В'' может представлять собой пиррол, n может равняться 1, и R11 можно выбрать из алкила, циклоалкила, CN и CF₃. Предпочтительно, В'' представляет собой пиррол, n равен 1, и R11 выбран из небольшого алкила, циклопропила, CN и CF₃

В'' может представлять собой пиразол. В'' может представлять собой пиразол, n может равняться 1, и R11 можно выбрать из алкила, циклоалкила, CN и CF₃. Предпочтительно, В'' представляет собой пиразол, n равен 1, и R11 выбран из небольшого алкила, циклопропила, CN и CF₃. Конкретно, В'' можно выбрать из:

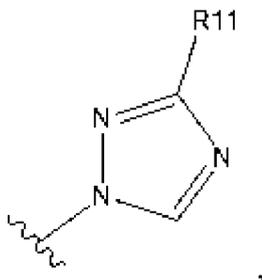


В'' может представлять собой 1,2,3-триазол. В'' может представлять собой 1,2,3-триазол, n может быть равен 1, и R11 может представлять собой алкил. Более конкретно, В'' может представлять собой 1,2,3-триазол, n может быть равен 1, и R11 можно выбрать из CN и небольшого алкила. Предпочтительно, когда В'' представляет собой 1,2,3-триазол, n равен 1, и R11 выбран из CN, метила, этила, и CHF₂. Конкретно, В'' могут представлять собой:



где R11 представляет собой, как определено выше.

B'' может представлять собой 1,2,4-триазол. B'' может представлять собой 1,2,4-триазол, n может быть равен 1 или 2, и каждый R11 может независимо представлять собой алкил, циклоалкил, CF₃. Более конкретно, B'' может представлять собой 1,2,4-триазол, n может быть равен 1, и R11 может представлять собой алкил, циклоалкил, CF₃. Дополнительно, когда B'' представляет собой 1,2,4-триазол, и n равен 1, R11 можно выбрать из CN, CF₃ и небольшого алкила, и в частности, CN, метил, этил, CHF₂, CF₃. Когда B'' представляет собой 1,2,4-триазол, и n равен 2, обе R11 группы предпочтительно представляют собой метил. Конкретно, B'' может представлять собой:

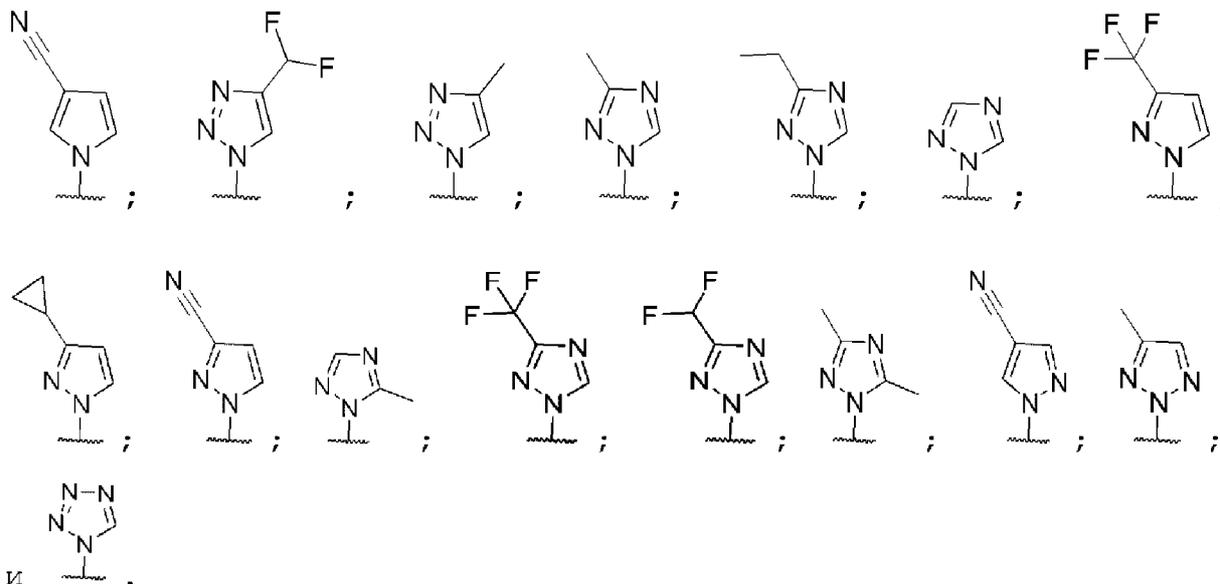


Где R11 представляет собой, как определено выше.

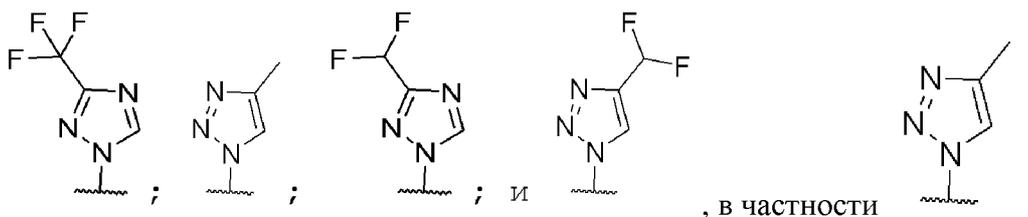
B'' может представлять собой 1,2,4-триазол, n может быть равен 1, и R11 может представлять собой CF₃.

B'' может представлять собой 1,2,5-триазол. B'' может представлять собой 1,2,5-триазол, n может быть равен 1, и R11 может представлять собой алкил. Предпочтительно, когда B'' представляет собой 1,2,5-триазол, n равен 1, и R11 выбран из метила и CHF₂.

Конкретные B'' группы включают:



Предпочтительные B'' группы включают:



Предпочтительно: (i) В' представляет собой фенил, (ii) R9 представляет собой галоген, (iii) R10 представляет собой алкокси, и (iv) В'' представляет собой 1,2,3-триазол. Кроме того, (v) n может быть равен 1, и (vi) R11 может представлять собой алкил. Более конкретно, R9 может представлять собой F, R10 может представлять собой -ОМе, n может быть равен 1, и R11 может представлять собой метил.

Предпочтительно, (i) В' представляет собой фенил, (ii) R9 представляет собой галоген, (iii) R10 представляет собой алкокси, и (iv) В'' представляет собой 1,2,3-триазол. Кроме того, (v) n может быть равен 1, (vi) R11 может представлять собой алкил, (vii) W, X, Y и Z независимо выбраны из С и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиразол, (viii) один из R5 или R6 отсутствует, и один из R5 или R6 представляет собой алкил, замещенный алкокси, (ix) R7 представляет собой Н, (x) В' представляет собой фенил, (xi) R9 представляет собой галоген, (xii) R10 представляет собой алкокси, и (xiii) В'' представляет собой 1,2,3-триазол. Кроме того, (viii) n может быть равен 1, и (ix) R11 может представлять собой алкил. Более конкретно: W, X, Y и Z независимо выбраны из С и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиразол, когда X и Y представляют собой N, и W и Z представляют собой С, R5 может представлять собой -CH₂ОМе, R6 может отсутствовать, R7 может представлять собой Н, и R11 может представлять собой метил.

Альтернативно: (i) В' представляет собой фенил, (ii) R9 представляет собой галоген, (iii) R10 представляет собой алкокси, и (iv) В'' представляет собой 1,2,4-триазол. Кроме того, (v) n может быть равен 1, (vi) R11 может представлять собой CF₃, (vii) W, X, Y и Z независимо выбраны из С и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиразол, (viii) один из R5 или R6 отсутствует, и один из R5 или R6 представляет собой алкил, замещенный алкокси, (ix) R7 представляет собой Н, (x) В' представляет собой фенил, (xi) R9 представляет собой галоген, (xii) R10 представляет собой алкокси, и (xiii) В'' представляет собой 1,2,4-триазол. Кроме того, (viii) n может быть равен 1, и (ix) R11 может представлять собой CF₃. Более конкретно: W, X, Y и Z независимо выбраны из С и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиразол, когда X и Y представляют собой N, и W и Z представляют собой С, R5 может представлять собой -CH₂ОМе, R6 может отсутствовать, R7 может представлять собой Н, и R11 может представлять собой метил.

А'1 может представлять собой С. А'1 может представлять собой N. А'2 может представлять собой С. А'2 может представлять собой N.

А' может представлять собой фенил.

Альтернативно, А' может представлять собой гетероарил. Когда А' представляет

собой гетероарил, А' может представлять собой гетероарил, выбранный из тиофена, фурана, пиррола, пиразола, имидазола, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, триазола, оксадиазола, тиadiaзола, пиридина, пиридазина, пиримидина и пиразина. А' может представлять собой 5-членный гетероарил, предпочтительно выбранный из пиррола или имидазола. Альтернативно, А' может представлять собой 6-членный гетероарил, предпочтительно пиридин.

А'' может представлять собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5 кольцевых члена, где один или два кольцевых члена независимо выбраны из N, NR8, S и O. Например, А'' можно выбрать из пирролидина, тетрагидрофурана, тетрагидротиофена, пиразолидина, имидазолидина, 3-диоксолана, тиазолидина и изоксазолидина. Когда А'' представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5 кольцевых члена, А'' предпочтительно представляет собой пирролидин.

Альтернативно, А'' может представлять собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 6 кольцевых члена, где одно или два кольцевых члена независимо выбраны из N, NR8, S и O. Например, А'' можно выбрать из пиперидина, пиперазина, морфолина, 1,4-диоксана, тиоморфолина, 1,4-оксатиана и 1,4-дितिана. Когда А'' представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 6 кольцевых члена, А'' предпочтительно представляет собой пиперидин.

Альтернативно, А'' может представлять собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 7 кольцевых члена, где одно или два кольцевых члена независимо выбраны из N, NR8, S и O. Например, А'' можно выбрать из азепана, оксепана, оксазепана (в частности, 1,4-оксазепана), тиепана и диазепана. Когда А'' представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 7 кольцевых члена, А'' предпочтительно представляет собой азепан.

Углеродный кольцевой атом в А'' может быть замещен алкиленом так, что углеродный кольцевой атом в А'' вместе с алкиленом образует циклоалкил, который является спиро к кольцу А''. Более конкретно, образованное спиро кольцо может представлять собой циклопропан. Альтернативно, образованное спиро кольцо может представлять собой циклобутан. Альтернативно, образованное спиро кольцо может представлять собой циклопентан. Альтернативно, образованное спиро кольцо представляет собой циклогексан. Когда спиро кольцо присутствует в А'', предпочтительное спиро кольцо представляет собой циклопропан.

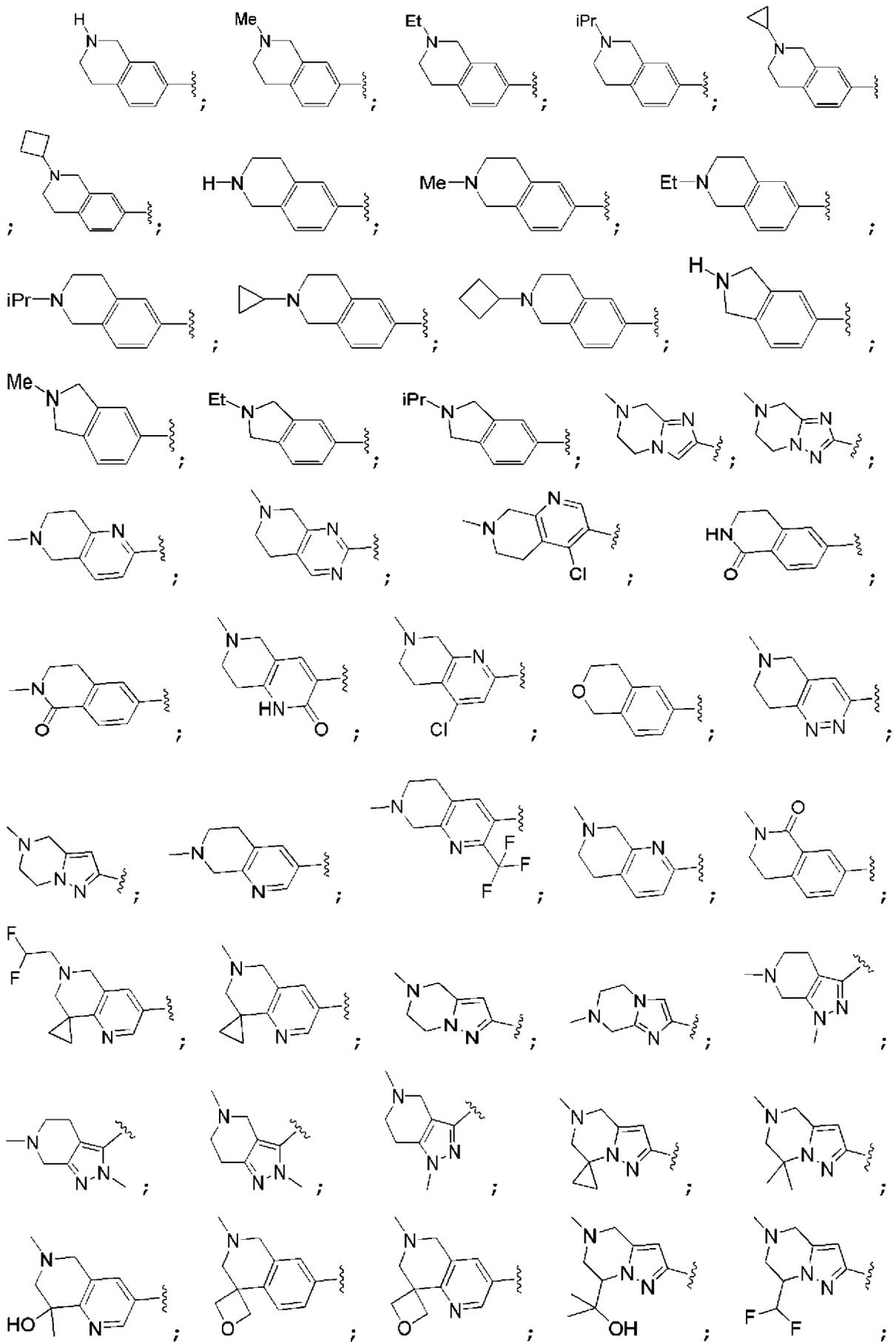
Углеродный кольцевой атом в А'' может быть замещен гетероалкиленом так, что углеродный кольцевой атом в А'' вместе с гетероалкиленом образует гетероциклоалкил^a, который является спиро к кольцу А''. Более конкретно, образованное спиро кольцо может быть 3-членным, например, выбранным из азиридина, оксирана и тиирана. Альтернативно, образованное спиро кольцо может быть 4-членным, например,

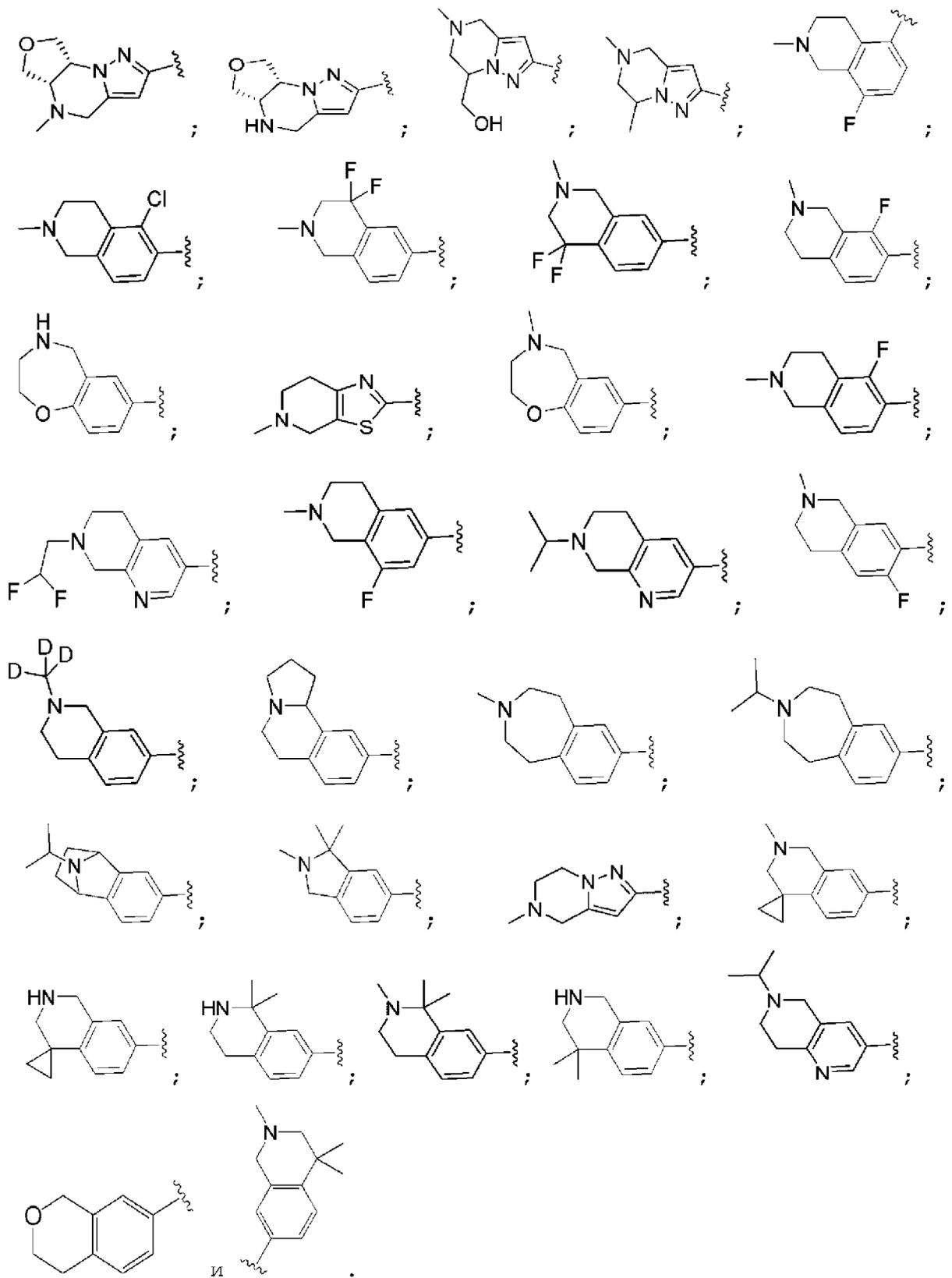
выбранным из азетидина, оксетана и тьетана. Альтернативно, образованное спиро кольцо может быть 5-членным, например, выбранным из пирролидина, тетрагидрофурана, тетрагидротиофена, пиразолидина, имидазолидина, 3-диоксолана, тиазолидина и изоксазолидина. Альтернативно, образованное спиро кольцо может быть 6-членным, например, выбранным из пиперидина, пиперазина, морфолина, 1,4-диоксана, тиоморфолина, 1,4-оксатиана и 1,4-дитиана.

Два кольцевых атома в А'' могут быть соединены алкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6, или 7 кольцевых члена. Более конкретно, два кольцевых атома в А'' могут быть соединены алкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5 кольцевых члена, например, циклопентан. Альтернативно, два кольцевых атома в А'' могут быть соединены алкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 6 кольцевых члена, например, циклогексан. Альтернативно, два кольцевых атома в А'' могут быть соединены алкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 7 кольцевых члена, например, циклогептан.

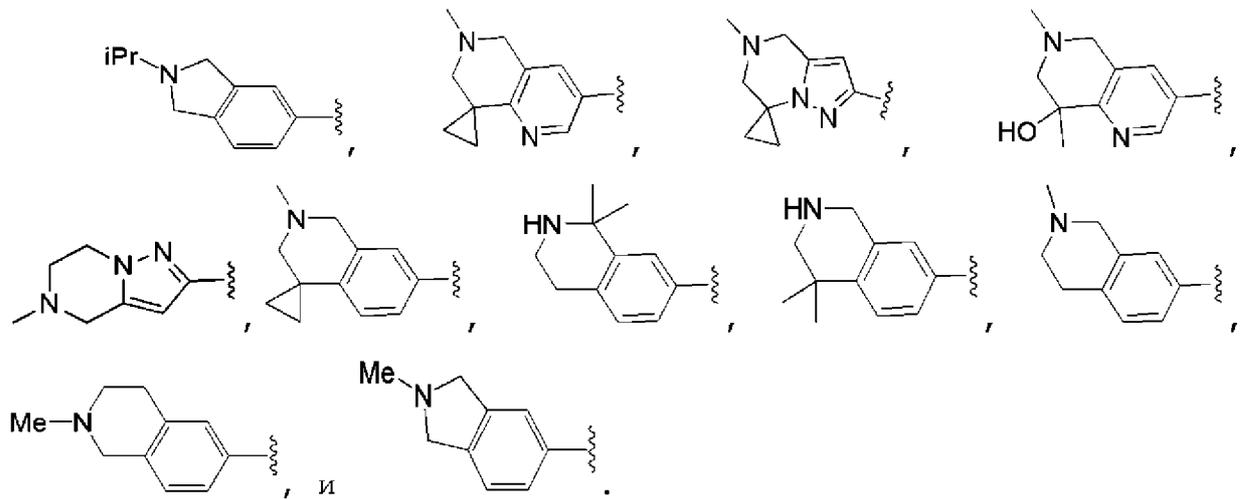
Два кольцевых атома в А'' могут быть соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6, или 7 кольцевых члена. Более конкретно, два кольцевых атома в А'' могут быть соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5 кольцевых члена, например, выбранное из тиофена, фурана, пиррола, пиразола, имидазола, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, триазола, оксадиазола, тиадиазола, пиридина, пиридазина, пиримидина и пиразина. Альтернативно, два кольцевых атома в А'' могут быть соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 6 кольцевых члена например, выбранные из пиперидина, пиперазина, морфолина, 1,4-диоксана, тиоморфолина, 1,4-оксатиана и 1,4-дитиана. Альтернативно, два кольцевых атома в А'' могут быть соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 7 кольцевых члена, например, выбранное из азепана, оксепана, оксазепана (в частности, 1,4-оксазепана), тиепана и диазепана.

Конкретные А группы включают:

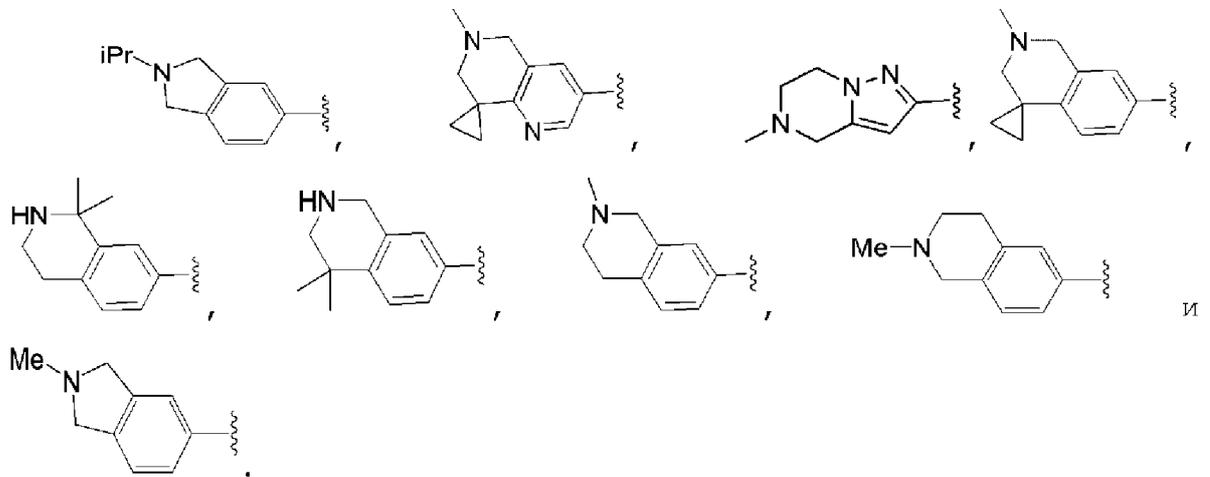




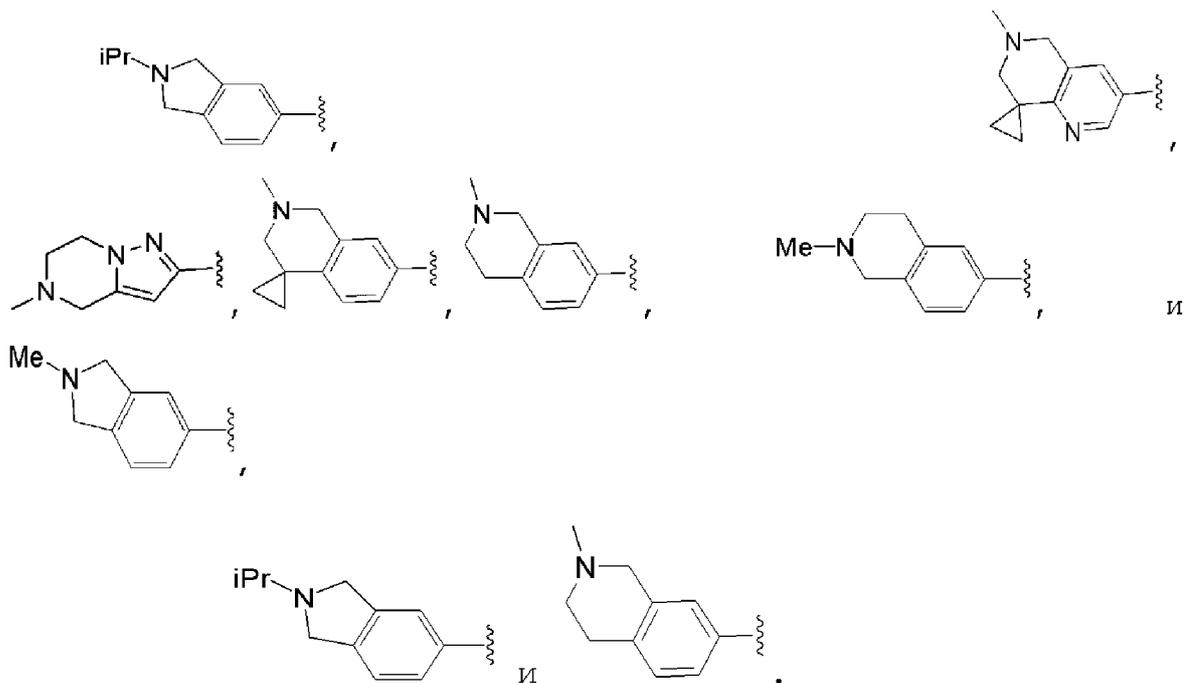
Предпочтительные А группы включают:



Более предпочтительные А группы включают:



Даже более предпочтительные А группы включают:



в частности

Предпочтительно: (i) А' представляет собой фенил, и (ii) А'' представляет собой

пиперидин. Более конкретно, (i) A' может представлять собой фенил, и (ii) A'' может представлять собой пиперидин, замещенный метилом.

Предпочтительно: (i) A' представляет собой фенил, (ii) A'' представляет собой пиперидин, (iii) B' представляет собой фенил, (iv) R9 представляет собой галоген, (v) R10 представляет собой алкокси, и (vi) B'' представляет собой 1,2,3-триазол. Кроме того, (vii) n может быть равен 1, и (viii) R11 может представлять собой алкил. Более конкретно, A'' может представлять собой пиперидин, замещенный метилом, R9 может представлять собой F, R10 может представлять собой -OMe, n может быть равен 1, и R11 может представлять собой метил.

Предпочтительно: (i) A' представляет собой фенил, (ii) A'' представляет собой пиперидин, (iii) B' представляет собой фенил, (iv) R9 представляет собой галоген, (v) R10 представляет собой алкокси, и (vi) B'' представляет собой 1,2,3-триазол. Кроме того, (vii) n может быть равен 1, (viii) R11 может представлять собой алкил, (ix) W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиразол, (x) один из R5 или R6 может отсутствовать, и один из R5 или R6 может представлять собой алкил, замещенный алкокси, и (xi) R7 представляет собой H. Кроме того, (xii) n может быть равен 1, и (xiii) R11 может представлять собой алкил. Более конкретно: W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиразол, в частности, когда X и Y могут представлять собой N, и W и Z могут представлять собой C, R5 может представлять собой -CH₂OMe, R6 может отсутствовать, R7 может представлять собой H, R11 может представлять собой метил, A'' может представлять собой пиперидин, замещенный метилом.

Альтернативно: (i) A' представляет собой фенил, (ii) A'' представляет собой пиперидин, (iii) B' представляет собой фенил, (iv) R9 представляет собой галоген, (v) R10 представляет собой алкокси, и (vi) B'' представляет собой 1,2,4-триазол. Кроме того, (vii) n может быть равен 1, (viii) R11 может представлять собой CF₃, (ix) W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиразол, (x) один из R5 или R6 может отсутствовать, и один из R5 или R6 может представлять собой алкил, замещенный алкокси, и (xi) R7 представляет собой H. Кроме того, (xii) n может быть равен 1, и (xiii) R11 может представлять собой алкил. Более конкретно: W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиразол, в частности, когда X и Y могут представлять собой N, и W и Z могут представлять собой C, R5 может представлять собой -CH₂OMe, R6 может отсутствовать, R7 может представлять собой H, R11 может представлять собой CF₃, A'' может представлять собой пиперидин, замещенный метилом.

Альтернативно: (i) A' представляет собой фенил, и (ii) A'' представляет собой пирролидин. Более конкретно, (i) A' может представлять собой фенил, и (ii) A'' может представлять собой пирролидин, замещенный метилом.

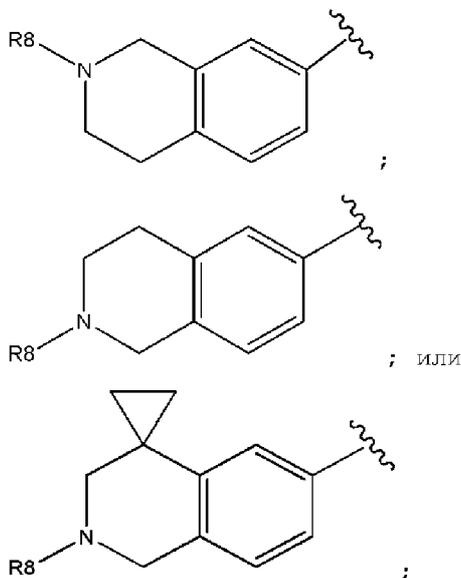
Альтернативно: (i) A' представляет собой фенил, (ii) A'' представляет собой пирролидин, (iii) B' представляет собой фенил, (iv) R9 представляет собой галоген, (v)

R10 представляет собой алкокси, и (vi) B'' представляет собой 1,2,3-триазол. Кроме того, (vii) n может быть равен 1, и (viii) R11 может представлять собой алкил. Более конкретно, A'' может представлять собой пиперидин, замещенный метилом, R9 может представлять собой F, R10 может представлять собой -OMe, n может быть равен 1, и R11 может представлять собой метил.

Альтернативно: (i) A' представляет собой фенил, (ii) A'' представляет собой пирролидин, (iii) B' представляет собой фенил, (iv) R9 представляет собой галоген, (v) R10 представляет собой алкокси, и (vi) B'' представляет собой 1,2,3-триазол. Кроме того, (vii) n может быть равен 1, (viii) R11 может представлять собой алкил, (ix) W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиразол, (x) один из R5 или R6 может отсутствовать, и один из R5 или R6 может представлять собой алкил, замещенный алкокси, и (xi) R7 представляет собой H. Кроме того, (xii) n может быть равен 1, и (xiii) R11 может представлять собой алкил. Более конкретно: W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиразол, в частности, когда X и Y могут представлять собой N, и W и Z могут представлять собой C, R5 может представлять собой -CH₂OMe, R6 может отсутствовать, R7 может представлять собой H, R11 может представлять собой метил, A'' может представлять собой пирролидин, замещенный метилом.

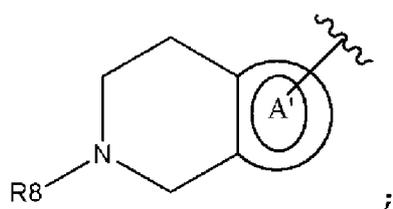
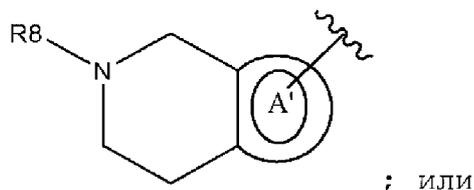
Как указано выше, R8 независимо выбран из H, алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила^b. Когда R8 представляет собой гетероциклоалкил^b, он предпочтительно представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 4 кольцевых члена, в частности, оксетан. Более конкретно, R8 можно независимо выбрать из H, алкила или циклоалкила. Когда R8 представляет собой алкил, он предпочтительно представляет собой метил. Когда R8 представляет собой циклоалкил, он предпочтительно представляет собой циклопропил.

Когда A' представляет собой фенил, и A'' представляет собой пиперидин, конкретные A группы можно выбрать из:



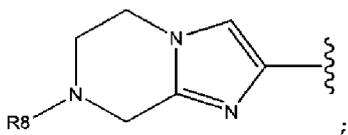
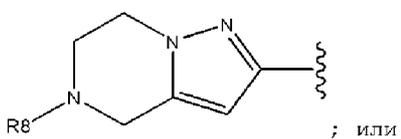
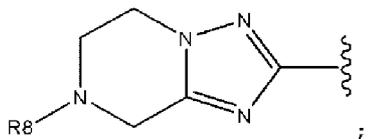
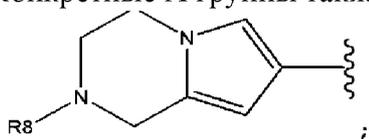
где R8 представляет собой, как определено выше, и более конкретно небольшой алкил, и в частности, метил.

Конкретные А группы можно также выбрать из:



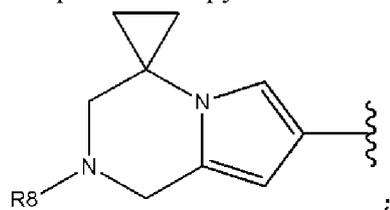
где А' представляет собой пиридин, и R8 представляет собой, как определено выше, и более конкретно небольшой алкил, и в частности, метил.

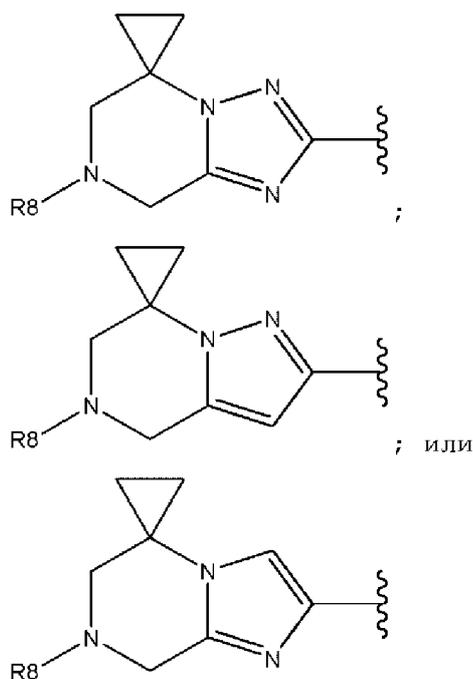
Конкретные А группы также включают:



где R8 представляет собой, как определено выше, и более конкретно небольшой алкил, и в частности, метил.

Конкретные А группы также включают:



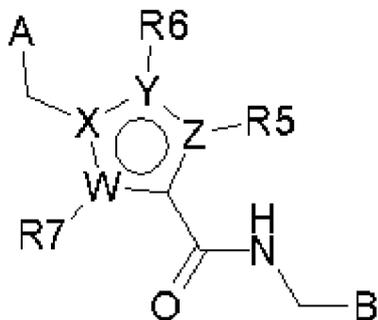


где R8 представляет собой, как определено выше, и более конкретно небольшой алкил, и в частности, метил.

R13 и R14 можно независимо выбрать из H, алкила^b, арила^b и гетероарила^b. Более конкретно, R13 и R14 можно независимо выбрать из H и небольшого алкила.

Альтернативно, R13 и R14 могут, вместе с атомом азота, с которым они соединены, образовывать углеродсодержащее 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, N12, S, SO, SO₂ и O, который может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и который может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из оксо, алкила^b, алкокси, OH, галогена и CF₃.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как указано ниже, которое можно комбинировать с описанием выше:



Формула (I)

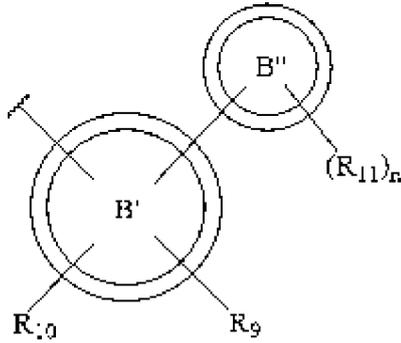
где

W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 5-членный гетероарил (предпочтительно пиразол);

R5, R6, и R7 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила,

циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN и CF₃;

В имеет формулу (II), содержащую ароматические кольца В' и В'', которые соединены связью:



Формула (II)

В' представляет собой фенил;

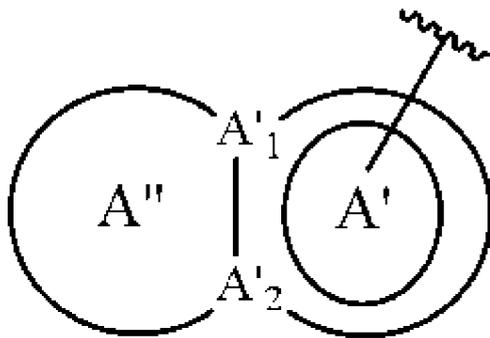
В'' представляет собой пиррол, пиразол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол или 1,2,5-триазол;

n равен 0, 1 или 2;

R9 представляет собой галоген (предпочтительно F), и R10 представляет собой алкокси (предпочтительно -OMe);

каждый R11 независимо выбран из алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN и CF₃;

А представляет собой гетероциклическое кольцо формулы (III), содержащее ароматическое кольцо (А'), конденсированное с неароматическим кольцом (А''):



Формула (III)

А'1 и А'2 независимо представляют собой С или N;

А' представляет собой гетероарил или фенил, где фенил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, CN и CF₃, и где гетероарил может быть необязательно замещен, как описано в настоящем изобретении;

А'' представляет собой гетероциклоалкил; где А'' может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, оксо и CN;

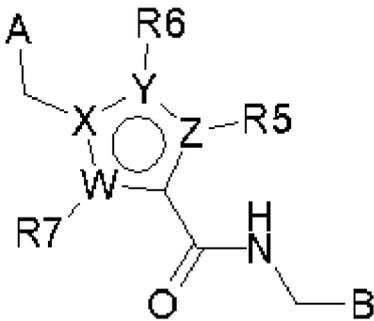
необязательно где углеродный кольцевой атом в А'' замещен алкиленом или гетероалкиленом так, что углеродный кольцевой атом в А'' вместе с алкиленом или

гетероалкиленом образует циклоалкил или гетероциклоалкил^a, который является спиро к кольцу A''; и/или

необязательно где два кольцевых атома оп A'' соединены алкиленом или гетероалкиленом, образуя а неароматическое кольцо, содержащее 5, 6, или 7 кольцевых члена;

и его таутомерам, изомерам, стереоизомерам (включая энантиомеры, диастереоизомеры и их рацемические и скалемические смеси), дейтерированным изотопам и фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), как указано ниже, которое можно комбинировать с описанием выше:



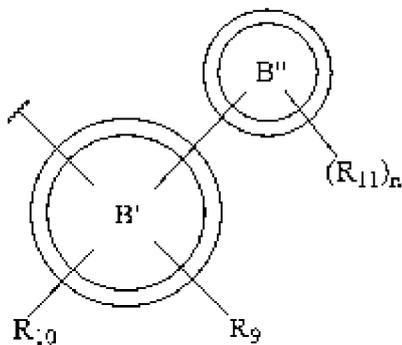
Формула (I)

где

W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 5-членный гетероарил (предпочтительно пиразол);

R5, R6 и R7 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN и CF₃ при условии, что, по меньшей мере, один из R5, R6, или R7 присутствует и не является H (*m.e.*, независимо выбран из алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN и CF₃), предпочтительно, где один из R5 или R6 отсутствует, и один из R5 или R6 представляет собой алкил, замещенный алкокси (в частности, CH₂OMe), и R7 представляет собой H;

B имеет формулу (II), содержащую ароматические кольца B' и B'', которые соединены связью:



Формула (II)

B' представляет собой фенил;

B'' представляет собой пиррол, пиразол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол или 1,2,5-

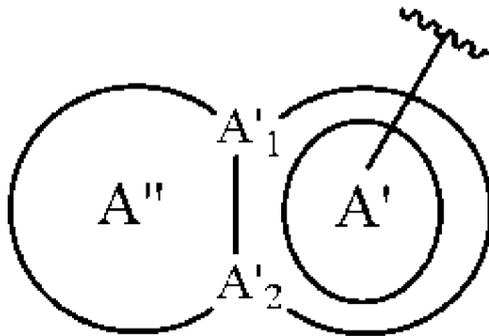
триазол;

n равен 0, 1 или 2;

R9 представляет собой галоген (предпочтительно F), и R10 представляет собой алкокси (предпочтительно -OMe);

R11 независимо выбраны из алкила, циклоалкила, алкокси, галоген, OH, CN и CF₃;

A представляет собой гетероциклическое кольцо формулы (III), содержащее ароматическое кольцо (A'), конденсированное с неароматическим кольцом (A'')



Формула (III)

A'1 и A'2 независимо представляют собой C или N;

A' представляет собой гетероарил или фенил, где фенил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, CN, и CF₃, и где гетероарил может быть необязательно замещен, как описано в настоящем изобретении;

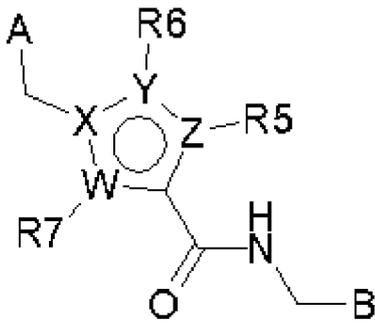
A'' представляет собой гетероциклоалкил; где A'' может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, оксо и CN;

необязательно где углеродный кольцевой атом в A'' замещен алкиленом или гетероалкиленом так, что углеродный кольцевой атом в A'' вместе с алкиленом или гетероалкиленом образует циклоалкил или гетероциклоалкил^a, который является спиро к кольцу A''; и/или

необязательно где два кольцевых атома в A'' соединены алкиленом или гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена;

и его таутомерам, изомерам, стереоизомерам (включая энантиомеры, диастереоизомеры и их рацемические и скалемические смеси), дейтерированным изотопам и фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), как указано ниже, которое можно комбинировать с описанием выше:



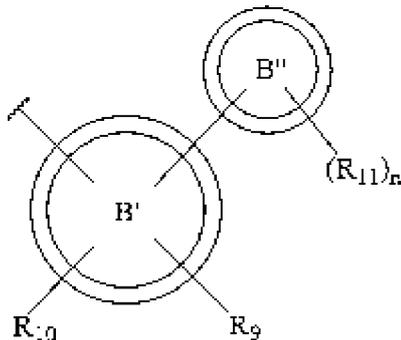
Формула (I)

где

W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 5-членный гетероарил (предпочтительно пиразол);

R5, R6 и R7 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN, и CF₃ при условии, что, по меньшей мере, один из R5, R6, или R7 присутствует и не является H (предпочтительно, где один из R5 или R6 отсутствует, и один из R5 или R6 представляет собой алкил, замещенный алкокси (в частности, CH₂OMe), и R7 представляет собой H;

B имеет формулу (II), содержащую ароматические кольца B' и B'', которые соединены связью:



Формула (II)

B' представляет собой фенил;

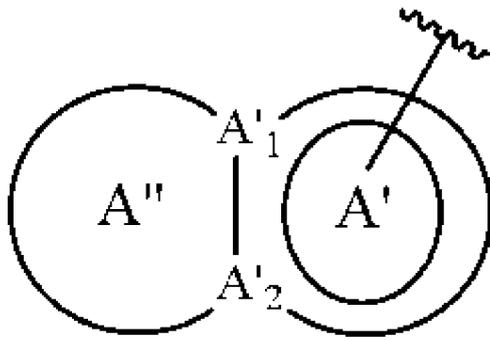
B'' представляет собой 1,2,3-триазол;

n равен 1;

R9 представляет собой галоген (предпочтительно F), и R10 представляет собой алкокси (предпочтительно -OMe);

R11 представляет собой алкил (предпочтительно метил);

A представляет собой гетероциклическое кольцо формулы (III), содержащее ароматическое кольцо (A'), конденсированное с неароматическим кольцом (A'')



Формула (III)

A'1 и A'2 независимо представляют собой C или N;

A' представляет собой гетероарил или фенил, где фенил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, CN и CF₃, и где гетероарил может быть необязательно замещен, как описано в настоящем изобретении;

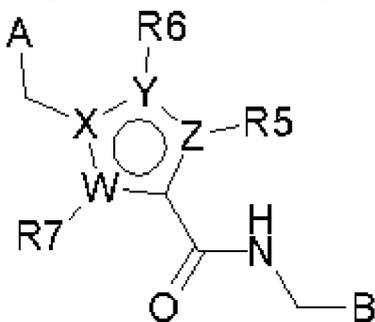
A'' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из пирролидина, пиперидина или азепана; где A'' может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, оксо и CN;

необязательно где углеродный кольцевой атом в A'' замещен алкиленом или гетероалкиленом так, что углеродный кольцевой атом в A'' вместе с алкиленом или гетероалкиленом образует циклоалкил или гетероциклоалкил^a, который является спиро к кольцу A''; и/или

необязательно где два кольцевых атома в A'' соединены алкиленом или гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена;

и его таутомерам, изомерам, стереоизомерам (включая энантиомеры, диастереоизомеры и их рацемические и скалемические смеси), дейтерированным изотопам и фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), как указано ниже, которое можно комбинировать с описанием выше:



Формула (I)

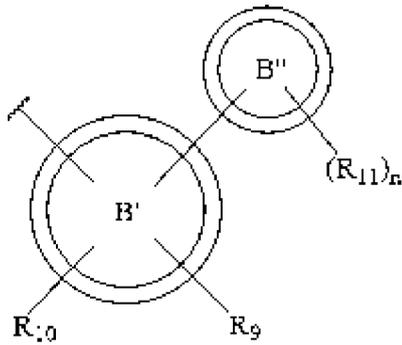
где

W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и

Z, представляет собой 5-членный гетероарил (предпочтительно пиразол);

R5, R6 и R7 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN и CF₃ при условии, что, по меньшей мере, один из R5, R6 или R7 присутствует и не является H (предпочтительно, где один из R5 или R6 отсутствует, и один из R5 или R6 представляет собой алкил, замещенный алкокси (в частности, CH₂OMe), и R7 представляет собой H;

B имеет формулу (II), содержащую ароматические кольца B' и B'', которые соединены связью:



Формула (II)

B' представляет собой фенил;

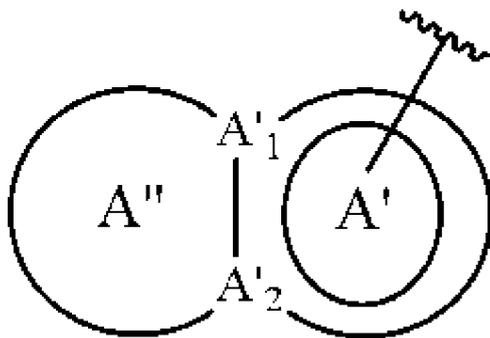
B'' представляет собой 1,2,3-триазол;

n равен 1;

R9 представляет собой галоген (предпочтительно F), и R10 представляет собой алкокси (предпочтительно -OMe);

R11 представляет собой алкил (предпочтительно метил);

A представляет собой гетероциклическое кольцо формулы (III), содержащее ароматическое кольцо (A'), конденсированное с неароматическим кольцом (A'')



Формула (III)

A'₁ и A'₂ независимо представляют собой C или N;

A' представляет собой фенил, где фенил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, CN и CF₃;

A'' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из пирролидина, пиперидина или азепана; где A'' может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, оксо и

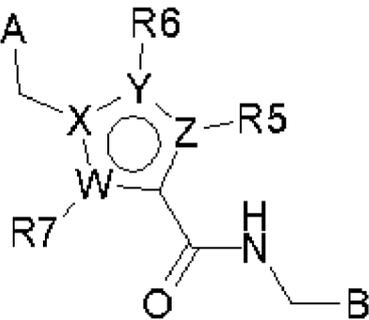
CN;

необязательно где углеродный кольцевой атом в A'' замещен алкиленом или гетероалкиленом так, что углеродный кольцевой атом в A'' вместе с алкиленом или гетероалкиленом образует циклоалкил или гетероциклоалкил^a, который является спиро к кольцу A''; и/или

необязательно где два кольцевых атома в A'' соединены алкиленом или гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена;

и его таутомерам, изомерам, стереоизомерам (включая энантиомеры, диастереоизомеры и их рацемические и скалемические смеси), дейтерированным изотопам и фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), как указано ниже, которое можно комбинировать с описанием выше:



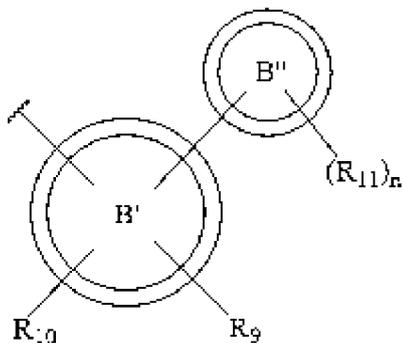
Формула (I)

где

W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 5-членный гетероарил (предпочтительно пиразол);

R5, R6 и R7 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN и CF₃ при условии, что, по меньшей мере, один из R5, R6 или R7 присутствует и не является H (предпочтительно, где один из R5 или R6 отсутствует, и один из R5 или R6 представляет собой алкил, замещенный алкокси (в частности, CH₂OMe), и R7 представляет собой H;

B имеет формулу (II), содержащую ароматические кольца B' и B'', которые соединены связью:



Формула (II)

B' представляет собой фенил;

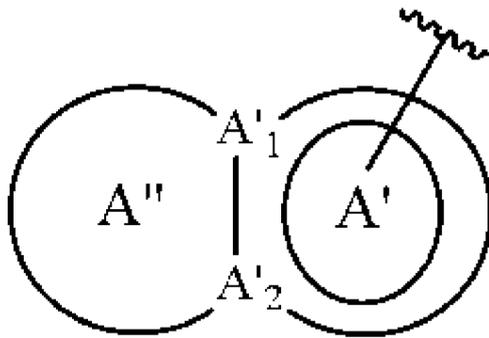
B'' представляет собой 1,2,4-триазол;

n равен 1;

R9 представляет собой галоген (предпочтительно F), и R10 представляет собой алкокси (предпочтительно -OMe);

R11 представляет собой CF₃;

A представляет собой гетероциклическое кольцо формулы (III), содержащее ароматическое кольцо (A'), конденсированное с неароматическим кольцом (A''):



Формула (III)

A'1 и A'2 независимо представляют собой C или N;

A' представляет собой фенил, где фенил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, CN и CF₃;

A'' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из пирролидина, пиперидина или азепана; где A'' может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, оксо и CN;

необязательно где углеродный кольцевой атом в A'' замещен алкиленом или гетероалкиленом так, что углеродный кольцевой атом в A'' вместе с алкиленом или гетероалкиленом образует циклоалкил или гетероциклоалкил^a, который является спиро к кольцу A''; и/или

необязательно где два кольцевых атома в A'' соединены алкиленом или гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена;

и его таутомерам, изомерам, стереоизомерам (включая энантиомеры, диастереоизомеры и их рацемические и скалемические смеси), дейтерированным изотопам и фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам.

Настоящее изобретение также включает, но не ограничивается, соединения ниже:

N-({6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пирозол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(3-этил-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(3-циклопропилпиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(5-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(диметил-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(диметил-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(4-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклобутил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-илметил)-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-({7-метил-5Н,6Н,8Н-имидазо[1,2-а]пирозин-2-ил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-({7-метил-5Н,6Н,8Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(4-хлор-7-метил-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-(3,4-дигидро-1Н-2-бензопиран-6-илметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({5-метил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-(2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)-1-((5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-пиразоло[1,5-а]пирозин]-2'-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(7-метил-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(7-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-5-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(5-хлор-2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-6-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(4,4-дифтор-2-метил-1,3-дигидроизохинолин-6-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(4,4-дифтор-2-метил-1,3-дигидроизохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(4-метил-3,5-дигидро-2Н-1,4-бензоксазепин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({5-метил-4Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-(2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-илметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(5-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-6-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[[7-(2,2-дифторэтил)-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-3-ил]метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-6-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(7-изопропил-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(6-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[2-(²H₃)метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]метил}пиразол-4-карбоксамид;

1-{1H,2H,3H,5H,6H,10bH-пирроло[2,1-a]изохинолин-9-илметил}-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(3-метил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(3-изопропил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-({11-изопропил-11-азатрицикло[6,2,1,0^{2,7}]ундека-2(7),3,5-триен-4-ил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2,3,3-триметил-1H-изоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-({5-метил-4H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{2'-метил-1',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-илметил}пиразол-4-карбоксамид;

1-{2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-илметил}-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(1,1-диметил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(1,1,2-триметил-3,4-дигидроизохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(4,4-диметил-2,3-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-ил)метил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил]метил}-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(3,4-дигидро-1H-2-бензопиран-7-илметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2,4,4-триметил-1,3-дигидроизохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-({5-метил-4H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиазин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(7-метил-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(6-метил-7,8-дигидро-5H-1,6-нафтиридин-2-ил)метил]-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-2-(метоксиметил)имидазол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-2-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид;

2-циклопропил-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид;

2-циклопропил-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-2-метил-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;

N-({3-хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фторфенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({3-хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{3-(1,1-дифторэтил)-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фторфенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(3-метил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-2-оксопиридин-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-5-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(1-гидрокси-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид.

Настоящее изобретение также включает, но не ограничивается, соединения ниже:

N-({6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(3-этил-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(3-циклопропилпиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(5-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-(диметил-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-(4-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклобутил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-илметил)-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-({7-метил-5Н,6Н,8Н-имидазо[1,2-а]пирозин-2-ил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(4-хлор-7-метил-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-(3,4-дигидро-1Н-2-бензопиран-6-илметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({5-метил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-(2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)-1-((5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-пиразоло[1,5-а]пирозин]-2'-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(7-метил-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(7-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-5-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(5-хлор-2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-6-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(4,4-дифтор-2-метил-1,3-дигидроизохинолин-6-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(4,4-дифтор-2-метил-1,3-дигидроизохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(4-метил-3,5-дигидро-2H-1,4-бензоксазепин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({5-метил-4H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-(2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-илметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(5-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-{{7-(2,2-дифторэтил)-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-3-ил}метил}-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(7-изопропил-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(6-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{{2-(²H₃)метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил}метил}пиразол-4-карбоксамид;

1-{1H,2H,3H,5H,6H,10bH-пирроло[2,1-a]изохинолин-9-илметил}-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(3-метил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(3-изопропил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-({11-изопропил-11-азатрицикло[6,2,1,0^{2,7}]ундека-2(7),3,5-триен-4-ил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2,3,3-триметил-1H-изоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-({5-метил-4H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{2'-метил-1',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-илметил}пиразол-4-карбоксамид;

1-{2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-илметил}-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(1,1-диметил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(1,1,2-триметил-3,4-дигидроизохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(4,4-диметил-2,3-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-ил)метил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- {[2- фтор- 3- метокси- 6- (4- метил- 1Н- 1,2,3- триазол- 1- 1)фенил]метил}- 3- (метоксиметил)- 1- {[6- (пропан- 2-ил)- 5,6,7,8- тетрагидро- 1,6- нафтиридин- 3-ил]метил}- 1Н- пиразол- 4- карбоксамид;

1-(3,4-дигидро-1Н-2-бензопиран-7-илметил)-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3- (метоксиметил)-1-[(2,4,4-триметил-1,3-дигидроизохинолин-7-ил)метил]пиразол-4- карбоксамид;

N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3- (метоксиметил)-1-[(2-метил-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-6-ил)метил]пиразол-4- карбоксамид;

3-(дифторметил)-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1- ил)фенил]метил}-1-({5-метил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил} метил)пиразол-4- карбоксамид;

3-(дифторметил)-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1- ил)фенил]метил}-1-[(7-метил-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]пиразол-4- карбоксамид;

N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(6-метил- 7,8-дигидро-5Н-1,6-нафтиридин-2-ил)метил]-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид;

N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2- изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-2-(метоксиметил)имидазол-4- карбоксамид;

N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-2- (метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4- карбоксамид;

2-циклопропил-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1- ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4- карбоксамид;

2-циклопропил-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1- ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]имидазол-4- карбоксамид;

N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-2-метил-1- [(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид;

N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил- 3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;

N-({3-хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фторфенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[3-(1,1-дифторэтил)-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фторфенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(3-метил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-2-оксопиридин-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-5-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид.

Настоящее изобретение также включает, но не ограничивается, соединения ниже:

N-({6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(4-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклобутил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(7-изопропил-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(6-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{{2-(²H₃)метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]метил} пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(3-изопропил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-({5-метил-4H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{{2'-метил-1',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7-илметил} пиразол-4-карбоксамид;

1-{{2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-илметил}-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N- {[2- фтор- 3- метокси- 6- (4- метил- 1H- 1,2,3- триазол- 1-1)фенил]метил}- 3- (метоксиметил)- 1- {[6- (пропан- 2-ил)- 5,6,7,8- тетрагидро- 1,6- нафтиридин- 3-ил]метил}- 1H- пиразол- 4- карбоксамид;

1-(3,4-дигидро-1H-2-бензопиран-7-илметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-({5-метил-4H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(7-метил-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(6-метил-7,8-дигидро-5H-1,6-нафтиридин-2-ил)метил]-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-2-(метоксиметил)имидазол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-2-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид;

2-циклопропил-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-2-метил-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;

N-{{2-хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-5-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид.

Настоящее изобретение также включает, но не ограничивается, соединения ниже:

N-{{6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-этил-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(5-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(диметил-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(4-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклобутил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-([6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил]метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-([2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-([6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-([6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил]метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-([2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-([6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-([6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил)-1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-([6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил]метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-([2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-([6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-([2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-([2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил)-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-(3,4-дигидро-1H-2-бензопиран-6-илметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({5-метил-4H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-(2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)-1-((5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопропан-1,7'-пиразоло[1,5-a]пиразин]-2'-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(7-метил-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(4,4-дифтор-2-метил-1,3-дигидроизохинолин-6-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(4,4-дифтор-2-метил-1,3-дигидроизохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(5-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[[7-(2,2-дифторэтил)-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-3-ил]метил}-N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-6-ил)метил]-N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-1-[(7-изопропил-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(6-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]-N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)-1-[[2-($^2\text{H}_3$)метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил]метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-{1Н,2Н,3Н,5Н,6Н,10bН-пирроло[2,1-а]изохинолин-9-илметил}-N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)-1-[(3-метил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-1-[(3-изопропил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-1-({5-метил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)-1-{2'-метил-1',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-илметил}пиразол-4-карбоксамид;

1-{2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-илметил}-N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(1,1,2-триметил-3,4-дигидроизохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(4,4-диметил-2,3-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-ил)метил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[[6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил]метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(3,4-дигидро-1H-2-бензопиран-7-илметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2,4,4-триметил-1,3-дигидроизохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-({5-метил-4H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(7-метил-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(6-метил-7,8-дигидро-5H-1,6-нафтиридин-2-ил)метил]-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-2-(метоксиметил)имидазол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-2-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид;

2-циклопропил-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид;

2-циклопропил-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-2-метил-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;

N-{{2-хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(3-метил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-5-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид.

Настоящее изобретение также включает, но не ограничивается, соединения ниже:

N-{{6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(4-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклобутил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(7-изопропил-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(6-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[2-($^2\text{H}_3$)метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]метил}пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(3-изопропил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{2'-метил-1',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-илметил}пиразол-4-карбоксамид;

1-{2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-илметил}-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-({5-метил-4H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиазин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(7-метил-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(6-метил-7,8-дигидро-5H-1,6-нафтиридин-2-ил)метил]-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-2-(метоксиметил)имидазол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-2-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид;

2-циклопропил-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-2-метил-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;

N-({2-хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-5-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид.

Настоящее изобретение также включает, но не ограничивается, соединения ниже:

N-({6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(3-этил-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(5-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(диметил-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(4-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-(2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)-1-((5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопропан-1,7'-пиразоло[1,5-a]пиразин]-2'-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(7-метил-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-[(4,4-дифтор-2-метил-1,3-дигидроизохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(4,4-дифтор-2-метил-1,3-дигидроизохинолин-7-ил)метил]-N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(6-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)-1-[[2-($^2\text{H}_3$)метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]метил]пиразол-4-карбоксамид;

1-{1H,2H,3H,5H,6H,10bH-пирроло[2,1-a]изохинолин-9-илметил}-N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)-1-[(3-метил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-1-[(3-изопропил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-1-({5-метил-4H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)-1-{2'-метил-1',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-илметил}пиразол-4-карбоксамид;

1-{2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-илметил}-N-[[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-({5-метил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(7-метил-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;

N-({2-хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(3-метил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-5-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид.

Настоящее изобретение также включает, но не ограничивается, соединения ниже:

N-({6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(4-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(6-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-([2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{{2-(²H₃)метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил}метил}пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(3-изопропил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{{2'-метил-1',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-ил}метил}пиразол-4-карбоксамид;

1-{2',3'-дигидро-1Н-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-илметил}-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-({5-метил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(7-метил-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;

N-({2-хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-5-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид.

Настоящее изобретение также включает, но не ограничивается, соединения ниже:

N-({6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-{2'-метил-1',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-илметил}пиразол-4-карбоксамид.

Терапевтические применения

Как указано ранее, соединения настоящего изобретения являются эффективными и селективными ингибиторами плазменного калликреина. Следовательно, они являются пригодными для лечения болезненных состояний, для которых чрезмерная активность плазменного калликреина представляет собой этиологический фактор.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) для применения в медицине.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) в получении лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, в котором участвует активность плазменного калликреина.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) для применения в лечении или предотвращении заболевания или состояния, в котором участвует активность плазменного калликреина.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания или состояния, в котором участвует активность плазменного калликреина, включающему введение нуждающемуся субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

В частности, заболевание или состояние, в котором участвует активность

плазменного калликреина, представляет собой брадикинин-опосредованный ангионевротический отек.

Брадикинин-опосредованный ангионевротический отек может быть ненаследственным. Например, ненаследственный брадикинин-опосредованный ангионевротический отек можно выбрать из ненаследственного ангионевротического отека с нормальным С1 ингибитором (АЕ-пС1 Inh), который может быть вызван воздействием окружающей среды, гормонами или лекарственными средствами; приобретенный ангионевротический отек; ангионевротический отек, связанный с анафилаксией; ангионевротический отек, индуцированный ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ или АСЕ); ангионевротический отек, индуцированный ингибитором дипептидилпептидазы-4; и tPA-индуцированный ангионевротический отек (ангионевротический отек, индуцированный тканевым активатором плазминогена).

Альтернативно, и предпочтительно, брадикинин-опосредованный ангионевротический отек может представлять собой наследственный ангионевротический отек (НАЕ), который представляет собой ангионевротический отек, вызванный наследственной дисфункцией/сбоем/мутацией. Типы НАО, которые можно лечить соединениями настоящего изобретения, включают НАО типа 1, НАО типа 2 и нормальный С1 ингибиторный НАО (нормальный НАО С1 инг).

Заболевание или состояние, в котором участвует активность плазменного калликреина, выбрано из нарушения остроты зрения, диабетической ретинопатии, диабетического макулярного отека, диабета, панкреатита, кровоизлияния в мозг, нефропатии, кардиомиопатии, невропатии, воспалительного заболевания кишечника, артрита, воспаления, септического шока, гипотонии, рака, респираторного дистресс-синдрома взрослых, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, операции в условиях искусственного кровообращения и кровотечение после хирургии. Более конкретно, заболевание или состояние, в котором участвует активность плазменного калликреина, может представлять собой проницаемость сосудов сетчатки, связанную с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком.

Комбинированная терапия

Соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации с другими терапевтическими агентами. Подходящие комбинированные терапии включают соединение формулы (I) в сочетании с одним или несколькими агентами, выбранными из агентов, которые ингибируют фактор роста тромбоцитов (PDGF), эндотелиальный фактор роста (VEGF), интегрин альфа5бета1, стероидов, других агентов, которые ингибируют плазменный калликреин, и других ингибиторов воспаления. Конкретные примеры терапевтических агентов, которые можно комбинировать с соединениями настоящего изобретения, включают агенты, описанные в EP2281885A и S. Patel in Retina, 2009 Jun;29(6 Suppl):S45-8.

Когда применяют комбинированную терапию, соединения настоящего изобретения

и указанные комбинационные агенты могут находиться в одной или отличных фармацевтических композициях, и их можно вводить отдельно, последовательно или одновременно.

Соединения настоящего изобретения можно вводить в сочетании с лазерным лечением сетчатки. Известно сочетание лазеротерапии с интравитреальным введением ингибитора VEGF для лечения диабетического макулярного отека (Elman M, Aiello L, Beck R, et al. "Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema". *Ophthalmology*. 27 April 2010).

Определения

Как указано выше, термин "алкил" представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 10 углеродных атомов (C_1-C_{10}), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-10 углеродных атомов (C_3-C_{10}); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6)алкокси, OH, -NR_{13R14}, -COOR₁₃, -CONR_{13R14}, CN, CF₃, галогена. Как указано выше, термин "алкил^b" представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 10 углеродных атомов (C_1-C_{10}), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-10 углеродных атомов (C_3-C_{10}); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6)алкокси, OH, CN, CF₃ и галогена. Примеры данной алкильной или алкильной^b группы включают, но не ограничиваются, C_1 -метил, C_2 -этил, C_3 -пропил и C_4 -н-бутил, C_3 -изопропил, C_4 -втор-бутил, C_4 -изобутил, C_4 -трет-бутил и C_5 -неопентил), необязательно замещенный, как указано выше. Более конкретно, "алкил" или "алкил^b" может представлять собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 6 углеродных атомов (C_1-C_6) или разветвленный насыщенный углеводород из 3-6 углеродных атомов (C_3-C_6), необязательно замещенный, как указано выше. Даже более конкретно, "алкил" или "алкил^b" может представлять собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 4 углеродных атомов (C_1-C_4) или разветвленный насыщенный углеводород из 3 или 4 углеродных атомов (C_3-C_4), необязательно замещенный, как указано выше, который называют в настоящем изобретении "небольшой алкил" или "небольшой алкил^b", соответственно. Предпочтительно, "алкил" или "алкил^b" можно определить как "небольшой алкил" или "небольшой алкил^b".

Как указано выше, термин "алкилен" представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 1-5 углеродных атомов (C_1-C_5); алкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C_1-C_6)алкокси, OH, CN, CF₃, галогена. Более конкретно, алкилен может представлять собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-4 углеродных атомов (C_2-C_4), более конкретно содержащий 2-3 углеродных атомов (C_2-C_3), необязательно замещенный, как указано выше.

Арил и арил^b представляют собой, как определено выше. Обычно, арил или арил^b будут необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями. Необязательные заместители

выбирают из заместителей, указанных выше. Примеры подходящих арильных или арильных^b групп включают фенил и нафтил (причем каждая необязательно замещена, как указано выше). Предпочтительно арил выбран из фенила, замещенного фенила (где указанные заместители выбраны из заместителей, указанных выше) и нафтила.

Как указано выше, термин “гетероалкилен” представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-5 углеродных атомов (C_2-C_5), где, по меньшей мере, один из 2-5 углеродных атомов заменен на NR8, S, или O; гетероалкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкил (C_1-C_6)алкокси, OH, CN, CF_3 , галогена. Более конкретно, гетероалкилен может представлять собой валентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-4 углеродных атомов (C_2-C_4), где, по меньшей мере, один из 2-4 углеродных атомов заменен на NR8, S, или O, или содержащий 2-3 углеродных атомов (C_2-C_3), где, по меньшей мере, один из 2-3 углеродных атомов заменен на NR8, S, или O, причем каждый необязательно замещен, как указано выше.

Как указано выше, термин “циклоалкил” представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо из 3-6 углеродных атомов (C_3-C_6); циклоалкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкил (C_1-C_6)алкокси, OH, CN, CF_3 , галогена. Примеры подходящих моноциклических циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил), необязательно замещенный, как указано выше. Более конкретно, циклоалкил может представлять собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо из 3-5 углеродных атомов, более конкретно, 3-4 углеродных атомов), необязательно замещенное, как указано выше.

Как указано выше, термин "алкокси" представляет собой линейный O-соединенный углеводород из 1-6 углеродных атомов (C_1-C_6) или разветвленный O-соединенный углеводород из 3-6 углеродных атомов (C_3-C_6); алкокси может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, CF_3 и фтора. Примеры данного алкокси группы включают, но не ограничиваются, C_1 -метокси, C_2 -этокси, C_3 -н-пропокси и C_4 -н-бутокси для линейного алкокси, и C_3 -изопропокси, и C_4 -втор-бутокси и трет-бутокси для разветвленного алкокси, необязательно замещенный, как указано выше. Более конкретно, алкокси может представлять собой линейные группы из 1-4 углеродных атомов (C_1-C_4), более конкретно, из 1-3 углеродных атомов (C_1-C_3). Более конкретно, алкокси может представлять собой разветвленные группы из 3-4 углеродных атомов (C_3-C_4), необязательно замещенные, как указано выше.

Галоген можно выбрать из Cl, F, Br и I. Более конкретно, галоген можно выбрать из Cl и F.

Как указано выше, гетероарил представляет собой 5- или 6-членное углеродсодержащее ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR8, S и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF_3 , галоген,

CN и CF₃. Например, гетероарил можно выбрать из тиофена, фурана, пиррола, пиразола, имидазола, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, триазола, оксадиазола, тиadiaзола, пиридина, пиридазина, пиримидина и пиазина, необязательно замещенного, как указано выше.

Гетероарил^a и гетероарил^b представляют собой, как определено выше. Обычно, гетероарил^a или гетероарил^b будет необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями. Необязательные заместители выбраны из заместителей, указанных выше. Примеры подходящих гетероарильных^a или гетероарильных^b групп включают тиенил, фуранил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тетразолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, индолил, бензимидазолил, бензотриазолил, хинолинил и изохинолинил (необязательно замещенные, как указано выше).

Как указано выше, "гетероциклоалкил" представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена, где один или два кольцевых члена независимо выбраны из N, NR8, S, SO, SO₂ и O. Более конкретно, "гетероциклоалкил" может представлять собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена, где один или два кольцевых члена независимо выбраны из N, NR8 и O, необязательно замещенные, как указано выше. Более конкретно, "гетероциклоалкил" может представлять собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена, где один или два кольцевых члена независимо выбраны из N или NR8.

Как указано выше, "гетероциклоалкил^{aa}" представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5 или 6, кольцевых члена, где, по меньшей мере, один кольцевой член независимо выбран из NR8, S, SO, SO₂ и O; гетероциклоалкил^a может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкил (C₁-C₆)алкокси, OH, CN, CF₃, галогена. Более конкретно, "гетероциклоалкил^{aa}" может представлять собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5 или 6, кольцевых члена, где, по меньшей мере, один кольцевой член независимо выбран из NR8 и O; гетероциклоалкил^a может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкил (C₁-C₆)алкокси, OH, CN, CF₃, галогена.

Термин "O-соединенный", такой как в "O-соединенный углеводородный остаток", обозначает, что углеводородный остаток соединен с остатком молекулы через атом кислорода.

Термин "N-соединенный", такой как в "N-соединенный пирролидинил", обозначает, что гетероциклоалкильная группа соединена с остатком молекулы через кольцевой атом азота.

В группах, таких как -(CH₂)₁₋₃-арил, "-" место присоединения замещающей группы к остатку молекулы.

"Фармацевтически приемлемая соль" обозначает физиологически или токсикологически переносимую соль и включает, при необходимости, фармацевтически приемлемые соли присоединения основания и фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты., например, (i) когда соединение настоящего изобретения содержит одну или более кислотных групп, например, карбоксильные группы, фармацевтически приемлемые соли присоединения основания, которые можно получить, включают соли натрия, калия, кальция, магния и аммония, или соли с органическими аминами, такими как диэтиламин, N-метилглюкамин, диэтанолламин или аминокислоты (например, лизин) и подобные; (ii) когда соединение настоящего изобретения содержит основную группу, такую как аминогруппа, фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, которые можно получить, включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, фосфаты, ацетаты, цитраты, лактаты, тартраты, мезилаты, сукцинаты, оксалаты, фосфаты, эзилаты, тозилаты, бензолсульфонаты, нафталиндисульфонаты, малеаты, адипаты, fumarаты, гиппураты, камфораты, ксинафоаты, п-ацетамидобензоаты, дигидроксibenзоаты, гидроксинафтоаты, сукцинаты, аскорбаты, олеаты, бисульфаты и подобные.

Можно также получить гемисоли кислот и оснований, например, гемисульфатные и гемикальциевые соли.

Для обзора подходящих солей, смотри "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

"Пролекарство" относится к соединению, которое преобразуется *in vivo* метаболическими способами (например, путем гидролиза, восстановления или окисления) в соединение настоящего изобретения. Подходящие группы для получения пролекарств описаны в 'The Practice of Medicinal Chemistry, 2nd Ed. pp561-585 (2003) и в F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, **18**, 379.

Соединения настоящего изобретения может существовать как в несольватной, так и в сольватной формах. Термин «сольват» применяют в настоящем изобретении для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение настоящего изобретения и стехиометрическое количество одной или нескольких фармацевтически приемлемых молекул растворителя, например, этанола. Термин «гидрат» применяют, когда растворителем является вода.

Если соединения настоящего изобретения существуют в одной или нескольких геометрических, оптических, энантиомерных, диастереомерных и таутомерных формах, включая, но не ограничиваясь, цис- и транс-формы, E- и Z-формы, R-, S- и мезо-формы, кето- и енольные формы. Если не указано иное, ссылка на конкретное соединение включает все данные изомерные формы, включая рацемические и другие их смеси. При необходимости данные изомеры можно выделить из их смесей применением или адаптацией известных способов (например, хроматографическими способами и способами перекристаллизации). При необходимости данные изомеры можно получить применением или адаптацией известных способов (например, асимметрический синтез).

Если не указано иное, соединения настоящего изобретения включают соединения, отличающиеся только наличием одного или нескольких изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, в которых водород заменен на дейтерий или тритий, или где углерод заменен на ^{13}C или ^{14}C , включены в объем настоящего изобретения. Данные соединения являются пригодными, например, в качестве аналитических инструментов или зондов в биологических анализах.

В контексте настоящего изобретения, ссылки в настоящем изобретении на «лечение» включают ссылки на лечебное, паллиативное и профилактическое лечение.

Общие способы

Соединения настоящего изобретения можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими соединениями настоящего изобретения или в комбинации с одним или более другими лекарственными средствами (или в виде любой их комбинации). Обычно, их будут вводить в виде состава в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Термин «вспомогательное вещество» применяют в настоящем изобретении для описания любого ингредиента, отличного от соединения(й) настоящего изобретения, который может придавать либо функциональные (т.е., контролирующие скорость высвобождения лекарственного средства), и/или нефункциональные (т.е., технологическая добавка или разбавитель) характеристики составам. Выбор вспомогательного вещества будет в значительной степени зависеть от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние вспомогательного вещества на растворимость и стабильность и свойства лекарственной формы.

Соединения настоящего изобретения, предназначенные для фармацевтического применения, можно вводить в виде твердого вещества или жидкости, например, в виде таблетки, капсулы или раствора. Фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединений настоящего изобретения, и способы их получения будут очевидны специалистам в данной области техники. Данные композиции и способы их получения можно найти, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Соответственно, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение настоящего изобретения и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

Для лечения заболеваний, таких как проницаемость сосудов сетчатки, связанная с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком, соединения настоящего изобретения можно вводить в виде формы, подходящей для инъекции в область глаза пациента, в частности, в виде формы, подходящей для интравитреальной инъекции. Предусматривается, что составы, подходящие для данного применения, будут иметь форму стерильных растворов соединения настоящего изобретения в подходящем водном носителе. Композиции можно вводить пациенту под наблюдением лечащего врача.

Соединения настоящего изобретения можно также вводить непосредственно в кровоток, в подкожную ткань, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие средства для парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутривнутрибрюшинное, интратекальное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, интрастернальное, внутричерепное, внутримышечное, интрасиновиальное и подкожное введение. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольчатые (включая микроиглы) инъекторы, безыгольные инъекторы и инфузионные способы.

Парентеральные составы обычно представляют собой водные или масляные растворы. Если раствор является водным, вспомогательные вещества включают сахара (включая, но не ограничиваясь, глюкозу, маннит, сорбит и т.д.), соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно до pH от 3 до 9), но для некоторых применений, они могут быть более подходящим образом сформулированы в виде стерильного неводного раствора или в виде высушенной формы для применения в сочетании с подходящим носителем, таким как стерильная апиригенная вода.

Парентеральные составы могут включать имплантаты, полученные из разлагаемых полимеров, таких как полиэфиры (т.е., полимолочная кислота, полилактид, полилактид-со-гликолид, поликапролактон, полигидроксibuтират), полиортоэфиры и полиангидриды. Данные составы можно вводить через хирургический разрез в подкожную ткань, мышечную ткань или непосредственно в определенные органы.

Получение парентеральных составов в стерильных условиях, например, путем лиофилизации, может быть легко осуществлено с применением стандартных фармацевтических способов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Растворимость соединений настоящего изобретения, применяемых в получении растворов для парентерального введения, может быть повышена за счет применения подходящих способов формулирования, таких как включение соразтворителей и/или агентов, повышающих растворимость, таких как поверхностно-активные вещества, мицеллярные структуры и циклодекстрины.

Соединения настоящего изобретения можно вводить перорально. Пероральное введение может включать проглатывание, так что соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, и/или буккальное, лингвальное или сублингвальное введение, при котором соединение попадает в кровоток непосредственно изо рта.

Составы, подходящие для перорального введения, включают твердые капсулы, твердые микрочастицы, полутвердые вещества и жидкости (включая многофазные или дисперсные системы). Примеры составов, подходящих для перорального введения, включают таблетки; мягкие или твердые капсулы, содержащие мульти- или наночастицы, жидкости, эмульсии или порошки; пастилки (включая пастилки с жидким наполнением); жвачки; гели; быстро диспергирующиеся лекарственные формы; пленки; капсулы; спреи; и буккальные/мукоадгезивные пластыри.

Жидкие (включая многофазные и дисперсные системы) составы включают эмульсии, растворы, сиропы и эликсиры. Данные составы могут быть представлены в виде

наполнителей в мягких или твердых капсулах (полученных, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы) и обычно содержат носитель, например, воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло, и один или более дополнительных эмульгаторов и/или суспендирующих агентов. Жидкие составы также можно получить путем растворения твердого вещества, например, из пакетика.

Соединения настоящего изобретения можно также применять в быстрорастворимых и быстро распадающихся лекарственных формах, таких как формах, описанные в Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981-986.

Составы таблеток обсуждаются в Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Для введения пациентам, являющимся людьми, общая суточная доза соединения настоящего изобретения обычно составляет от 0,1 мг до 10000 мг, или от 1 мг до 5000 мг, или от 10 мг до 1000 мг, в зависимости, конечно, от способа введения. При введении в стекловидное тело предусматривается более низкая доза от 0,0001 мг (0,1 мкг) до 0,2 мг (200 мкг) на глаз или от 0,0005 мг (0,5 мкг) до 0,05 мг (50 мкг) на глаз.

Общую дозу можно вводить в виде разовой или разделенных доз, и она может, по усмотрению врача, выходить за пределы стандартного диапазона, указанного в настоящем изобретении. Данные дозировки основаны на среднем человеческом субъекте, имеющем вес приблизительно 60-70 кг. Врач без труда сможет определить дозы для субъектов, чей вес выходит за пределы данного диапазона, таких как младенцы и пожилые люди.

Синтетические способы

Соединения настоящего изобретения можно получить в соответствии со способами следующих схем и примеров, с применением соответствующих материалов, и они дополнительно проиллюстрированы конкретными примерами, представленными в настоящем изобретении ниже. Более того, применяя способы, описанные в настоящем документе, специалист в данной области техники может легко получить дополнительные соединения, подпадающие под объем настоящего изобретения, заявленный в настоящем изобретении. Однако соединения, проиллюстрированные в примерах, не следует рассматривать как образующие единственный род, рассматриваемый в настоящем изобретении. Примеры дополнительно иллюстрируют детали получения соединений настоящего изобретения.

Специалисты в данной области легко поймут, что для получения данных соединений можно применять известные вариации условий, способов и порядок, в котором проводят стадии синтеза в следующих способах получения.

Соединения и промежуточные соединения настоящего изобретения можно выделить в виде их фармацевтически приемлемых солей, таких как соли, описанные ранее в настоящем изобретении выше. Взаимопревращение между свободной формой и формой соли должно быть хорошо известно специалистам в данной области техники.

Может оказаться необходимым защитить реакционноспособные функциональные

группы (например, гидроксид, амино, тио или карбокси) в промежуточных соединениях, применяемых при получении соединений настоящего изобретения, чтобы избежать их нежелательного участия в реакции, ведущей к образованию соединений. Можно применять стандартные защитные группы, например, защитные группы, описанные в T.W. Greene and P.G.M. Wuts в «Protective groups in Organic chemistry» John Wiley and Sons, 4-е издание, 2006 г. Например, стандартной защитной группой для амино, подходящей для применения в настоящем изобретении, является трет-бутоксикарбонил (Boc), который легко удаляется обработкой кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или хлороводородом в органическом растворителе, таком как дихлорметан. Альтернативно, защитной группой для аминогруппы может быть бензилоксикарбонильная (Z) группа, которую можно удалить гидрированием с палладиевым катализатором в атмосфере водорода, или 9-флуоренилметилоксикарбонильная (Fmoc) группа, которую можно удалить растворами вторичных органических аминов, таких как диэтиламин или пиперидин в органическом растворителе. Карбоксильные группы обычно защищают сложными эфирами, такими как метил, этил, бензил или трет-бутил, которые все могут быть удалены гидролизом в присутствии оснований, таких как гидроксид лития или натрия. Бензильные защитные группы также можно удалить путем гидрирования с палладиевым катализатором в атмосфере водорода, в то время как трет-бутильные группы можно также удалить трифторуксусной кислотой. Альтернативно, защитную группу на основе сложного эфира трихлорэтила удаляют цинком в уксусной кислоте. Стандартная гидроксизащитная группа, подходящая для применения в настоящем изобретении, представляет собой метиловый эфир, условия удаления данной защитной группы включают кипячение с обратным холодильником в 48% водном растворе HBr или перемешивание с трибромидом бора в органическом растворителе, таком как DCM. Альтернативно, когда гидроксигруппы защищают бензиловым эфиром, условия удаления данной защитной групп включают гидрирование с палладиевым катализатором в атмосфере водорода.

Примеры синтетических способов, которые можно применять для получения 4-карбоксиимидазолов, описаны в EP 1426364 A1 (“Imidazole-derivatives as factor Xa inhibitors”, p27-28).

Примеры синтетических способов, которые можно применять для получения 4-карбоксииоксазолов и 5-карбоксииоксазолов, описаны в WO2018011628 (“Preparation of heterocyclic compounds for inhibiting plasma kallikrein”).

Примеры синтетических способов, которые можно применять для получения 4-карбоксиипиразолов, описаны в WO2012009009 (“Novel 2-амино-4-пиразолил-тиазол-производные и их использование в качестве аллостерических модуляторов метаботропных глутаматных рецепторов”); также US3515715 (“Quaternized pyrazolylazo dyes”); также WO2016083820 (“Preparation of N-((het)арилметил)гетероарил-карбоксамиды как плазма калликреин ингибиторы”); также WO2017103611 (“Preparation of pyrazole derivatives as kinase inhibitors”); также WO2014152738 (“Preparation of pyrazolyl-biphenyl compounds as LXR modulators”)

Соединения общей формулы **I** можно получить, применяя общепринятые синтетические способы, например, но не ограничиваясь, способ, показанный на схемах 1a и 1b.

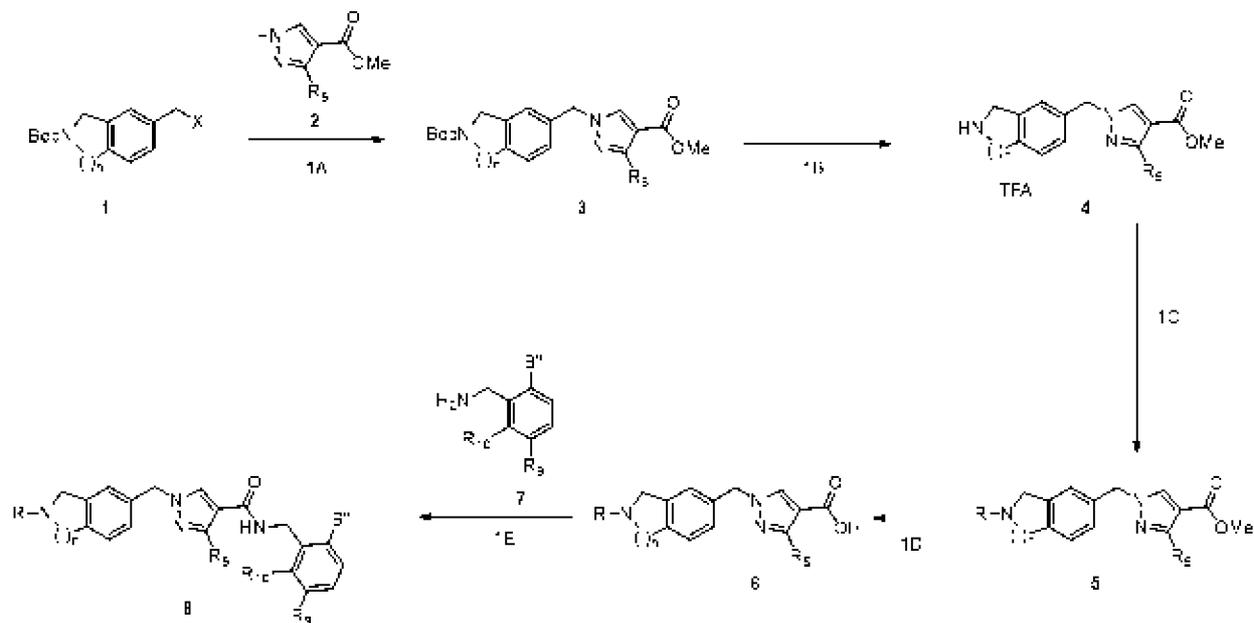


Схема 1a

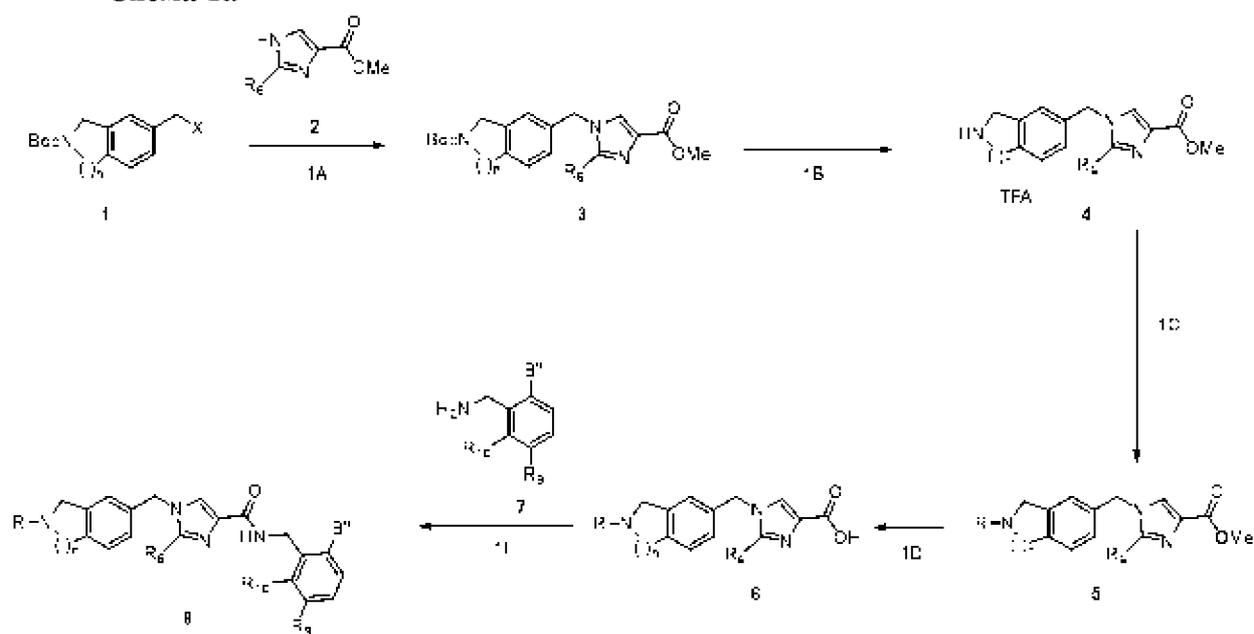


Схема 1b

На обеих схемах 1a и 1b, галогенид **1** реагирует с замещенным гетероциклом **2**, например, замещенным пиразолом, как показано на схеме 1a, или замещенным имидазолом, как показано на схеме 1b, (стадия 1A), обычно применяя, например, карбонат калия или карбонат цезия, давая эфир **3**, требующий разделения региоизомеров, подтверждая их идентичность NOESY ЯМР. Защитную группу Boc удаляют (стадия 1B) с применением кислых условий, таких как трифторуксусная кислота, получая амин **4**. Обычно данное промежуточное соединение выделяют в форме кислой соли, например, трифторацетата. Метилирование амина (стадия 1C) моно осуществлять с применением

стандартных условий для данного превращения. Например, амин **4** обрабатывают формальдегидом (37% в воде), с последующим добавлением восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия, получая соединения **5**. Альтернативное алкилирование можно проводить с применением соответствующего алканона, например, амин **4** обрабатывают алкеноном, например, ацетоном, в органическом растворителе, таком как DCM, с последующим добавлением восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия, получая соединение **5**. Альтернативные восстановители включают боргидрид натрия и цианоборгидрид натрия. Сложный эфир гидролизуют (стадия 1D) с применением стандартных литературных условий, таких как NaOH, KOH или LiOH. Кислоту (или соль) **6** конденсируют с амином (или солью) **7** (стадия 1E), получая соединение **8**. Данную конденсацию обычно проводят с применением стандартных условий конденсации, таких как гидроксibenзотриазол (HOBT) и карбодиимид, такой как водорастворимый карбодиимид в присутствии органического основания. Другие стандартные способы конденсации включают реакцию кислот с аминами в присутствии гексафторфосфата 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния (HBTU) или гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрис-пирролидинофосфония (PyBOP) или гексафторфосфата бром-триспирролидинофосфония (PyBroP) или гексафторфосфата (V) 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (HATU) или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) в присутствии органических оснований, таких как триэтиламин, диизопропилэтиламин или N-метилморфолин. Альтернативно, образование амида может происходить через хлорангидрид в присутствии органического основания. Данные хлорангидриды можно получить способами, хорошо известными в литературе, например, реакцией кислоты с оксалилхлоридом или тионилхлоридом. Альтернативно, карбоновую кислоту можно активировать, применяя 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI) и затем добавляя амин.

Галогенид **1** на схеме 1 выше можно получить из легко доступных исходных соединений, применяя способы, известные в данной области техники, например, как показано на схеме 2.

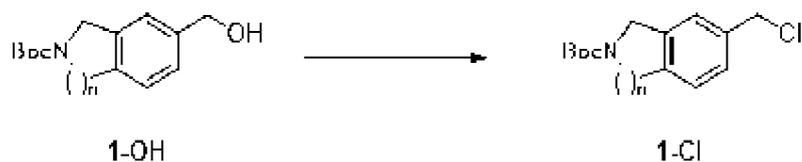


Схема 2

На схеме 2 спирт **1-OH** можно превратить в хлорид **1-Cl**. Способы данных превращений являются известными в данной области техники, например, реакция с метансульфонилхлоридом в присутствии основания, такого как N, N-диизопропилэтиламин (DIPEA) в растворителе, таком как дихлорметан. Можно добавлять 4-диметиламинопиридин (DMAP).

Альтернативно, стадию А можно осуществлять переносом сульфонила *in situ* (смотри Jane Pantelev et al., "Alkylation of Nitrogen-Containing Heterocycles via In Situ

Sylfonyl Transfer”, Synlett **26**(08)), как показано на схеме 3.

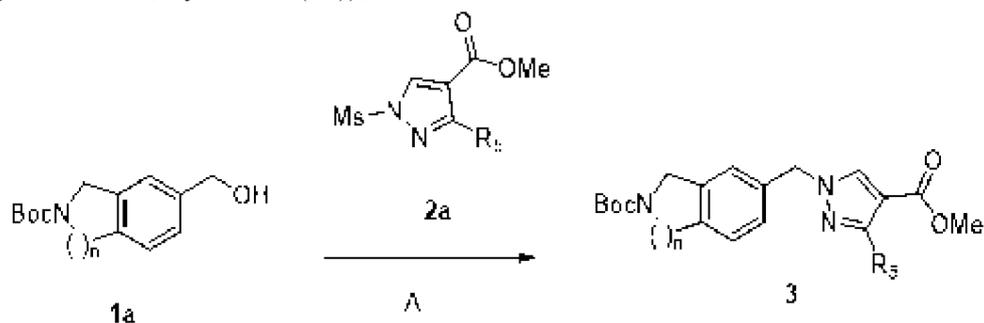


Схема 3

Пиразолмезилат **2a** получают обработкой пиразола **2** метансульфанилхлоридом (MsCl) с основанием, таким как триэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан. Пиразолмезилат **2a** можно затем конденсировать со спиртом **1a** в присутствии основания, такого как карбонат цезия, в растворителе, таком как ацетонитрил, обычно кипяча с обратным холодильником.

Соединения общей формулы **I** можно, таким образом, получить, применяя общепринятые синтетические способы, например, но не ограничиваясь, способ, показанный на схеме 4.

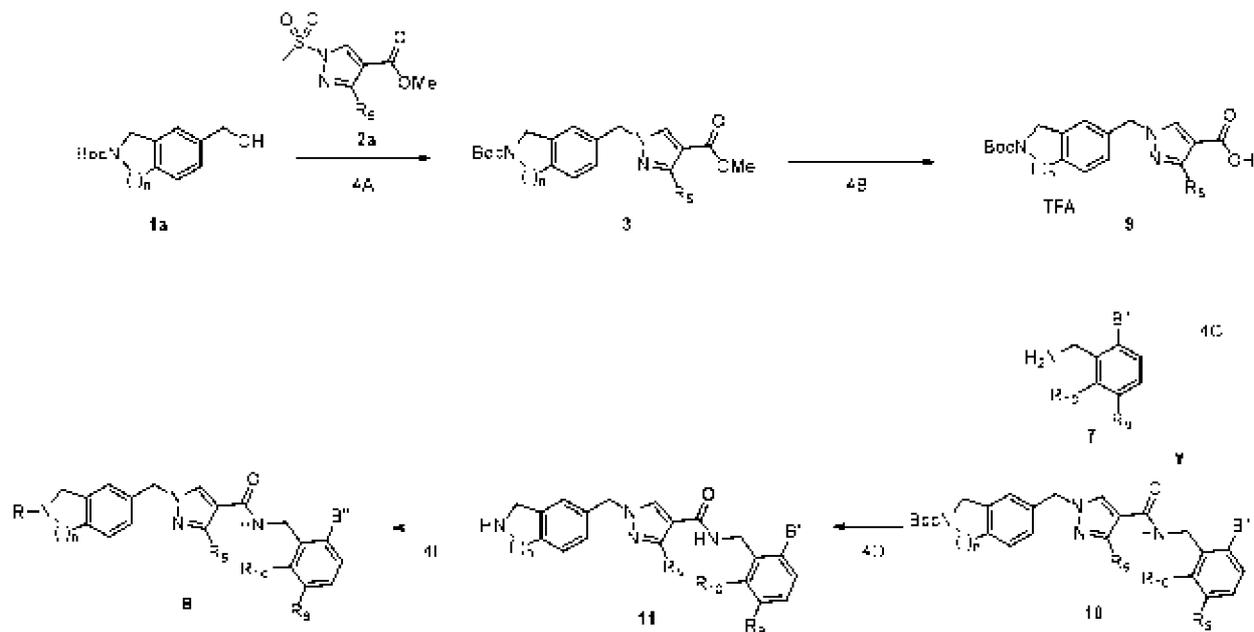


Схема 4

Спирт **1a** реагирует замещенным пиразолмезилатом **2a** (стадия 4A) в присутствии основания, такого как карбонат цезия, в растворителе, таком как ацетонитрил, обычно при кипячении с обратным холодильником, давая сложный эфир **3**, требующий разделения региоизомеров, подтверждая их идентичность NOESY ЯМР. Сложный эфир гидролизуют (стадия 4B) с применением стандартных литературных условий, таких как NaOH, KOH или LiOH. Кислоту (или соль) **9** конденсируют с амином **7** (или солью) (стадия 4C), получая соединение **10**. Данную конденсацию обычно проводят с применением стандартных условий конденсации, таких как гидроксibenзотриазол (HOBT) и

карбодиимид, такой как водорастворимый карбодиимид, в присутствии органического основания. Другие стандартные способы конденсации включают реакцию кислот с аминами в присутствии гексафторфосфата 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния (HBTU) или гексафторфосфата бензотриазол-1-илокси-триспирролидинофосфония (PyBOP) или гексафторфосфата бром-триспирролидинофосфония (PyBroP) или гексафторфосфата (V) 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония (HATU), в присутствии органических оснований, таких как триэтиламин, диизопропилэтиламин или N-метилморфолин. Альтернативно, образование амида может происходить через хлорангидрид кислоты в присутствии органического основания. Данные хлорангидриды можно получить способами, хорошо известными в литературе, например, реакцией кислоты с оксалилхлоридом или тионилхлоридом. Альтернативно, карбоновую кислоту можно активировать, применяя 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI), и затем добавлять амин. Защитную группу Boc удаляют (стадия 4D) с применением кислотных условий, таких как трифторуксусная кислота или хлороводород, получая амин **11**. Обычно данное промежуточное соединение выделяют в форме кислой соли, например, трифторацетата или гидрохлорида. Алкилирование амина **11** (стадия 4E) можно осуществлять с применением стандартных условий для данного превращения, например, восстановительное алкилирование. Например, амин **11** обрабатывают формальдегидом (37% в воде) с последующим добавлением восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия, получая соединение **8**. Альтернативные алкилирования можно проводить с применением соответствующего алканона, например, амин **11** обрабатывают алкеноном, например, ацетоном, в органическом растворителе, таком как DCM, с последующим добавлением восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия, получая соединение **8**. Альтернативные восстанавливающие агенты включают боргидрид натрия и цианоборгидрид натрия.

Примеры

Настоящее изобретение иллюстрируют следующими неограничивающими примерами, в которых применяют следующие сокращения и определения:

aq	Водный раствор
AIBN	изобисизобурилонитрил
tBu	Трет-бутил
CDI	1,1'-Карбонилдиимидазол
DCM	Дихлорметан
DIPEA	N, N-Диизопропилэтиламин
DMF	N, N-Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
eq	эквивалент

Et ₂ O	Диэтиловый эфир
Et	Этил
EtOH	Этанол
EtOAc	Этилацетат
HATU	гексафторфосфат(V)2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония
hrs	часы
HOBT	Гидроксibenзотриазол
LCMS	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
Me	Метил
MeCN	Ацетонитрил
MsCl	Метансульфонилхлорид
MeOH	Метанол
min	минуты
MS	Масс спектр
Ms	Метансульфонил
NMR	Спектр ядерного магнитного резонанса
NMP	N-Метил-2-пирролидон
Петролейный эфир	Фракция петролейного эфира, кипящая при 60-80 °C
Ph	Фенил
iPr	Изопропил
nPr	н-пропил
SWFI	Стерильная вода для инъекций
rt	Комнатная температура
TBDMS	<i>трет-бутил</i> диметилсилил
TBME	трет-бутилметилловый эфир
THF	Тетрагидрофуран
TEA	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота

Все реакции проводили в атмосфере азота, если не указано иное.

¹H ЯМР Спектры записывали на спектрометре Bruker (500 МГц или 400 МГц) и приводили как химический сдвиг (ppm).

Молекулярные ионы получали, применяя LCMS с подходящими условиями, выбранными из

Chromolith Speedrod RP-18e колонка, 50×4,6 мм, с линейным градиентом 10%-90% 0,1% HCO₂H/MeCN в 0,1% HCO₂H/H₂O в течение 13 мин, скорость потока 1,5 мл/мин;

Agilent, X-Select, кислая, 5-95% MeCN/вода в течение 4 мин. Данные собирали с применением масс-спектрометра Thermofinnigan Surveyor MSQ с ионизацией электрораспылением в сочетании с системой Thermofinnigan Surveyor LC;

LCMS (Waters Acquity UPLC, C18, Waters X-Bridge UPLC C18, 1,7 мкм, 2,1×30 мм, основная (0,1% бикарбонат аммония) 3 мин способ;

LCMS (Agilent, X-Select, Waters X-Select C18, 2,5 мкм, 4,6×30 мм, кислотный 4 мин способ, 95-5 MeCN/вода);

LCMS (Agilent, Basic, Waters X-Bridge C18, 2,5 мкм, 4,6×30 мм, основной 4 мин способ, 5-95 MeCN/вода);

Acquity UPLC ВЕН C18 1,7 мкм колонка, 50×2,1 мм, с линейным градиентом 10%-90% 0,1% HCO₂H/MeCN в 0,1% HCO₂H/H₂O в течение 3 минут, скорость потока 1 мл/мин. Данные собирали с применением масс-спектрометра Waters Acquity UPLC с квадрупольной дальтоновой фотодиодной матрицей и детекторами ионизации электрораспылением.

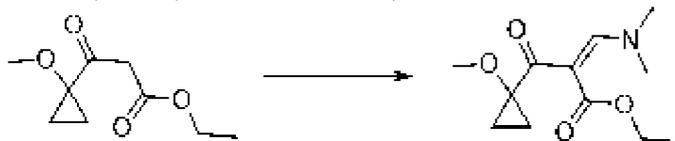
Флэш-хроматографию обычно проводили на силикагеле (силикагель для хроматографии, 0,035-0,070 мм (220-440 меш) (например, силикагель 60 от Merck)), и прикладываемое давление азота составляло вплоть до 10 фунтов на квадратный дюйм для ускоренного элюирования с колонки. Альтернативно, применяли предварительно полученные картриджи с силикагелем. Очистку способом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой проводили с применением бинарной градиентной откачивающей системы Waters 2525 при скорости потока обычно 20 мл/мин с применением матричного фотодиодного детектора Waters 2996.

Все растворители и коммерческие реагенты применяли в том виде, в каком они были получены.

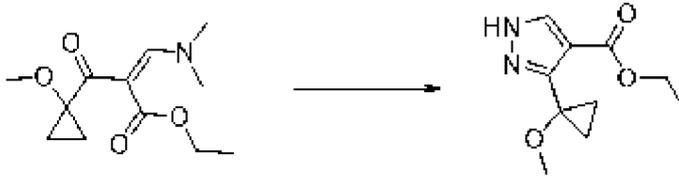
Химические названия генерировали с применением автоматизированного программного обеспечения, такого как ChemDraw (PerkinElmer), или программного обеспечения Autonom, предоставленного как часть пакета ISIS Draw от MDL Information Systems, или программного обеспечения Chemaxon, предоставленного как компонент MarvinSketch или как компонент электронной книги IDBS.

Получение промежуточных соединений

Этил (Z)-3-(диметиламино)-2-(1-метоксициклопропан-1-карбонил)акрилат



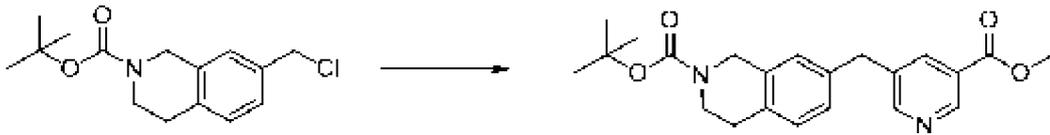
К этил 3-(1-метоксициклопропил)-3-оксопропаноаты (описанному в WO2015022073) (2,25 г, 11,4 ммоль) добавляли 1,1-диметокси-N, N-диметилметанамин (2,3 мл, 17,3 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Смесь концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (2,95 г, .

Этил 3-(1-метоксициклопропил)-1H-пиразол-4-

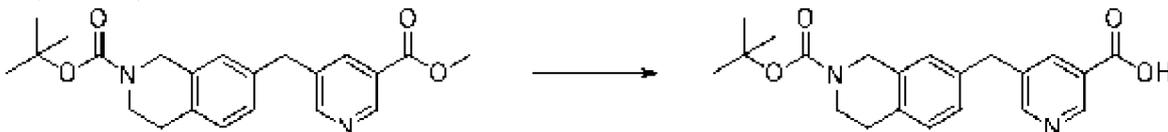
К раствору этил (Z)-3-(диметиламино)-2-(1-метоксициклопропан-1-карбонил)акрилата (2,95 г, 11,4 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли гидразингидрат (50-60%, 1,2 мл), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией (0-100% EtOAc в изогексане), получая заявленное в заголовке соединение (2,01 г, 80%) в виде белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 211,1$$

^1H ЯМР (DMSO- d_6) 0,95 (2H, c), 1,07 (2H, c), 1,26 (3H, J=7,1 Гц), 3,07 (3H, c), 4,19 (2H, кв, J=7,1 Гц), 7,97 (1H, c), 13,45 (1H, c).

трет-бутил 7-((5-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат

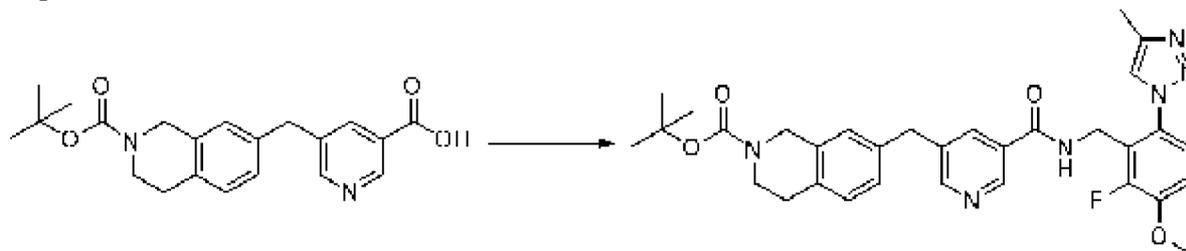
Смесь метил 5-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-карбоксилата (115 мг, 0,46 ммоль), трет-бутил 7-(хлорметил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (100 мг, 0,36 ммоль), K_2CO_3 (98 мг, 0,71 ммоль), 1,4-диоксан (1,5 мл) и воды (0,5 мл) смешивали и кратковременно дегазировали N_2 . Тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (41 мг, 0,04 ммоль) добавляли, и смесь дегазировали N_2 снова и грели при 90 °C в течение 60 мин. Смесь охлаждали и выдерживали в холодильнике в течение ночи. Смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и насыщенным NaHCO_3 (водн) (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение, которое применяли без дополнительной очистки.

5-((2-(трет-Бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)никотиновая кислота

Раствор гидроксида лития (12 мг, 0,50 ммоль) в воде (2 мл) добавляли к смеси трет-бутил 7-[(5-метоксикарбонил-3-пиридил)метил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (190 мг, 0,34 ммоль) в THF (2 мл) и MeOH (4 мл) и перемешивали при 50 °C в течение 20 ч. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток азеотропно упаривали с

толуолом. Остаток обрабатывали 1М НСl (водн) (0,75 мл) и снова азеотропно упаривали с толуолом, получая заявленное в заголовке соединение (200 мг), которое применяли без дополнительной очистки.

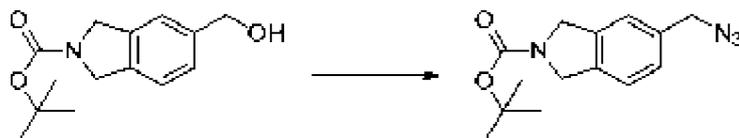
трет-бутил 7-((5-((2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат



DIPEA (215 мг, 1,66 ммоль) добавляли к раствору гидрохлорида (2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)метанамина (97,8 мг, 0,36 ммоль), HATU (136 мг, 0,36 ммоль) и 5-((2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)никотиновой кислоты (200 мг, 0,33 ммоль) в DCM (2 мл) и NMP (2 мл) и перемешивали в течение 20 ч. Смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (30-100% EtOAc/изогексаны и затем 0-30% MeOH/EtOAc) давала заявленное в заголовке соединение (120 мг, 62%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) 1,42 (9H, с), 2,25 (3H, с), 2,72 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,52 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,92 (3H, с), 3,95 (2H, с), 4,35 (2H, д, J=4,8 Гц), 4,45 (2H, с), 7,03-7,11 (3H, м), 7,24-7,35 (2H, м), 7,87 (1H, т, J=2,2 Гц), 8,13 (1H, с), 8,60 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,67 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,77 (1H, т, J=4,9 Гц).

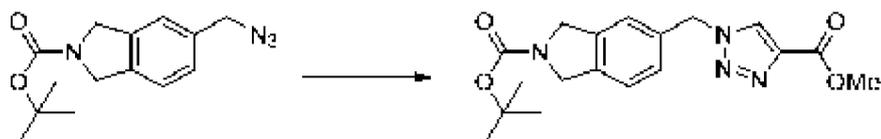
трет-бутил 5-(азидометил)изоиндолин-2-карбоксилат



К раствору *трет-бутил* 5-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-карбоксилата (0,5 г, 2,0 ммоль) в толуоле (8 мл) и 1,4-диоксане (8 мл) добавляли дифенилфосфорилазид (0,85 мл, 3,9 ммоль) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин (0,95 мл, 6,4 ммоль) при охлаждении в бане с водой и льдом. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь распределяли между EtOAc и водой, и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-40% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение, которое применяли без дополнительной очистки.

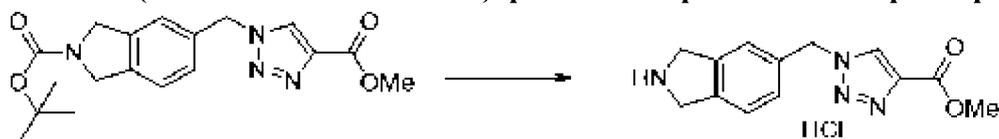
(M-tBu+H)⁺=219,1

трет-бутил 5-[(4-метоксикарбонилтриазол-1-ил)метил]изоиндолин-2-

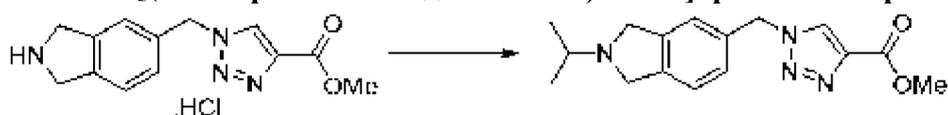
карбоксилат

К раствору трет-бутил 5-(азидометил)изоиндолин-2-карбоксилата (550 мг, 2,0 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли метил проп-2-иноат (0,2 мл, 2,3 ммоль), воду (2 мл), $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 мг) и натрия аскорбат (45 мг). Смесь перемешивали в течение ночи, разделяли и водную фазу экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-30% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение (284 мг, 39%). Региохимию подтверждали ROSEY ЯМР экспериментом.

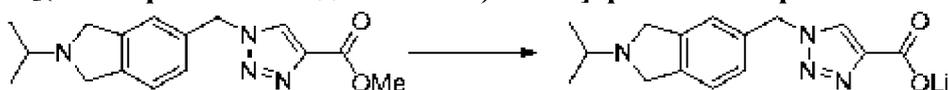
^1H ЯМР (DMSO-d_6) 1,45 (9H, с), 3,83 (3H, с), 4,56 (4H, д, $J=11,7$ Гц), 5,66 (2H, с), 7,27-7,37 (3H, м), 8,88 (1H, д, $J=3,6$ Гц)

Метил 1-(изоиндолин-5-илметил)триазол-4-карбоксилат гидрохлорид

трет-бутил 5-[(4-метоксикарбонилтриазол-1-ил)метил]изоиндолин-2-карбоксилат (284 мг, 0,79 ммоль) добавляли к смеси 4M HCl в диоксане (4 мл) и воде (4 мл) и перемешивали в течение 36 ч. Смесь упаривали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (233 мг, 99%) и применяли без дополнительной очистки.

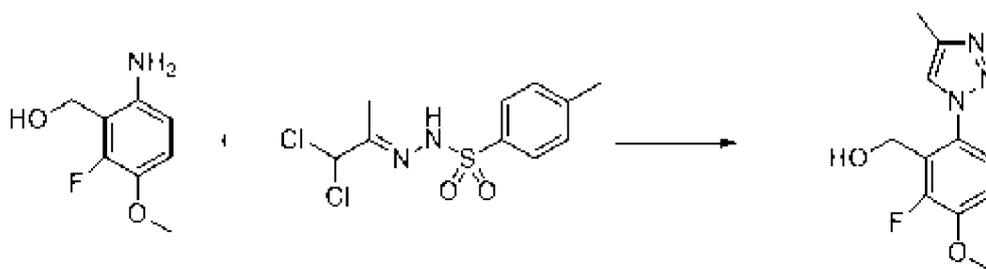
Метил 1-[(2-изопропилизоиндолин-5-ил)метил]триазол-4-карбоксилат

Метил 1-[(2-изопропилизоиндолин-5-ил)метил]триазол-4-карбоксилат получали из гидрохлорида метил 1-(изоиндолин-5-илметил)триазол-4-карбоксилата согласно общему способу В.

1-[(2-изопропилизоиндолин-5-ил)метил]триазол-4-карбоксилат лития

1-[(2-изопропилизоиндолин-5-ил)метил]триазол-4-карбоксилат лития получали из метил 1-[(2-изопропилизоиндолин-5-ил)метил]триазол-4-карбоксилата L5a.

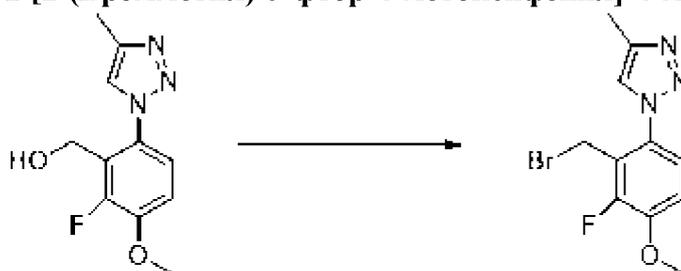
[2-Фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метанол (R1a)



К раствору (6-амино-2-фтор-3-метоксифенил)метанола (300 мг, 1,45 ммоль) и DIPEA (560 мг, 4,34 ммоль) в EtOH (30 мл) при 0 °С добавляли α,α -дихлорацетон п-толуолсульфонилгидразон (555 мг, 1,88 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Флэш-хроматография (2% MeOH, 98% CHCl_3) давала белый твердый остаток, идентифицированный как заявленное в заголовке соединение (340 мг, 99%).

$$[\text{M}+\text{H}]^+=238,2$$

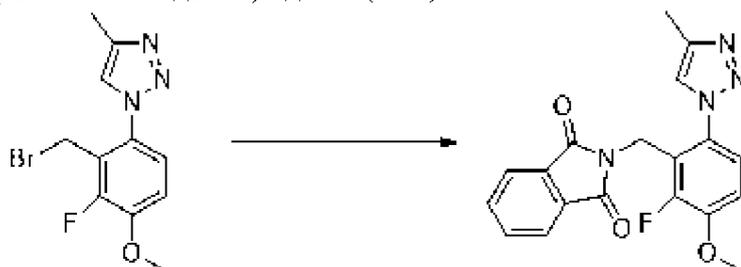
1-[2-(Бромметил)-3-фтор-4-метоксифенил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол (R2a)



[2-Фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метанол (340 мг, 1,43 ммоль) растворяли в DCM (50 мл). К данному раствору добавляли трибромид фосфора (776 мг, 2,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и разбавляли CHCl_3 (100 мл), фильтрат промывали насыщенным NaHCO_3 (водн), водой, соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (430 мг, 100%).

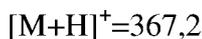
$$[\text{M}+\text{H}]^+=302,8$$

2-{{2-Фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион (R3a)

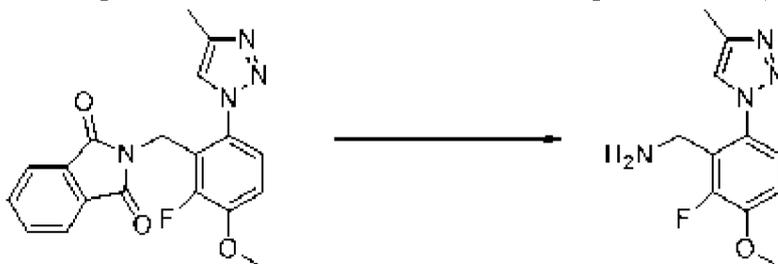


Фталимид калия (291 мг, 1,58 ммоль) добавляли к раствору 1-[2-(бромметил)-3-фтор-4-метоксифенил]-4-метил-1H-1,2,3-триазола (430 мг, 1,43 ммоль) в DMF (20 мл).

Смесь перемешивали при 50 °С в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой, соляным раствором и сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (2% MeOH, 98% CHCl₃) давала заявленное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого остатка (225 мг, 64%).

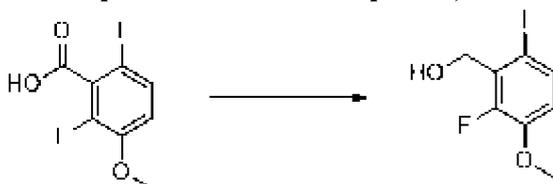


(2-Фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)метанамин (R4a)



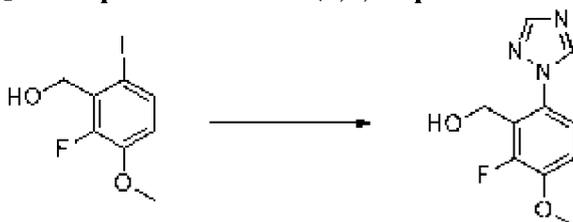
Раствор 2-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (220 мг, 0,60 ммоль) и гидразингидрата (50-60% раствор, 0,35 мл) в EtOH (50 мл) перемешивали при 80 °С в течение 60 мин и в течение дополнительных 18 ч при комнатной температуре. Полученный в результате твердый остаток отфильтровывали, промывали EtOH и выбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, и остаток растирали с EtOAc, отфильтровывали и выбрасывали. EtOAc фильтрат упаривали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (130 мг, 92%).

(2-Фтор-6-йод-3-метоксифенил)метанол (R1b)

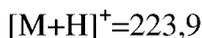


К раствору 2-фтор-6-йод-3-метоксибензойной кислоты (10,0 г, 33,6 ммоль) в THF добавляли 4-метилморфолин (3,9 мл, 36 ммоль) и изобутилхлорформиат (4,4 мл, 34 ммоль) по каплям. Через 60 мин реакцию фильтровали и промывали минимальным количеством THF. Фильтрат охлаждали в бане со льдом, и раствор боргидрида натрия (2,0 г, 59 ммоль) в ледяной воде (3 мл) добавляли порциями в течение 20 мин. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию подкисляли 1M HCl и экстрагировали TBME. Органический слой промывали последовательно 2M NaOH (водн), 1M HCl (водн) и соляным раствором и сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-40% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение (4,9 г, 49%).

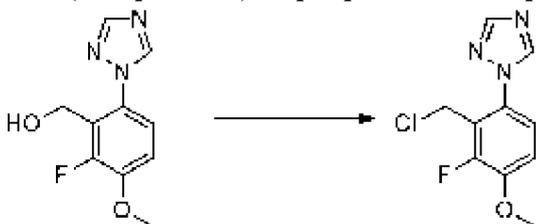
[2-Фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанол (R2b)



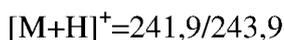
Смесь (2-фтор-6-йод-3-метоксифенил)метанола (2,0 г, 7,1 ммоль), 1H-1,2,4-триазола (1,0 г, 14 ммоль), (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (1,5 г, 11 ммоль) и йодид меди (I) (96 мг, 0,50 ммоль) растворяли в DMF (12 мл), затем обрабатывали карбонатом цезия (3,47 г, 10,7 ммоль) и дегазировали N₂, затем нагревали при 120°C в течение 60 мин. Смесь разбавляли DCM (50 мл) и концентрировали. Флэш-хроматография (0-50% MeCN/DCM) давала заявленное в заголовке соединение (1,2 г, 58% выход).



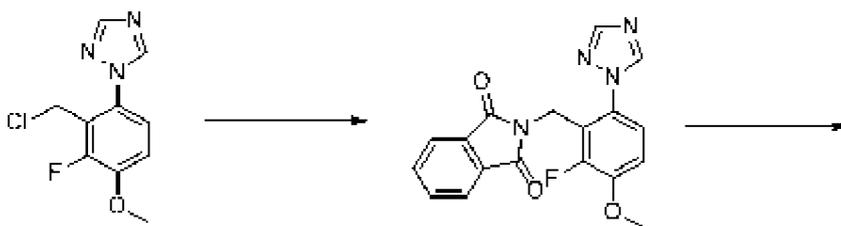
1-[2-(Хлорметил)-3-фтор-4-метоксифенил]-1,2,4-триазол (R3b)



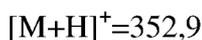
Перемешиваемый раствор [2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанола (909 мг, 4,07 ммоль) в DCM (25 мл) обрабатывали TEA (0,91 мл, 6,5 ммоль) и охлаждали в бане со льдом в атмосфере N₂. Медленно добавляли метансульфонилхлорид (0,45 мл, 5,8 ммоль), затем баню со льдом удаляли, и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 дней. Смесь разбавляли DCM (20 мл) и распределяли между насыщенным NaHCO₃ (водн). Водный слой экстрагировали дополнительным DCM. Объединенные органические слои промывали соляным раствором (30 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде вязкого желтого масла (1,0 г, 96% выход).



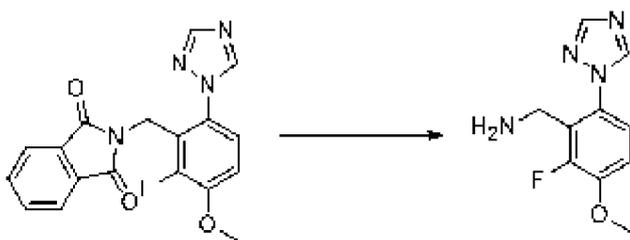
2-[[2-Фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил]изоиндолин-1,3-дион (R4b)



Фталимид калия (0,868 г, 4,69 ммоль) добавляли к раствору 1-[2-(хлорметил)-3-фтор-4-метоксифенил]-1,2,4-триазола (1,03 г, 4,26 ммоль) в DMF (10 мл) и смесь нагревали до 55 °С в течение 60 мин. Добавляли воду (30 мл), получая липкий осадок, который фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме в присутствии CaCl₂, получая заявленное в заголовке соединение (1,12 г, 74% выход) в виде белого твердого остатка.



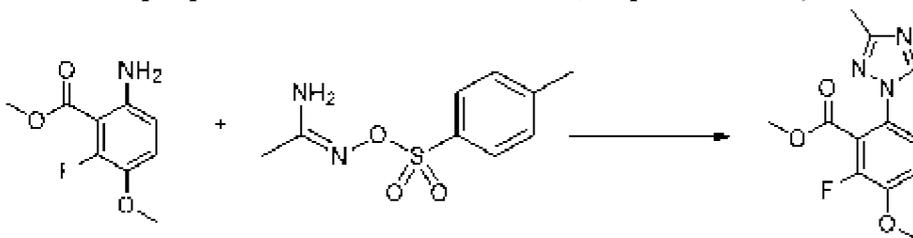
[2-Фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанамин (R5b)



Гидразингидрат (50-60% раствор, 0,24 мл) добавляли к суспензии 2-[[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил]изоиндолин-1,3-диона (1,12 г, 3,18 ммоль) в MeOH (15 мл), и реакционную смесь грели при 70 °С в течение 3 ч. Добавляли дополнительный гидразингидрат (50-60% раствор, 0,2 мл), и смесь нагревали при 70 °С в течение 60 мин, затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ТВМЕ (40 мл) и обрабатывали ультразвуком. Добавляли DCM (10 мл), и смесь переводили в суспензию при перемешивании и обработке ультразвуком. Ее фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме, затем сушили в вакууме в течение ночи, получая заявленное в заголовке соединение (563 мг, 72% выход) в виде бледно-желтого твердого остатка.

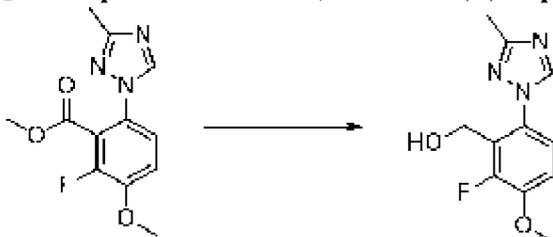
$$[M+H]^+=223,0$$

Метил 2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)бензоат (R1c)

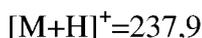


К перемешиваемому раствору метил 6-амино-2-фтор-3-метокси-бензоата (607 мг, 3,05 ммоль) и N'-(тозилокси)ацетимидамида (833 мг, 3,65 ммоль) (полученному, например, согласно способам в EP0795551) в THF (15 мл) добавляли триэтилортоформиат (1,0 мл, 6,0 ммоль), с последующим добавлением этансульфокислоты (249 мкл, 3,05 ммоль). Смесь обрабатывали ультразвуком, затем грели при 60 °С в течение 2 ч. Реакцию охлаждали и концентрировали в вакууме. Насыщенным Na₂CO₃ (водн) и DCM добавляли к остатку, и смесь перемешивали интенсивно в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-100% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение (597 мг, 72%) в виде бледно-оранжевого масла.

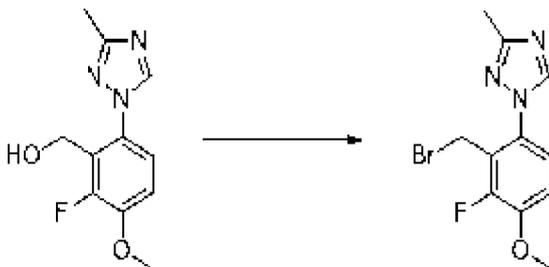
[2-Фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанол (R2c)



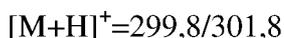
К перемешиваемому раствору метил 2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)бензоата (619 мг, 2,33 ммоль) в DCM (20 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли диизобутилалюмогидрид (1M в DCM, 5,1 мл, 5,1 ммоль) по каплям в течение 30 мин. Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Медленно добавляли дополнительный диизобутилалюмогидрид (1M в DCM, 0,7 мл, 0,7 ммоль), и реакцию перемешивали в течение 18 ч. Реакцию прекращали водой (0,6 мл), 15% NaOH (водн) (0,6 мл) и дополнительным количеством воды (1,2 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали через целит, промывая DCM. Фильтрат сушили, применяя гидрофобную фритту, и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (50-100% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (390 мг, 68%).



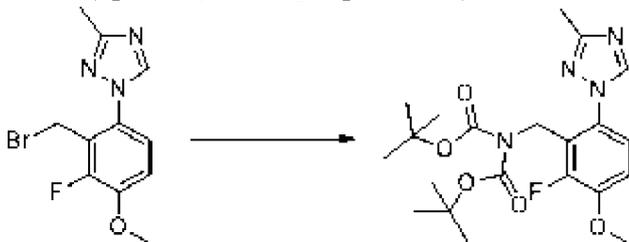
1-[2-(Бромметил)-3-фтор-4-метоксифенил]-3-метил-1,2,4-триазол (R3c)



К перемешиваемому раствору [2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанола в DCM (5 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли трибромид фосфора (78 мкл, 0,83 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли NaHCO_3 (водн) (15мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (50-100% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (96 мг, 19%).

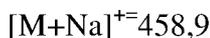


трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[[2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил]карбамат (R4c)

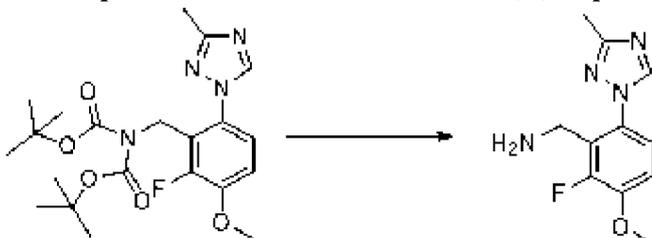


К перемешиваемому раствору трет-бутил N-трет-бутоксикарбонилкарбамата (77 мг, 0,35 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли трет-бутоксид калия (40 мг, 0,36 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Раствор 1-[2-(бромметил)-3-фтор-4-метоксифенил]-3-метил-1,2,4-триазола (96 мг, 0,32 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли к смеси, и реакцию

перемешивали в течение 18 ч. Добавляли воду, и смесь экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (5 мл), сушили, применяя гидрофобную фритту, и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-100% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (100 мг, 70% выход).

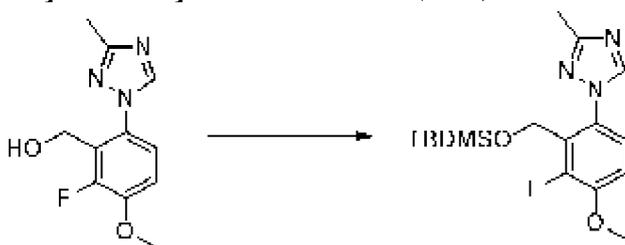


(2-Фтор-3-метокси-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)метанамин (R5c)

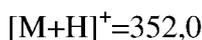


Раствор трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[[2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил]карбамата (100 мг, 0,23 ммоль) в 4М HCl в диоксане (2 мл, 8 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде гидрохлоридной соли в виде белого твердого остатка.

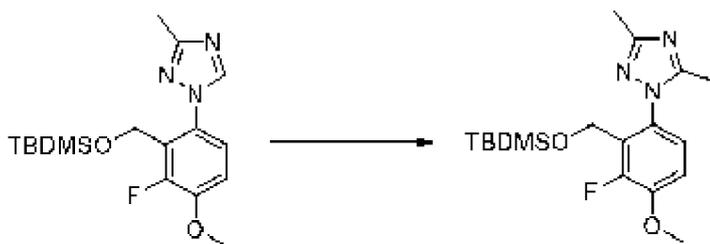
трет-бутил-[[2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метокси]-диметилсилан (R1d)



К перемешиваемому раствору [2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанола (483 мг, 2,04 ммоль) в DCM (15 мл) и DMF (1,5 мл) добавляли имидазол (209 мг, 3,08 ммоль), с последующим добавлением трет-бутилдиметилсилихлорида (326 мг, 2,16 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли DCM (20 мл) и водой (15 мл). Органическую фазу промывали насыщенным NH₄Cl (водн) и соляным раствором, затем сушили гидрофобной фриттой и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-70% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение (640 мг, 89% выход) в виде прозрачного бесцветного масла которое затвердевало до белого твердого остатка при стоянии.



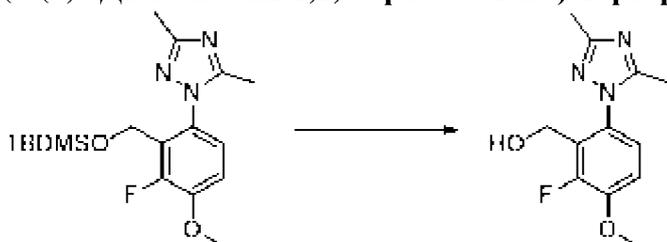
1-(2-(((трет-бутилдиметилсил)окси)метил)-3-фтор-4-метоксифенил)-3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол (R2d)



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-[[2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метокси]диметилсилана (440 мг, 1,25 ммоль) в THF (7 мл), при охлаждении в бане со льдом при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, добавляли *n*-бутиллитий (2,5М в гексане) (851 мкл, 2,13 ммоль) по каплям, и реакцию перемешивали в течение 30 мин. Добавляли йодметан (101 мкл, 1,63 ммоль), и смесь нагревали до комнатной температуры. Перемешивание продолжали в течение 2 ч. Добавляли насыщенный NH_4Cl (водн) и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (30-90% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение (366 мг, 71% выход) в виде желтого масла.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=366,0$$

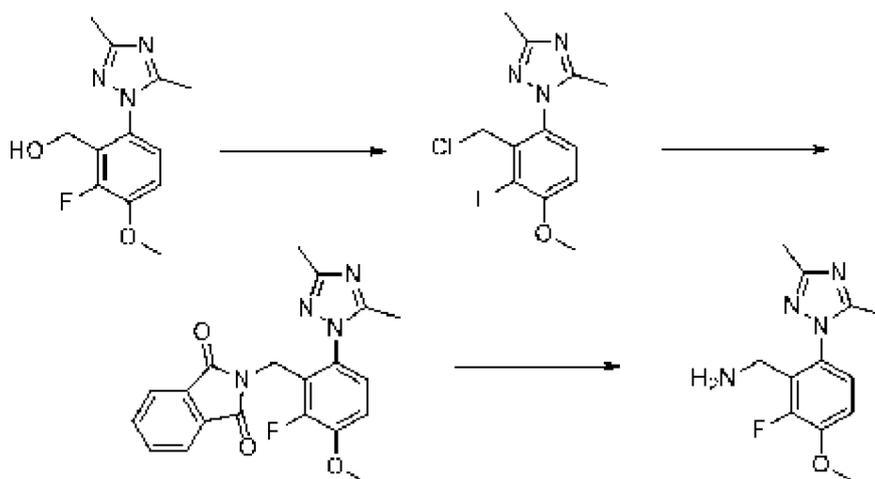
(6-(3,5-Диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил)метанол (R3d)



К перемешиваемому раствору 1-(2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-фтор-4-метоксифенил)-3,5-диметил-1H-1,2,4-триазола (484 мг, 1,18 ммоль) в THF (6 мл) добавляли HCl (4М в диоксане) (1,3 мл, 5,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь концентрировали в вакууме, растирали с ТВМЕ и фильтровали. Твердый остаток промывали ТВМЕ и сушили в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (275 мг, 93% выход) в виде коричневого твердого остатка.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=251,9$$

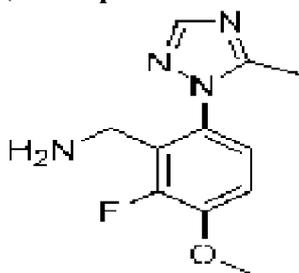
(6-(3,5-Диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил)метанамин (R4d)



Исходя из (6-(3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил)метанола, заявленное в заголовке соединение получали, применяя способы, описанные для получения 1-[2-(хлорметил)-3-фтор-4-метоксифенил]-1,2,4-триазола (R3b), 2-[[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил]изоиндолин-1,3-диола (R4b) и [2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанамина (R5b).

$$[M+H]^+=251,2$$

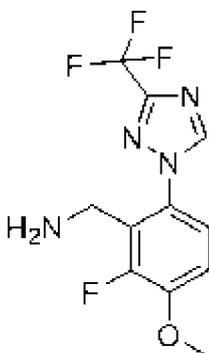
(2-Фтор-3-метокси-6-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)метанамин (R1e)



Исходя из [2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанола, заявленное в заголовке соединение получали, применяя способы, описанные для получения (6-(3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил)метанамина (R4d).

$$[M+H]^+=237,0$$

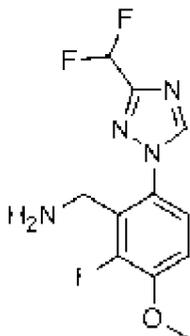
[2-Фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]метанамин (R1f)



Исходя из 3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазола, заявленное в заголовке соединение получали, применяя способы, описанные для получения [2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-

триазол-1-ил)фенил]метанамина (R5b).

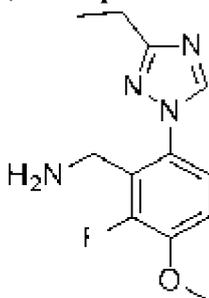
[2-Фтор-3-метокси-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]метанамин (R1g)



Исходя из 3-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол, заявленное в заголовке соединение получали, применяя способы, описанные для получения [2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанамина (R5b).

$$[M+H]^+ = 256,1$$

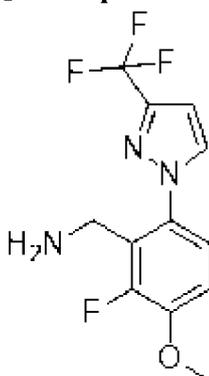
(2-Фтор-3-метокси-6-(3-этил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)метанамин (R1h)



Исходя из N'-(тозилокси)-пропанамидамида (полученного, например, согласно аналогичным способам в европейской патентной заявке по. 97301695,9 (опубликованной как EP0795551A1), заявленное в заголовке соединение получали, применяя способы, описанные для получения (2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)метанамина (R5c).

$$[M+H]^+ = 251,0$$

[2-Фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанамин (R1i)

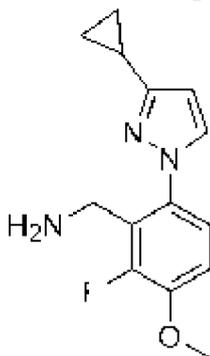


Исходя из 3-(трифторметил)-1H-пиразола, заявленное в заголовке соединение получали, применяя способы, описанные для получения [2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-

триазол-1-ил)фенил]метанамина (R5b).

$$[M+H]^+ = 289,9$$

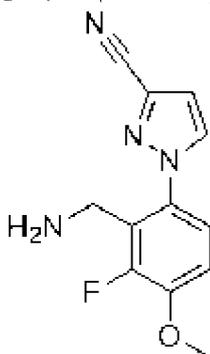
[6-(3-Циклопропилпиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метанамин (R1j)



Исходя из 3-циклопропил-1H-пиразола, заявленное в заголовке соединение получали, применяя способы, описанные для получения [2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанамина (R5b).

$$[M+H]^+ = 262,0$$

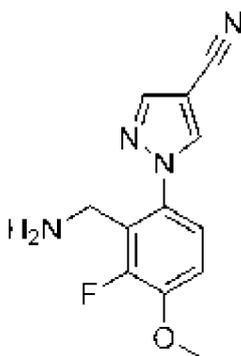
[6-(3-Цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метанамин (R1k)



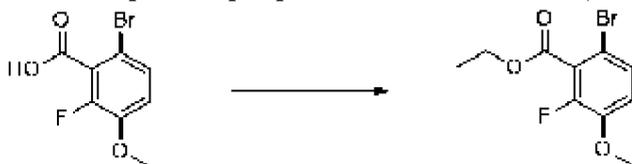
Исходя из 1H-пиразол-3-карбонитрила, заявленное в заголовке соединение получали, применяя способы, описанные для получения [2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанамина (R5b).

$$[M+H]^+ = 247,0$$

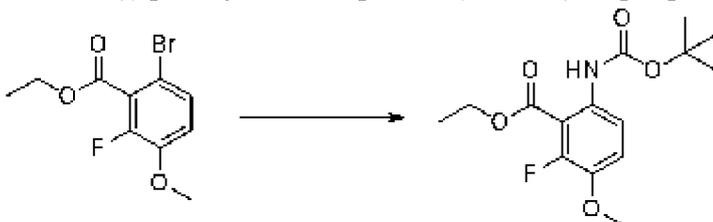
[6-(4-Цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метанамин (R1o)



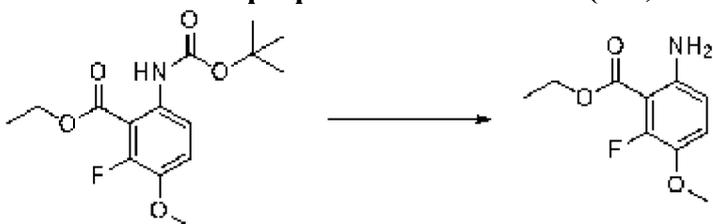
Исходя из 1H-пиразол-4-карбонитрила, заявленное в заголовке соединение получали, применяя способы, описанные для получения [2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанамина (R5b).

Этил 6-бром-2-фтор-3-метокси-бензоат (R11)

6-Бром-2-фтор-3-метоксибензойную кислоту (30,5 г, 123 ммоль) растворяли в MeCN (500 мл). Добавляли карбонат цезия (47,9 г, 147 ммоль) с последующим добавлением по каплям йодэтана (15,2 мл, 189 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь фильтровали через целит, промывали MeCN и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между Et₂O (500 мл) и смесью соляной раствор-вода (1:2 соляной раствор:вода, 750 мл). Водную фазу экстрагировали Et₂O (250 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде оранжевого масла которое затвердевало при стоянии (26,8 г, 79% выход).

Этил 6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фтор-3-метоксибензоат (R21)

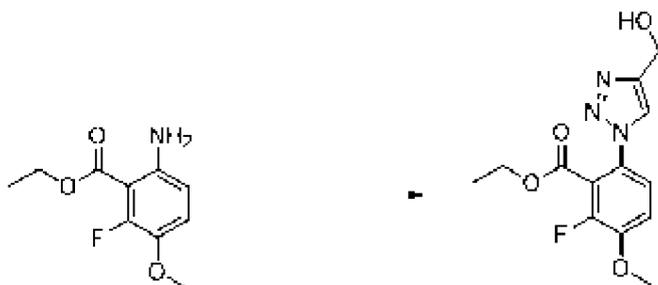
Этил 6-бром-2-фтор-3-метоксибензоат (10 г, 36 ммоль) растворяли в диоксане (250 мл). Добавляли *трет-бутил* карбамат (4,65 г, 39,7 ммоль), 4,5-(бис(дифенилфосфено)-9,9-диметилксантен (2,09 г, 3,6 ммоль), ацетат палладия (II) (810 мг, 3,61 ммоль) и карбонат цезия (23,5 г, 72,1 ммоль), и смесь перемешивали в течение 18 ч при 100 °С. Смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (250 мл) и фильтровали через целит, промывая EtOAc (150 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (10% EtOAc, 90% петролейный эфир) давала заявленное в заголовке соединение в виде бесцветного масла, которое затвердевало при стоянии (8,45 г, 75% выход).

Этил 6-амино-2-фтор-3-метоксибензоат (R31)

К этил 6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фтор-3-метоксибензоату (3,99 г, 12,7 ммоль) добавляли 4М HCl в диоксане (50 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь концентрировали в вакууме, получая HCl соль заявленного в заголовке соединения в виде бежевого твердого остатка. Твердый остаток растворяли в MeOH и прорускали через карбонат на полимерной подложке и упаривали в вакууме, получая свободное основание заявленного в заголовке соединения в виде

оранжевого/коричневого масла (2,83 г, 89% выход).

Этил 2-фтор-6-(4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метоксибензоат (R4I)

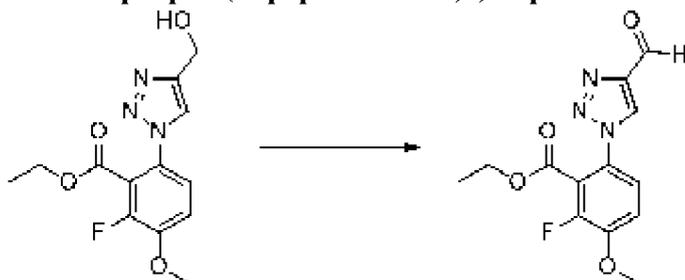


К этил 6-амино-2-фтор-3-метоксибензоату (500 мг, 2,35 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли 3-метилбутилнитрит (472 мкл, 3,52 ммоль) при охлаждении в бане с водой и льдом. Триметилсилилазид (467 мкл, 3,52 ммоль) добавляли по каплям. Через 10 мин баню с водой и льдом удаляли, и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь охлаждали в бане с водой и льдом и дополнительно добавляли 3-метилбутилнитрит (100 мкл, 0,74 ммоль) и добавляли триметилсилилазид (100 мкл, 0,75 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток растворяли в EtOAc, промывали водой и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме, получая промежуточный азид.

1,4-Диоксан (50 мл) добавляли в реакционную колбу, содержащую промежуточный азид, который оборачивали фольгой, для защиты реакции от воздействия света. Добавляли пропаргильный спирт (410 мкл, 7,04 ммоль), CuI (22 мг, 0,12 ммоль) и аскорбат натрия (92 мг, 0,47 ммоль), и реакцию нагревали при 80 °C в течение ночи. Добавляли дополнительные количества CuI (22 мг, 0,12 ммоль) и аскорбата натрия (92 мг, 0,47 ммоль), и нагревание продолжали при 80 °C в течение 24 ч. Смесь распределяли между EtOAc и насыщенным NH₄Cl (водн), и слои разделяли. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Флэш-хроматография (EtOAc/петролейный эфир) давала заявленное в заголовке соединение в виде бежевого твердого остатка (280 мг, 40%).

$$[M+H]^+ = 318,2$$

Этил 2-фтор-6-(4-формил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метоксибензоат (R5I)

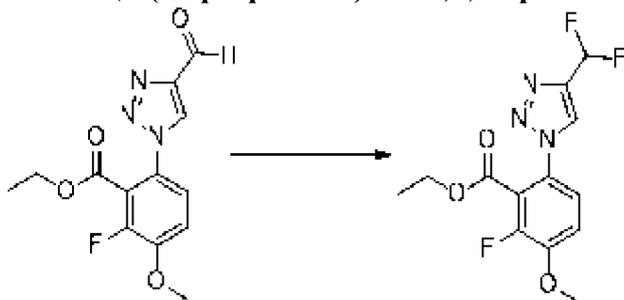


Раствор этил 2-фтор-6-(4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метоксибензоата (225 мг, 0,76 ммоль) в EtOAc (75 мл) обрабатывали 2-йодоксибензойной

кислотой (1,42 г, 2,29 ммоль) и перемешивали при интенсивном кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество 2-йодоксибензойной кислоты (50 мг), и нагревание продолжали в течение дополнительных 60 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывая EtOAc. Фильтраты концентрировали в вакууме, и флэш-хроматография (EtOAc/петролейный эфир) давала заявленное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого остатка (223 мг, 100%).

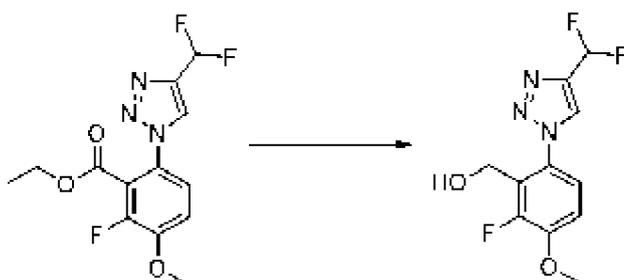
$$[2M+H]^+=587,1$$

Этил 6-(4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксибензоат (R6I)



К этил 2-фтор-6-(4-формил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метоксибензоату (238 мг, 0,81 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (161 мкл, 1,22 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь выливали в 20 мл ледяного раствора NaHCO₃ (водн) и экстрагировали DCM. Органические фазы смешивали и промывали водой и соляным раствором и сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (EtOAc/петролейный эфир) давала заявленное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла, которое затвердевало при стоянии (178 мг, 70%).

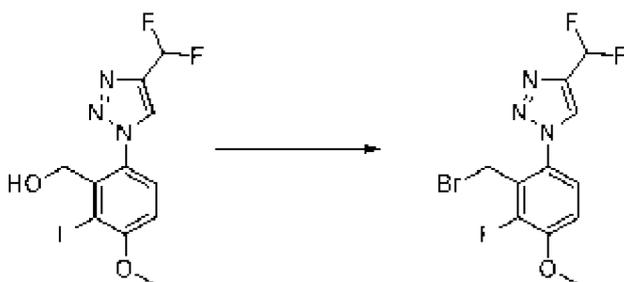
(6-(4-(Дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил)метанол (R7I)



К перемешиваемому раствору этил 6-(4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксибензоата (228 мг, 0,72 ммоль) в THF (15 мл) добавляли LiBH₄ (32 мг, 1,4 ммоль) при охлаждении в бане с водой и льдом. Реакцию нагревали до 20 °С, разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (петролейный эфир/EtOAc) давала заявленное в заголовке соединение в виде белого кристаллического осадка (182 мг, 92%).

$$[M+H]^+=274,1$$

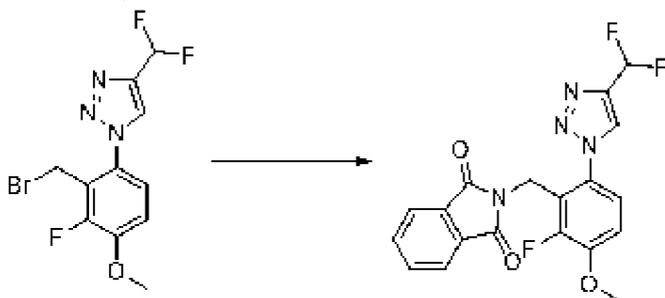
1-(2-(Бромметил)-3-фтор-4-метоксифенил)-4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол (R8I)



Исходя из (6-(4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил)метанола, заявленное в заголовке соединение получали, применяя способы, описанные для получения 1-[2-(бромметил)-3-фтор-4-метоксифенил]-4-метил-1H-1,2,3-триазола (R2a).

$$[M+H]^+ = 337,9$$

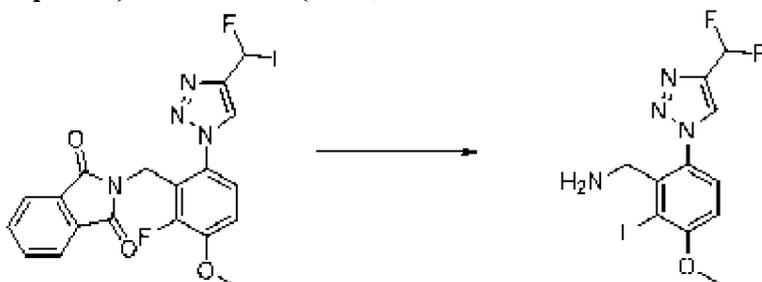
2-(6-(4-(Дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксибензил)изоиндолин-1,3-дион (R9I)



Исходя из 1-(2-(бромметил)-3-фтор-4-метоксифенил)-4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазола, заявленное в заголовке соединение получали, применяя способы, описанные для получения 2-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (R3a)

$$[M+H]^+ = 403,0$$

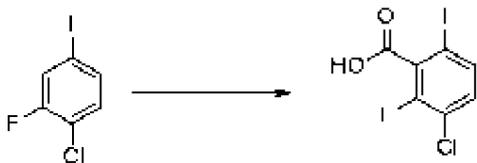
(6-(4-(Дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил)метанамина (R10I)



Исходя из 2-(6-(4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксибензил)изоиндолин-1,3-диона, заявленное в заголовке соединение получали, применяя способы, описанные для получения [2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанамина (R5b).

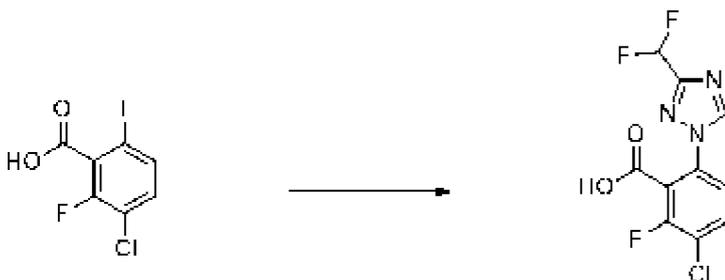
$[M+H]^+=273,1$

3-Хлор-2-фтор-6-йодбензойная кислота (R1m)



1-Хлор-2-фтор-4-йодбензол (5 г, 20 ммоль) растворяли в THF (40 мл) и охлаждали в бане со льдом при $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Диизопропиламид лития (21 ммоль в THF (10 мл)) добавляли по каплям к смеси в течение 30 мин, и затем реакцию перемешивали в течение 60 мин. Твердый CO_2 (35 г) измельчали и добавляли к смеси. Смесь перемешивали и нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию концентрировали в вакууме, добавляли 1M NaOH (водн) и промывали TBME. Водную фазу подкисляли 6M HCl (водн) до pH 1 и экстрагировали EtOAc. EtOAc экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого остатка (4,8 г, 82%).

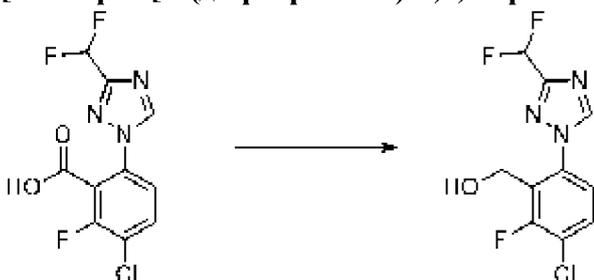
3-Хлор-6-[3-(диформетил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фторбензойная кислота (R2m)



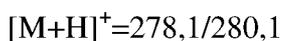
3-Хлор-2-фтор-6-йодбензойную кислоту (1,8 г, 5,99 ммоль) добавляли к дегазированной смеси (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (682 мг, 4,79 ммоль), йодида меди (I) (79,5 мг, 0,417 ммоль), 3-(диформетил)-1H-1,2,4-триазола (1,43 г, 12 ммоль) и карбоната цезия (2,93 г, 8,99 ммоль) в безводном DMSO (27 мл) и грели при $40\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 18 ч. Добавляли насыщенный NaHCO_3 (водн), и смесь промывали TBME. Водный слой подкисляли до pH 1 6NHCl (водн), получая осадок, который фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме над CaCl_2 , получая заявленное в заголовке соединение (927 мг, 48%) в виде бежевого порошка.

$[M+H]^+=292,1/294,1$

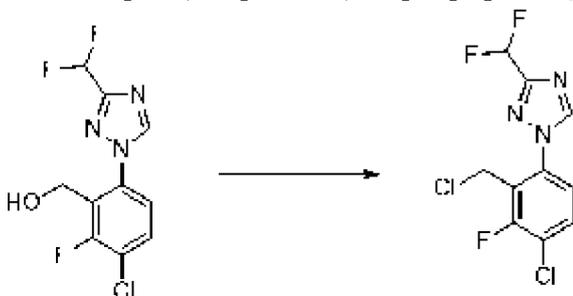
[3-Хлор-6-[3-(диформетил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фторфенил]метанол (R3m)



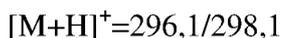
К перемешиваемому раствору 3-хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фторбензойной кислоты (927 мг, 3,18 ммоль) в THF (15 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям боран THF комплекс (11,5 мл, 11,5 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Осторожно добавляли MeOH (15 мл), с последующим добавлением 4M HCl в диоксане (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме. Добавляли DCM и насыщенный NaHCO₃ (водн), и слои разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали 1M HCl (водн) и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток твердел и его обрабатывали ультразвуком три раза со смесью 5:1 изогексаны/ТВМЕ, и надосадочную жидкость декантировали каждый раз, получая заявленное в заголовке соединение (481 мг, 54% выход) в виде грязно-белого твердого остатка



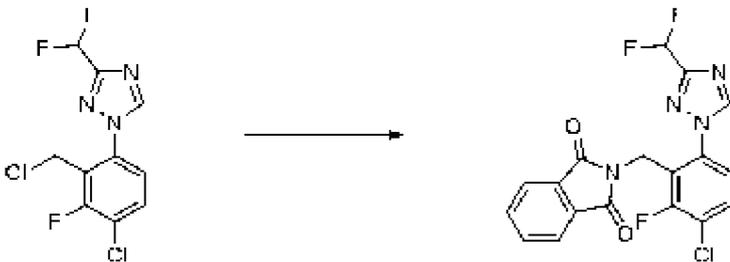
1-[4-Хлор-2-(хлорметил)-3-фтор-фенил]-3-(дифторметил)-1,2,4-триазол (R4m)



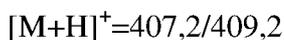
Исходя из [3-хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фторфенил]метанола, заявленное в заголовке соединение получали, применяя способы, описанные для получения 1-[2-(хлорметил)-3-фтор-4-метоксифенил]-1,2,4-триазола (R3b).



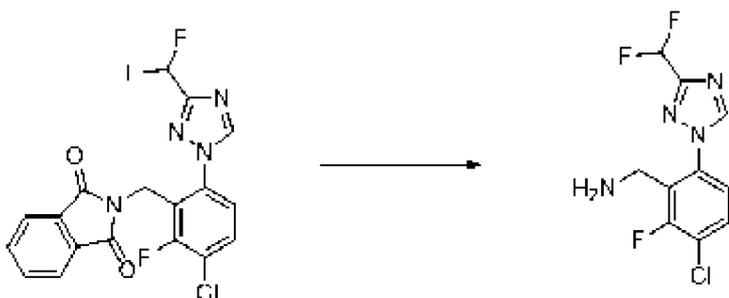
2-[[3-Хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фторфенил]метил]изоиндолин-1,3-дион (R5m)



Исходя из 1-[4-хлор-2-(хлорметил)-3-фтор-фенил]-3-(дифторметил)-1,2,4-триазола, заявленное в заголовке соединение получали, применяя способы, описанные для получения 2-[[2-Фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил]изоиндолин-1,3-диона (R4b).



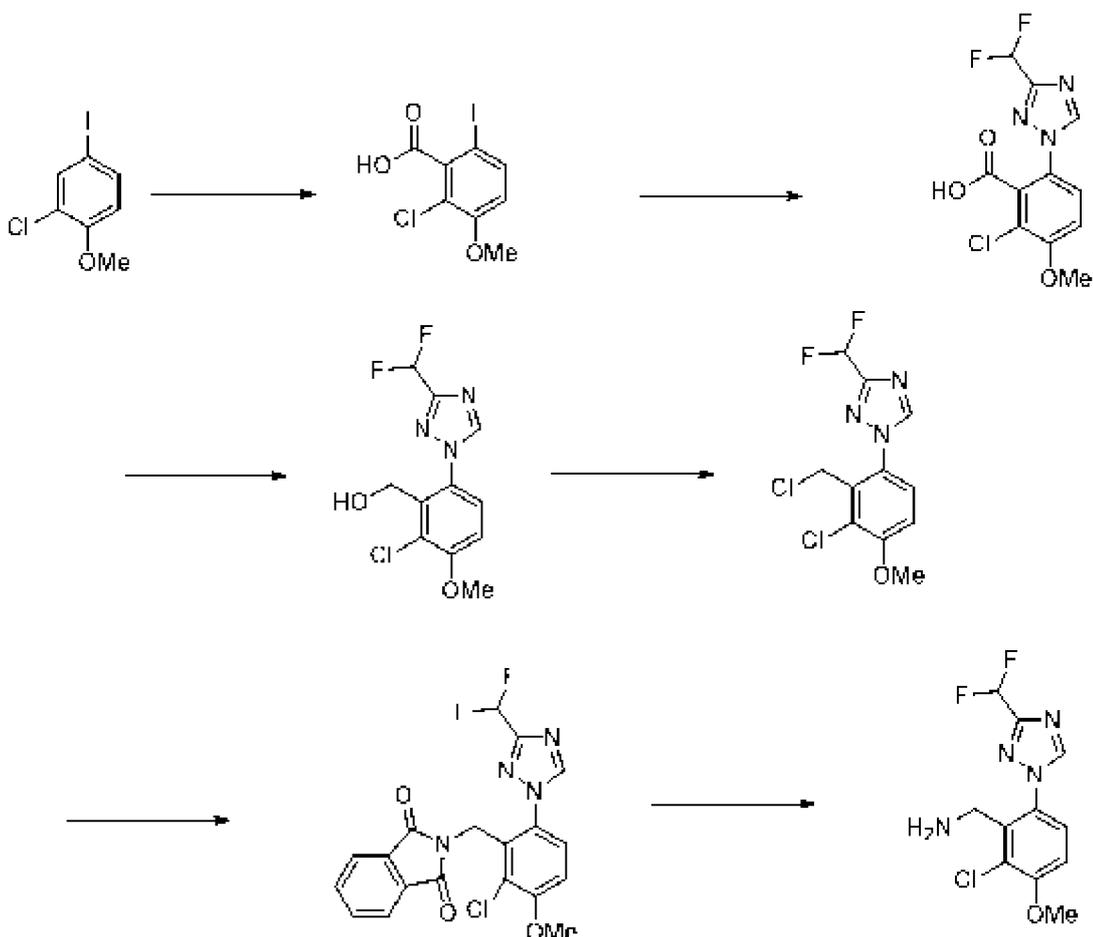
[3-Хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фторфенил]метанамиин (R6m)



Исходя из 2-[[3-хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фторфенил]метил]изоиндолин-1,3-диона, заявленное в заголовке соединение получали, применяя способы, описанные для получения [2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанамина (R5b).

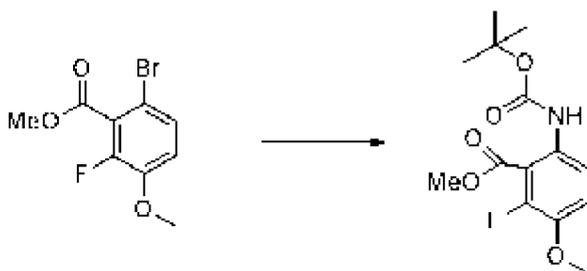
$[M+H]^+=273,2$

[2-Хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-3-метоксифенил]метанамин (R1n)



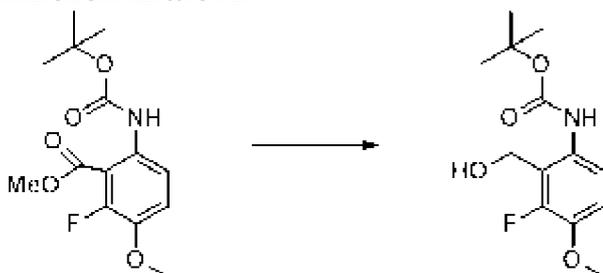
Исходя из 2-хлор-4-йод-1-метоксибензола, заявленное в заголовке соединение получали, применяя способы, описанные для получения [3-Хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фторфенил]метанамина (R6m).

Метилловый эфир 6-трет-бутоксикарбониламино-2-фтор-3-метоксибензойной кислоты



Метил 6-бром-2-фтор-3-метоксибензоат (2,0 г, 7,6 ммоль) растворяли в диоксане (50 мл). Добавляли *трет*-бутилкарбамат (980 мг, 8,4 ммоль), 4,5-(бис(дифенилфосфено)-9,9-диметилксантен (440 мг, 0,76 ммоль), ацетат палладия (II) (171 мг, 0,76 ммоль) и карбонат цезия (4,95 г, 15,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 18 ч, после чего смесь разбавляли EtOAc (100 мл), фильтровали через целит, и остаток промывали EtOAc. Объединенные фильтраты упаривали в вакууме. Флэш-хроматография (10% EtOAc, 90% петролейный эфир) давала заявленное в заголовке соединение в виде желтого масла, которое затвердевало при стоянии (2,09 г, 92%)

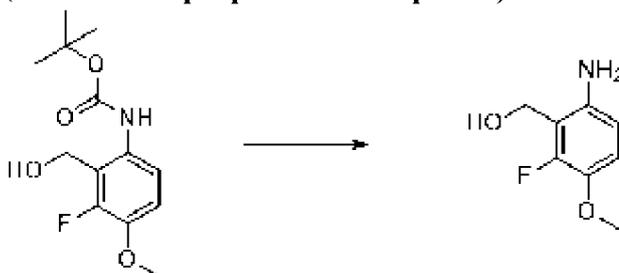
трет-Бутиловый эфир (3-Фтор-2-гидрокси-метил-4-метоксифенил)-карбаминовой кислоты



Метилловый эфир 6-*трет*-бутоксикарбониламино-2-фтор-3-метоксибензойной кислоты (480 мг, 1,6 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и охлаждали в бане с водой и льдом. Добавляли по каплям 2М раствор боргидрида лития в THF (1,6 мл, 3,21 ммоль). Через 18 ч при комнатной температуре медленно добавляли насыщенный NH₄Cl (водн), и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Флэш-хроматография (60% EtOAc, 40% петролейный эфир) давала заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (426 мг, 98%).

[MН]⁺=277,7

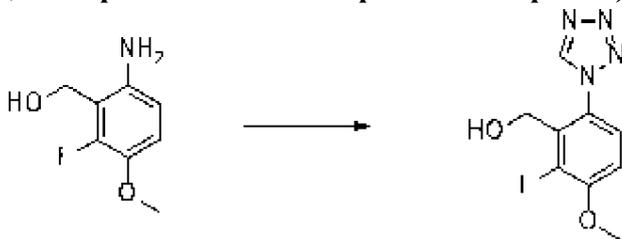
(6-Амино-2-фтор-3-метоксифенил)метанол



трет-Бутиловый эфир (3-фтор-2-гидрокси-метил-4-метоксифенил)карбаминовой

кислоты (426 мг, 1,57 ммоль) растворяли в 4М НСl в диоксане (50 мл). Через один час при комнатной температуре растворитель удаляли в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (320 мг, 98%).

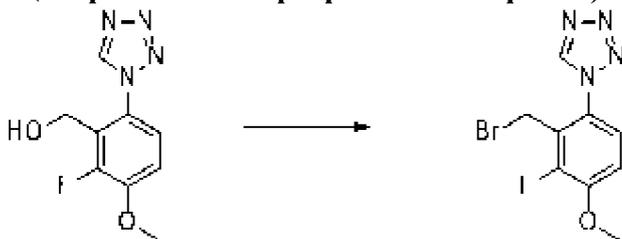
(2-Фтор-3-метокси-6-тетразол-1-ил-фенил)метанол



(6-Амино-2-фтор-3-метоксифенил)метанол (320 мг, 1,54 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (20 мл). Добавляли триметилортоформиат (491 мг, 4,62 ммоль) и азид натрия (301 мг, 4,62 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, после чего смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Данный раствор промывали водой и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Флэш-хроматография (60% EtOAc, 40% петролейный эфир) давала заявленное в заголовке соединение в виде желтого масла (160 мг, 46%).

[MН]⁺=225,2

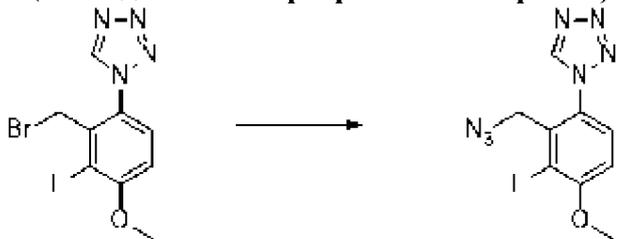
1-(2-Бромметил-3-фтор-4-метоксифенил)-1H-тетразол



(2-Фтор-3-метокси-6-тетразол-1-ил-фенил)метанол (160 мг, 0,71 ммоль) растворяли в DCM (50 мл). К данному раствору добавляли трибромид фосфора (386 мг, 1,43 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и разбавляли СНCl₃ (100 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (водн), водой и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка, которое применяли без дополнительной очистки (204 мг, 100%).

[M+H+MeCN]⁺=330,1

1-(2-Азидометил-3-фтор-4-метоксифенил)-1H-тетразол

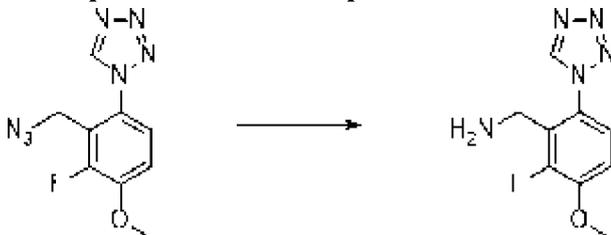


1-(2-Бромметил-3-фтор-4-метоксифенил)-1H-тетразол (205 мг, 0,71 ммоль) растворяли в DMF (20 мл). добавляли азид натрия (93 мг, 1,43 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, после чего смесь разбавляли

EtOAc (100мл). Данный раствор промывали водой и соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Флэш-хроматография (60% петролейный эфир, 40% EtOAc) давала заявленное в заголовке соединение белый твердый остаток (128 мг, 72%).

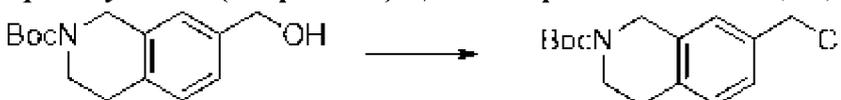


2-Фтор-3-метокси-6-тетразол-1-ил-бензиламин

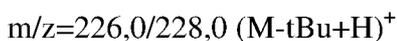


1-(2-Азидометил-3-фтор-4-метоксифенил)-1H-тетразол (128 мг, 0,51 ммоль) растворяли в MeOH (40 мл) Данный раствор гидрировали над 10% Pd/C (50 мг) при атмосферном давлении в течение 2 ч, после чего катализатор отфильтровывали через целит, и остаток промывали MeOH (100 мл). Объединенные фильтраты упаривали в вакууме, получая желтое масло, идентифицированный как 2-фтор-3-метокси-6-тетразол-1-ил-бензиламин (100 мг, 87%).

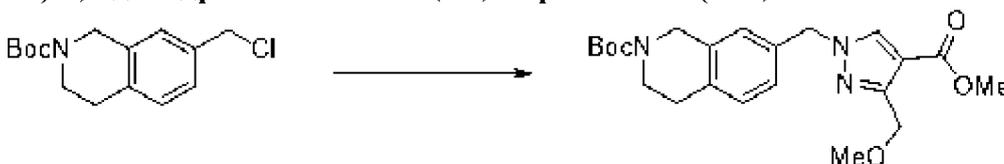
трет-бутил 7-(хлорметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (L1a)



Раствор трет-бутил 7-(гидроксиметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (935 мг, 3,6 ммоль) в DCM (20 мл) охлаждали в бане со льдом и обрабатывали TEA (0,8 мл, 5,7 ммоль), с последующим добавлением по каплям метансульфонилхлорида (0,40 мл, 5,1 ммоль). Баню со льдом удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли DCM (30 мл) и промывали насыщенным NaHCO_3 (водн). Водный слой экстрагировали DCM, и объединенные органические слои промывали соляным раствором (30 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-40% EtOAc/изогексаны), получая заявленное в заголовке соединение (630 мг, 62%) в виде прозрачного вязкого масла.



трет-бутил 7-((4-(метоксикарбонил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (L2a)



Смесь карбоната калия (460 мг, 3,33 ммоль) и трет-бутил 7-(хлорметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (625 мг, 2,22 ммоль) и метил-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (378 мг, 2,22 ммоль) в MeCN (6 мл) грели при 50°C в течение

ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Смесь экстрагировали EtOAc, и органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-100% EtOAc/изогексаны) давала заявленное в заголовке соединение в виде второго элюирующегося региоизомера из двух региоизомеров (533 мг, 54%).

$$[M+H]^+=416,2$$

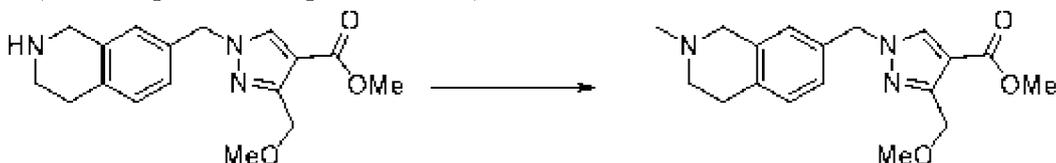
Метил 3-(метоксиметил)-1-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (L3a)



TFA (1 мл, 13 ммоль) добавляли к раствору *трет-бутил* 7-((4-(метоксикарбонил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (513 мг, 1,23 ммоль) в DCM (4 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию разбавляли MeCN (10 мл) и очищали непосредственно SCX (~8 г), промывая MeOH, элюируя 1% NH₃/MeOH, получая заявленное в заголовке соединение (392 мг, 73% выход) в виде прозрачной смолы.

$$[M+H]^+=316,2$$

Метил 3-(метоксиметил)-1-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (L4a)



Смесь метил 3-(метоксиметил)-1-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (392 мг, 1,24 ммоль), TEA (0,35 мл, 2,51 ммоль) и формальдегида (37% в воде) (0,43 мл, 14,3 ммоль) в DCM (7,5 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Триацетоксиборгидрид натрия (650 мг, 3,07 ммоль) добавляли порциями и смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM и насыщенным NaHCO₃ (водн), перемешивали и разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-10% MeOH (1% NH₃)/DCM) давала заявленное в заголовке соединение (305 мг, 72%) в виде прозрачной смолы.

$$[M+H]^+=330,2$$

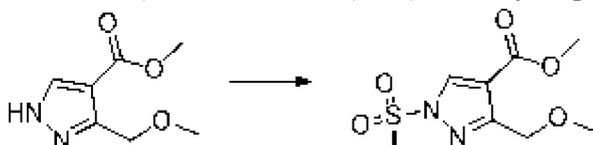
3-(Метоксиметил)-1-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилат лития (L5a)



Моногидрат гидроксида лития (33 мг, 1,4 ммоль) добавляли к раствору метил 3-(метоксиметил)-1-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (301 мг, 0,91 ммоль) в смеси 4:1 1,4-диоксан:вода (5 мл). Реакцию грели при 70°C и перемешивали в течение 3 ч перед охлаждением до комнатной температуры в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток азеотропно упаривали с толуолом, получая заявленное в заголовке соединение (242 мг, 76%) в виде грязно-белого твердого остатка.

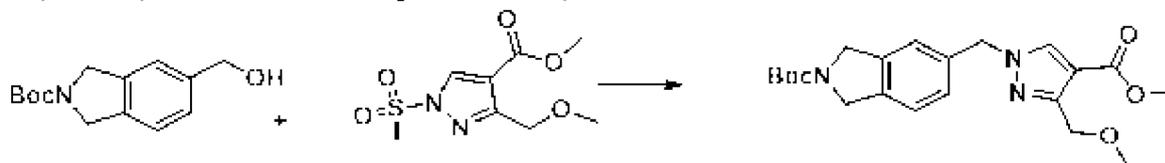
$$[M+H]^+=316,2$$

Метил 3-(метоксиметил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (L1b)



К перемешиваемому раствору метил 3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (10 г, 59 ммоль) в DCM (200 мл) при 0°C добавляли TEA (11 мл, 79 ммоль), с последующим добавлением метансульфонилхлорида (5 мл, 64 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Смесь разбавляли DCM (100 мл) и добавляли NH₄Cl (водн) (100 мл). Водную фазу экстрагировали DCM, и объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде смеси региоизомеров (14 г, 95%).

трет-бутил 5-((4-(метоксикарбонил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)изоиндолин-2-карбоксилат (L2b)



К перемешиваемой суспензии *трет-бутил* 5-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-карбоксилата (3,5 г, 13 ммоль) и метил 3-(метоксиметил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (3,49 г, 13,9 ммоль) в MeCN (140 мл) добавляли карбонат цезия (5,35 г, 16,4 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc (400 мл) и соляным раствором (500 мл). Органические экстракты сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-100% EtOAc в изогексане) давала заявленное в заголовке соединение (3,3 г, 55% выход) в виде бесцветного масла.

$$[M+H]^+=402,3$$

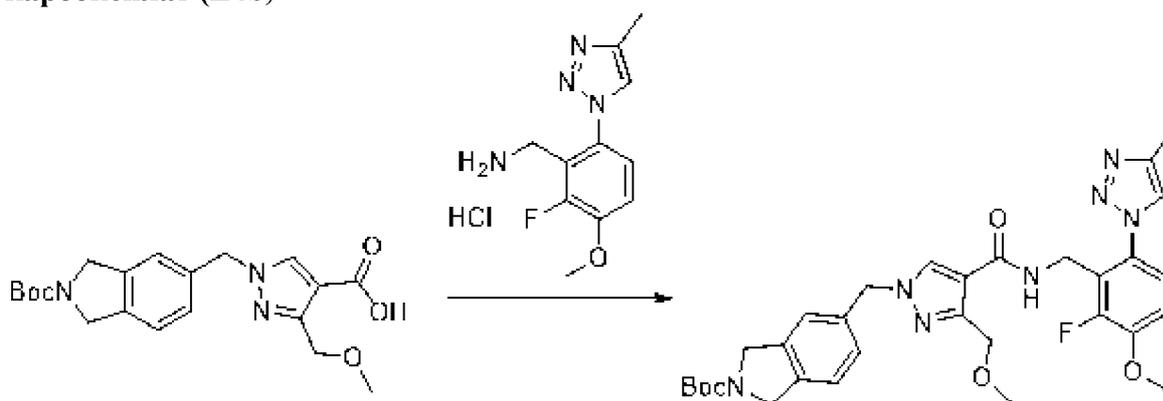
1-((2-(*tert*-Бутоксикарбонил)изоиндолин-5-ил)метил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота(L3b)



К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 5-((4-(метоксикарбонил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)изоиндолин-2-карбоксилата (1,6 г, 4,0 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли гидроксид лития (0,048 г, 2,0 ммоль) в воде (20 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (50 мл), подкисляли 10% по весу водной лимонной кислотой, экстрагировали в EtOAc, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-10% MeOH в DCM) давала заявленное в заголовке соединение (622 мг, 32% выход) в виде белого твердого остатка.

$$[M+H]^+=388,3$$

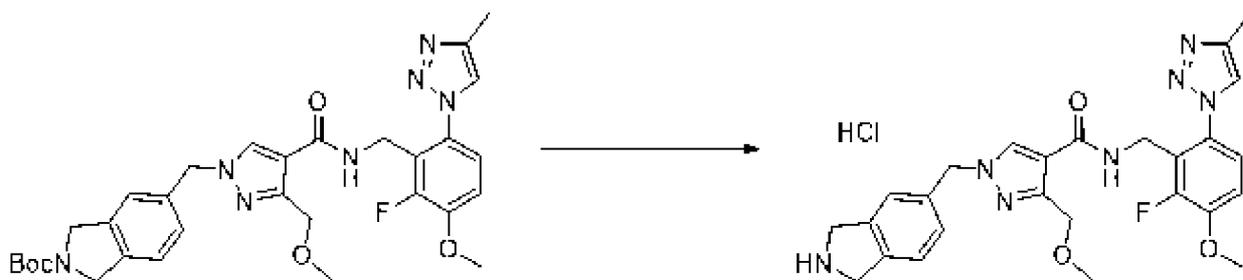
***tert*-бутил 5-((4-((2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)карбамоил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)изоиндолин-2-карбоксилат (L4b)**



К перемешиваемой суспензии 1-((2-(*tert*-бутоксикарбонил)изоиндолин-5-ил)метил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (612 мг, 1,58 ммоль), гидрохлорида [2-фтор-3-метокси-6-(4-метилтриазол-1-ил)фенил]метанамина (609 мг, 2,05 ммоль) и NATU (781 мг, 2,05 ммоль) в DCM/DMF (12 мл, 10:1) добавляли TEA (881 мкл, 6,32 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли DCM (150 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (водн), водой и соляным раствором (150 мл). Органическую фазу пропускали через сепаратор фаз и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-5% MeOH в DCM) давала заявленное в заголовке соединение (660 мг, 53% выход) в виде бесцветного масла которое затвердевало при стоянии.

$$[M+H]^+=606,4$$

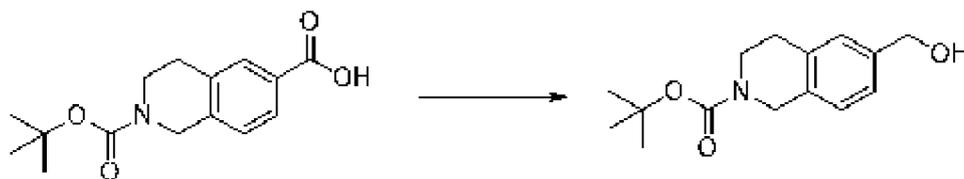
Гидрохлорид N-(2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)-1-(изоиндолин-5-илметил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (L5b)



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 5-((4-((2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)карбамоил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)изоиндолин-2-карбоксилата (602 мг, 0,77 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 4M HCl в 1,4-диоксане (0,58 мл, 19 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, концентрировали в вакууме и азеотропно упаривали с толуолом. Полученный в результате остаток растирали с Et₂O/изогексан, фильтровали и сушили, получая заявленное в заголовке соединение (460 мг, 100% выход) в виде коричневого твердого остатка.

$$[M+H]^+=506,3$$

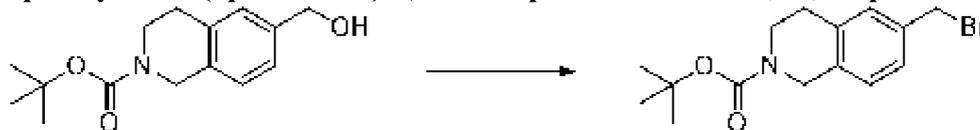
трет-бутил 6-(гидроксиметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (L1c)



К перемешиваемому раствору 2-трет-бутоксикарбонил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-карбоновой кислоты (500 мг, 1,8 ммоль) в безводном THF (5 мл) при комнатной температуре добавляли комплекс борана и THF (1M, 4,5 мл, 4,5 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 20 ч. Добавляли по каплям воду (0,4 мл), с последующим добавлением 2M Na₂CO₃ (водн) (0,6 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли EtOAc (20 мл). Органическую фазу отделяли от водного осадка. Органическую фазу промывали 1M HCl (водн) и соляным раствором, сушили (гидрофобная фритта), фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (EtOAc/петролейный эфир) давала заявленное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (478 мг, 99,7%).

$$[(M-tBu)+H]^+=208,1$$

трет-бутил 6-(бромметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (L2c)

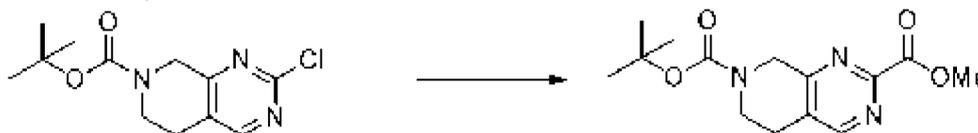


К перемешиваемому раствору трет-бутил 6-(гидроксиметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (478 мг, 1,82 ммоль) в THF (10 мл) в бане с водой и льдом добавляли трибромид фосфора (247 мг, 0,91 ммоль), и смесь нагревали до

комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным NaHCO_3 (водн) (10 мл) и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-5% EtOAc /гексан) давала заявленное в заголовке соединение (234 мг, 39%) в виде бесцветного масла которое затвердевало при стоянии.

$$[(M-tBu)+H]^+ = 270,0/272,0$$

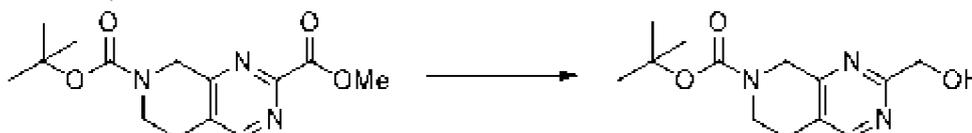
7-(трет-бутил) 2-метил 5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-2,7(6H)-дикарбоксилат (L1d)



трет-бутил 2-хлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат (890 мг, 3,3 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлор палладий(II) дихлорметановый комплекс (130 мг, 0,16 ммоль) растворяли в DMF (45 мл) и MeOH (45 мл) перед добавлением TEA (1,3 мл, 9,33 ммоль). Полученный в результате раствор продували 3 раза газообразным N_2 , затем 3 раза газообразным CO . Смесь помещали в атмосферу 4 бар CO , перемешивали и нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавляли DCM (50 мл) и NaHCO_3 (водн) (30 мл). Слои разделяли, и водной слой экстрагировали DCM . Органические слои смешивали, промывали водой и соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-80% EtOAc /изогексаны) давала заявленное в заголовке соединение (0,86 г, 88%) в виде желтого масла, которое затвердевало в виде оранжевого твердого остатка при стоянии.

$$[(M-tBu)+H]^+ = 238,1$$

трет-бутил 2-(гидроксиметил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат (L2d)



7-(трет-бутил) 2-метил 5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-2,7(6H)-дикарбоксилат (240 мг, 0,82 ммоль) растворяли в THF (10 мл) перед охлаждением в бане с водой и льдом. Добавляли по каплям боргидрид лития (0,5 мл, 2 ммоль), и смесь перемешивали в бане с водой и льдом в течение 1,5 ч. Добавляли MeOH (10 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин (до прекращения выделения газа). Смесь концентрировали в вакууме, и полученный в результате остаток распределяли между EtOAc и соляным раствором. Водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc , и объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (50-100% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение (75 мг, 28%).

$$[(M-tBu)+2H]^+ = 210,2$$

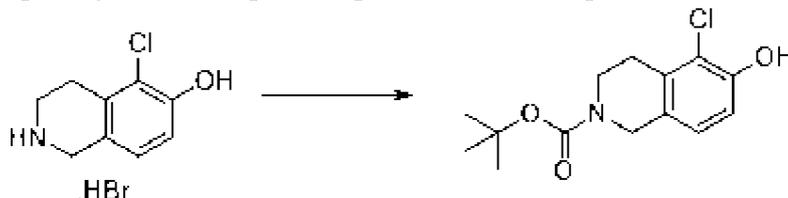
трет-бутил 2-(хлорметил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат (L3d)



трет-бутил 2-(гидроксиметил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат (75 мг, 0,28 ммоль) растворяли в DCM (3 мл) перед добавлением TEA (60 мкл, 0,43 ммоль) и метансульфонилхлорида (30 мкл, 0,39 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли другой эквивалент и метансульфонилхлорида (30 мкл, 0,39 ммоль) и TEA (60 мкл, 0,43 ммоль), и смесь перемешивали в течение следующих 24 ч. Смесь разбавляли DCM (5 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃ (водн) (5 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным DCM, и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (80 мг, 80%).

$$[M+H]^+ = 284,1$$

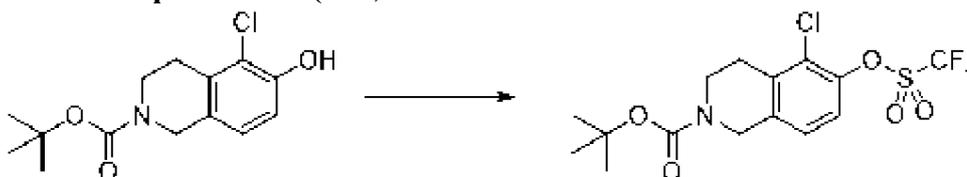
трет-бутил 5-хлор-6-гидрокси-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилат (L1e)



К суспензии гидробромида 5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ола (2,98 г, 11,3 ммоль) в DCM (30 мл) при комнатной температуре добавляли TEA (4,8 мл, 34,4 ммоль). К данной суспензии добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2,7 г, 12,4 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли DCM (50 мл) и промывали водой (30 мл) и соляным раствором (30 мл). Органическую фазу сушили через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-100% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение (955 мг, 28%) в виде бледно-желтого твердого остатка.

$$[(M-tBu)+H]^+ = 227,9$$

трет-бутил 5-хлор-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилат (L2e)

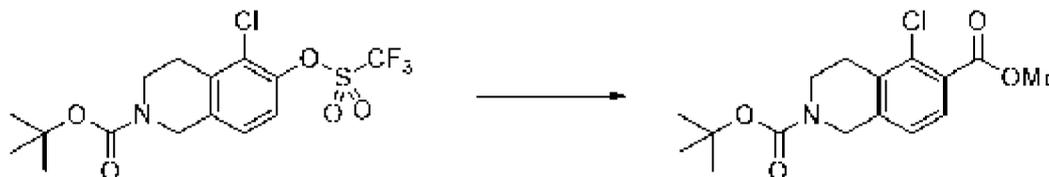


К перемешиваемому раствору трет-бутил 5-хлор-6-гидрокси-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилата (955 мг, 3,37 ммоль) и TEA (1,4 мл, 10 ммоль) в DCM (40 мл) в бане с водой и льдом добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-

N(трифторметилсульфонил)метансульфамид (1,32 г, 3,69 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (0-10% EtOAc в гексане), получая заявленное в заголовке соединение (1,46 г, 84%) в виде бесцветного масла.

$$[(M-\text{Boc})+H]^+=315,8$$

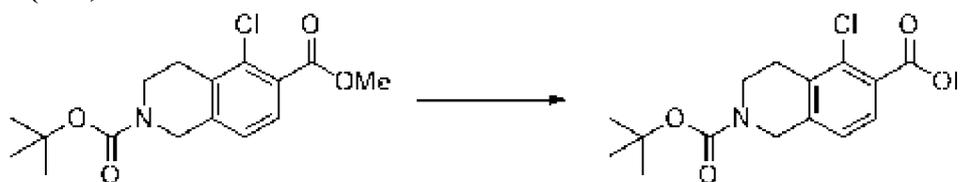
2-(трет-бутил) 6-метил 5-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2,6(1H)-дикарбоксилат (L3e)



Раствор трет-бутил 5-хлор-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (2,65 г, 6,37 ммоль), 3-дифенилфосфанилпропил(дифенил)фосфана (265 мг, 0,64 ммоль), DIPEA (4,5 мл, 25,8 ммоль) и ацетата палладия (II) (145 мг, 0,65 ммоль) в смеси DMF (100 мл) и MeOH (50 мл) дегазировали газообразным N₂ и помещали в атмосферу CO. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме, и остаток суспендировали в MeOH (50 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (5-30% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение (1,85 г, 86%) в виде бесцветного масла.

$$[(M-\text{tBu})+H]^+=269,9$$

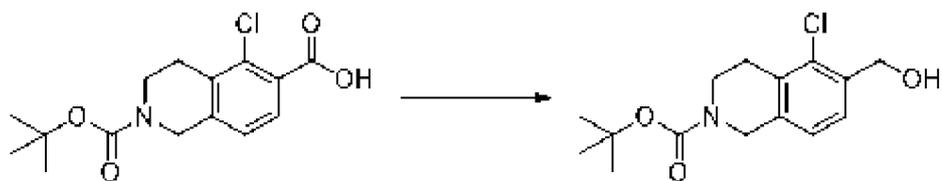
2-(трет-Бутоксикарбонил)-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоновая кислота(L4e)



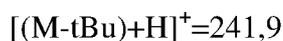
К перемешиваемому раствору 2-(трет-бутил) 6-метил 5-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2,6(1H)-дикарбоксилата (50 мг, 0,15 ммоль) в смеси THF (1 мл), MeOH (1 мл), вода (0,5 мл) добавляли LiOH (35 мг, 1,5 ммоль). Смесь нагревали при 50 °C в течение 60 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в EtOAc (15 мл), распределяли с 1M HCl (водн) (10 мл) и разделяли. Органическую фазу промывали дополнительной 1M HCl и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (53 мг, количественный) в виде бесцветного масла.

$$[(M-\text{tBu})+H]^+=255,9$$

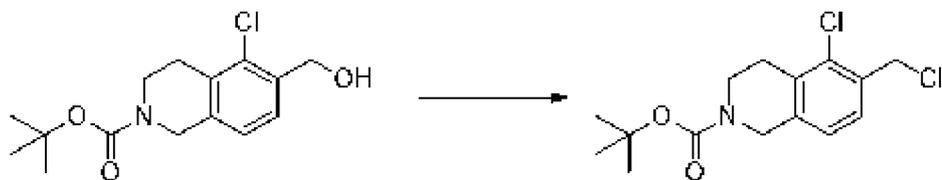
трет-бутил 5-хлор-6-(гидроксиметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (L5e)



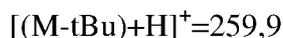
К перемешиваемому раствору 2-(трет-бутоксикарбонил)-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоновой кислоты (1 г, 3,2 ммоль) в THF (40 мл) при комнатной температуре добавляли комплекс борана и THF (1М в THF, 7 мл, 7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь аккуратно гасили MeOH (20 мл) порциями. Полученный в результате раствор концентрировали в вакууме, получая бесцветную смолу. Флэш-хроматография (0-40% EtOAc /гексан) давала заявленное в заголовке соединение (949 мг, 97%) в виде бесцветного стеклообразного остатка.



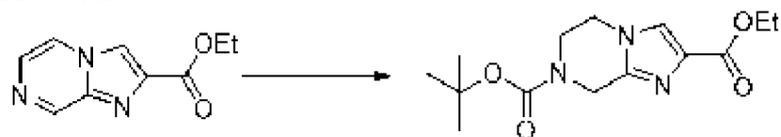
трет-бутил 5-хлор-6-(хлорметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (L6e)



трет-бутил 5-хлор-6-(гидроксиметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (949 мг, 3,19 ммоль) растворяли в DCM (15 мл) и охлаждали в бане с водой и льдом. Добавляли TEA (750 мкл, 538 ммоль), с последующим добавлением по каплям метансульфонилхлорида (30 мкл, 0,39 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли DCM (30 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃ (водн) (20 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным DCM, и объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл), сушили через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (10-40% EtOAc/гексан) давала заявленное в заголовке соединение (874 мг, 86%).

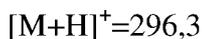


7-(трет-бутил) 2-этил 5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-2,7(8H)-дикарбоксилат



К перемешиваемому раствору этил имидазо[1,2-а]пиазин-2-карбоксилата (3,5 г, 18,3 ммоль) в EtOH (140 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (4,79 г, 22 ммоль) и 5% палладий на угле (1,95 г, 0,92 ммоль). Полученную в результате суспензию помещали в колбу для гидрирования под высоким давлением, продували газообразным N₂ и газообразным H₂ gas. Колбу помещали в газообразный H₂ (3 бар) и перемешивали в

течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOH и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт. Флэш-хроматография (0-100% EtOAc в изогексане) давала заявленное в заголовке соединение (2,09 г, 6,84 ммоль, 37%) в виде белого твердого остатка.

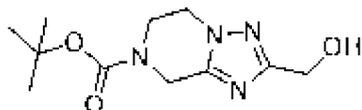


трет-бутил 2-(гидроксиметил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-7(8Н)-карбоксилат



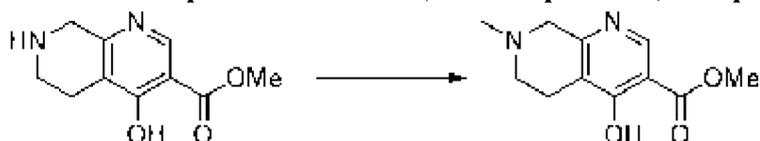
трет-бутил 2-(гидроксиметил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-7(8Н)-карбоксилат получали, исходя из 7-(трет-бутил) 2-этил 5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-2,7(8Н)-дикарбоксилата и применяя способ, аналогичный способу, описанному для трет-бутил 2-(гидроксиметил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (L2d).

трет-бутил 2-(гидроксиметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин-7(8Н)-карбоксилат

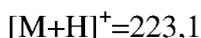


Получение трет-бутил 2-(гидроксиметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин-7(8Н)-карбоксилата (CAS 265643-95-6) описано в WO2000023449.

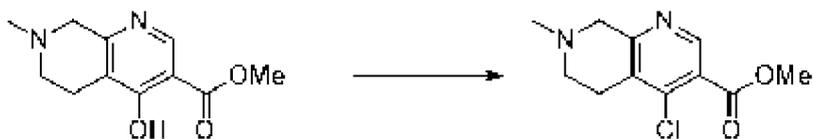
Метил 4-гидрокси-7-метил-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-3-карбоксилат



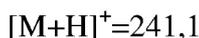
К перемешиваемому раствору метил 4-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-3-карбоксилата (описанному в WO2012027564) (200 мг, 0,96 ммоль) в DCM (11 мл) добавляли TEA (550 мкл, 3,95 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли раствор формальдегида (37% водн., 338 мкл, 11,3 ммоль), и смесь перемешивали в течение следующих 45 мин перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (441 мг, 2,08 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили 2,5 М HCl (водн) (0,3 мл), разбавляли MeOH (20 мл) и очищали непосредственно SCX, промывая MeOH (5×2 мл), элюируя 1% NH₃/MeOH (5×2 мл), получая заявленное в заголовке соединение (144 мг, 67%) в виде оранжевого твердого остатка.



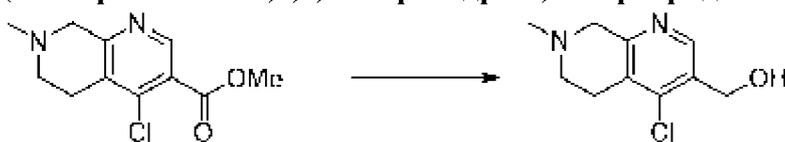
Метил 4-хлор-7-метил-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-3-карбоксилат



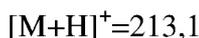
Метил 4-гидрокси-7-метил-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-3-карбоксилат (77 мг, 0,34 ммоль) нагревали при 80 °С в хлорокси фосфора (0,5 мл, 5,36 ммоль) в течение 90 мин. Смесь охлаждали до 0 °С, выливали в воду (3 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Смесь затем подщелачивали до pH 8 насыщенным Na₂CO₃ (водн) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои смешивали, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (54 мг, 65%) в виде коричневого масла.



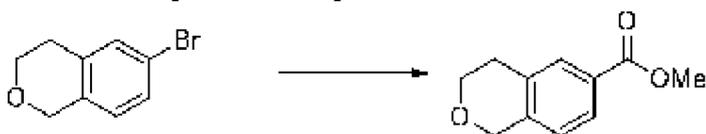
(4-Хлор-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-3-ил)метанол



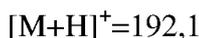
К перемешиваемому раствору метил 4-хлор-7-метил-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-3-карбоксилата (54 мг, 0,22 ммоль) в THF (2 мл) в бане со льдом при -78 °С добавляли по каплям диизобутилалюмогидрид (1M в THF, 1,62 мл, 1,62 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Смесь гасили водой (0,1 мл) и 15% NaOH (водн) (0,1 мл). Смесь аккуратно нагревали до плавления водной фазы и добавляли дополнительную воду. Смесь перемешивали в течение 15 мин перед добавлением MgSO₄, и смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Смесь фильтровали через целит, промывая MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (47 мг, 99%) в виде желтой смолы.



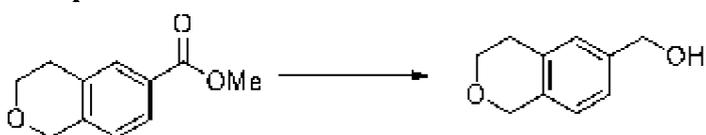
Метил изохроман-6-карбоксилат



Метил изохроман-6-карбоксилат получали из 6-бромизохромана, применяя способ L1d.



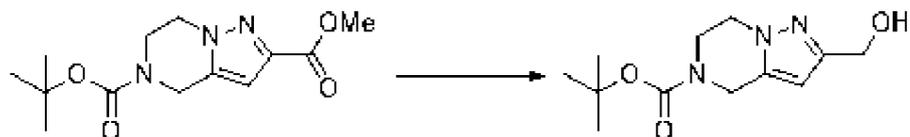
Изохроман-6-илметанол



Изохроман-6-илметанол получали из метил изохроман-6-карбоксилата, применяя способ L2d.

$[M+H]^+=164,1$

трет-бутил 2-(гидроксиметил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4Н)-карбоксилат

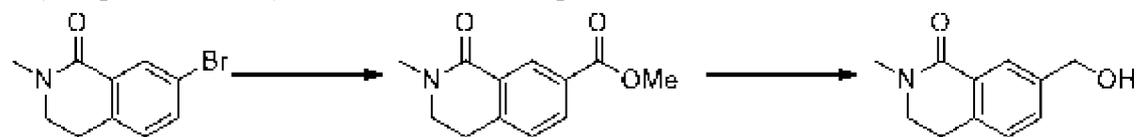


трет-бутил 2-(гидроксиметил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4Н)-карбоксилат получали из 5-(трет-бутил) 2-метил 6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-2,5(4Н)-дикарбоксилата (описанного в WO2010024258), применяя способ L2d.

$[M+H]^+=254,1$

^1H ЯМР (DMSO-d₆) 1,44 (9H, с), 3,78 (2H, т, J=5,5 Гц), 4,02 (2H, дд, J=6,4, 4,5 Гц), 4,35 (2H, д, J=5,9 Гц), 4,56 (2H, с), 4,95 (1H, т, J=5,7 Гц), 6,05 (1H, с).

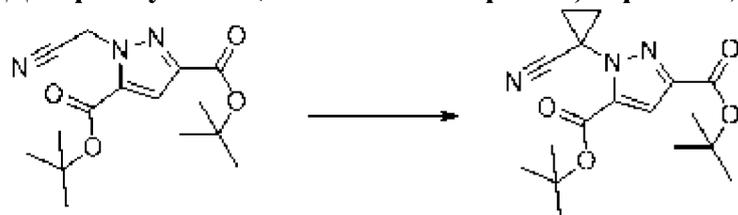
7-(Гидроксиметил)-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-он



7-(Гидроксиметил)-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-он получали из 7-бром-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-она согласно способам L1d и L2d.

$[M+H]^+=192,1$

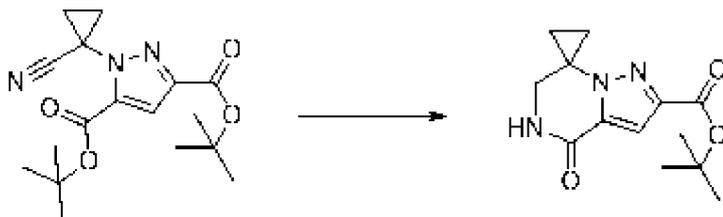
Ди-трет-бутил 1-(1-цианоциклопропил)пиразол-3,5-дикарбоксилат



К охлажденному на льду раствору ди-трет-бутил 1-(цианометил)пиразол-3,5-дикарбоксилата (5,02 г, 15 ммоль) и 1-бром-2-хлорэтана (1,56 мл, 18,7 ммоль) в безводном DMF (40 мл) добавляли гидрид натрия (1,35 г, 33,8 ммоль) порциями в течение 60 мин. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Смесь аккуратно гасили насыщенным NH₄Cl (водн) (30 мл) и перемешивали в течение 20 мин перед выливанием в смесь воды (500 мл) и EtOAc (500 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Органический слой собирали, и водной слой экстрагировали EtOAc (250 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (200 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме до коричневого масла. Флэш-хроматография (0-25% EtOAc/изогексаны) давала заявленное в заголовке соединение (3,6 г, 65%) в виде прозрачной смолы, которая кристаллизовалась при стоянии.

^1H ЯМР (DMSO-d₆) 1,52 (9H, с), 1,59 (9H, с), 1,87-1,94 (2H, м), 1,99-2,05 (2H, м), 7,17 (1H, с).

трет-бутил 4-оксоспиро[5,6-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-7,1'-циклопропан]-

2-карбоксилат

Раствор ди-трет-бутил 1-(1-цианоциклопропил)пиразол-3,5-дикарбоксилата (100 мг, 0,3 ммоль) в 1,75М аммиаке в MeOH (6 мл, 10,5 ммоль) пропускали через Ra-Ni CatCart, применяя H-Cube реактор для гидрирования (30×4 мм, 30 бар, 50 °С, 1 мл/мин, 2 прогона). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре. Растворители удаляли в вакууме, и флэш-хроматография (0-100% EtOAc/изогексаны) давала заявленное в заголовке соединение (48 мг, 60%) в виде белого твердого остатка.

$$[(M-t-Bu+H)+H]^+=208,2$$

¹H ЯМР (DMSO-d₆) 1,15-1,21 (2H, м), 1,41-1,45 (2H, м), 1,51 (9H, с), 3,62 (2H, д, J=2,8 Гц), 7,04 (1H, с), 8,49 (1H, с)

трет-бутил 5-метил-4-оксо-спиро[6Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-7,1'-циклопропан]-2-карбоксилат

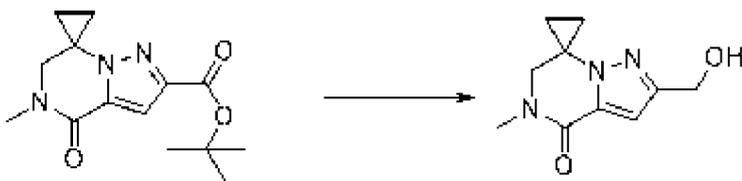


Раствор трет-бутил 4-оксоспиро[5,6-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-7,1'-циклопропан]-2-карбоксилата (200 мг, 0,76 ммоль) в безводном THF (6 мл) обрабатывали гидридом натрия (61 мг, 1,53 ммоль) двумя порциями, получая белый осадок. Смесь перемешивали в течение 20 мин, обрабатывали йодметаном (95 мкл, 1,53 ммоль), грели при 55 °С в течение 60 мин и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворители удаляли в вакууме, и остаток распределяли между DCM (15 мл) и насыщенным NaHCO₃ (водн) (15 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным DCM, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали ультразвуком с изогексанами (10 мл) и фильтровали, получая заявленное в заголовке соединение (167 мг, 78%) в виде бледно-желтого твердого остатка.

$$[(M-t-Bu+H)+H]^+=222,2$$

¹H ЯМР (DMSO-d₆) 1,19-1,24 (2H, м), 1,41-1,47 (2H, м), 1,51 (9H, с), 3,01 (3H, с), 3,80 (2H, с), 7,03 (1H, с)

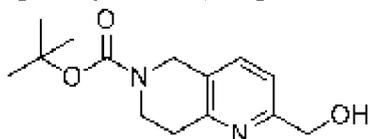
2'-(гидроксиметил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопропан-1,7'-пиразоло[1,5-а]пиразин]-4'-он



К трет-бутил 5-метил-4-оксо-спиро[6Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-7,1'-циклопропан]-2-карбоксилату (182 мг, 0,66 ммоль) в безводном THF (10 мл), охлажденному в бане с водой и льдом, добавляли алюмогидрид лития (25 мг, 0,66 ммоль) порциями в течение 15 мин. Смесь перемешивали в бане со льдом в течение 2 ч, аккуратно гасили водой (25 мкл), 2М NaOH (водн) (25 мкл) и дополнительным количеством воды (75 мкл). Добавляли к смеси MgSO₄ и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (93 мг, 73%).

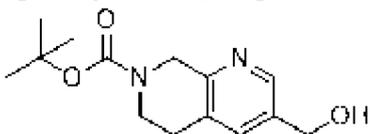
[M+H]⁺=208,1

трет-бутил 2-(гидроксиметил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5Н)-карбоксилат



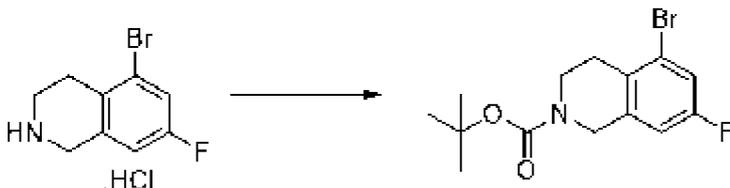
Получение трет-бутил 2-(гидроксиметил)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5Н)-карбоксилата описано в WO2016014463.

трет-бутил 3-(гидроксиметил)-5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-7(6Н)-карбоксилат



Получение трет-бутил 3-(гидроксиметил)-5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-7(6Н)-карбоксилата описано в WO2016014463.

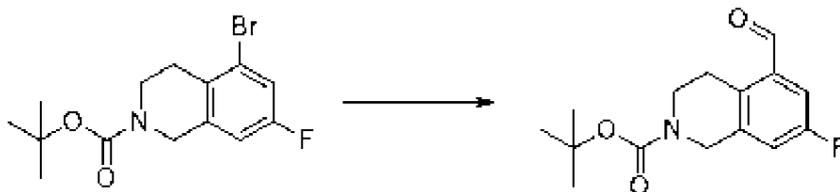
трет-бутил 5-бром-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилат



К перемешиваемой суспензии 5-бром-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина HCl (500 мг, 1,88 ммоль) в DCM (5 мл) при комнатной температуре добавляли TEA (0,78 мл, 5,6 ммоль). К данной суспензии добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (450 мг, 2,06 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли DCM (50 мл) и промывали водой (2×25 мл) и соляным раствором (25 мл). Органическую фазу сушили через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-50% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение (598 мг, 97%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при стоянии.

$[M+H]^+=331,8/333,8$

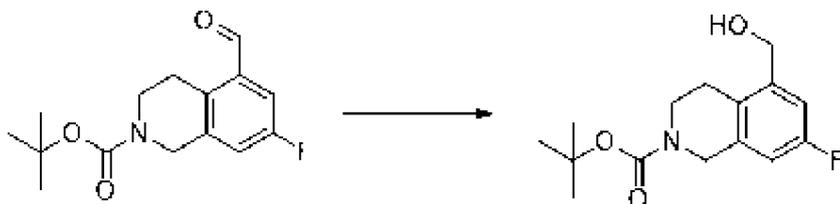
трет-бутил 7-фтор-5-формил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат



Раствор трет-бутил 7-фтор-5-формил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (598 мг, 1,81 ммоль) и дихлорметанового комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия (ii) (72 мг, 0,09 ммоль) в безводном DMF (20 мл) обрабатывали триэтилсиланом (580 мкл, 3,63 ммоль) и затем TEA (730 мкл, 5,24 ммоль). Сосуд герметично закрывали, и полученный в результате раствор продували 3 раза N_2 , затем 3 раза CO. Смесь помещали в атмосферу 4 бар CO, перемешивали и нагревали при 110 °C в течение 18 ч. Смесь фильтровали через целит, промывали DCM, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток разбавляли DCM (20 мл) и $NaHCO_3$ (водн) (20 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (2×50 мл), органические слои смешивали, промывали водой, соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-80% EtOAc/изогексаны) давала заявленное в заголовке соединение (0,86 г, 88%) в виде бесцветного масла.

$[(M-tBu)+H]^+=223,9$

трет-бутил 7-фтор-5-(гидроксиметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат

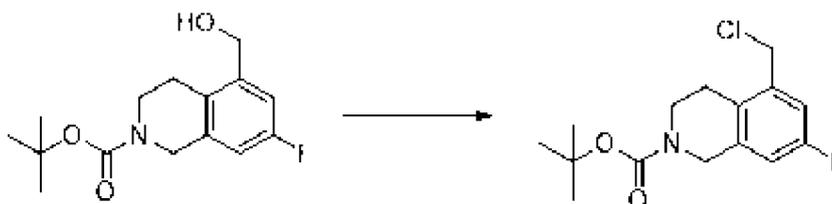


К раствору трет-бутил 7-фтор-5-формил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (327 мг, 1,17 ммоль) в смеси THF (8 мл) и MeOH (8 мл) добавляли $NaBH_4$ (71 мг, 1,88 ммоль) и перемешивали в бане с водой и льдом в течение 60 мин. Растворители удаляли в вакууме, и остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным EtOAc, и объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (336 мг, 95%) в виде прозрачной смолы.

$[(M-tBu)+H]^+=225,9$

1H ЯМР (DMSO- d_6) 1,43 (9H, c), 2,62 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 3,55 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 4,42-4,56 (4H, м), 5,25 (1H, т, $J=5,4$ Гц), 6,93 (1H, дд, $J=9,4, 2,7$ Гц), 7,06 (1H, дд, $J=10,1, 2,8$ Гц).

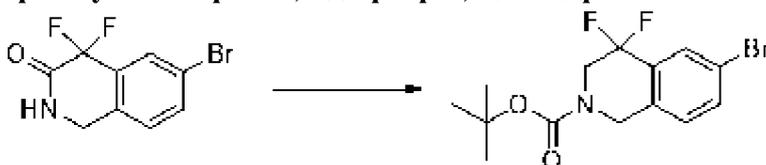
трет-бутил 5-(хлорметил)-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат



трет-бутил 5-(хлорметил)-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат получали из трет-бутил 7-фтор-5-(гидроксиметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата согласно способу L6e.

$$[(M-tBu)+H]^+=243,9$$

трет-бутил 6-бром-4,4-дифтор-1,3-дигидроизохинолин-2-карбоксилат (L1f)

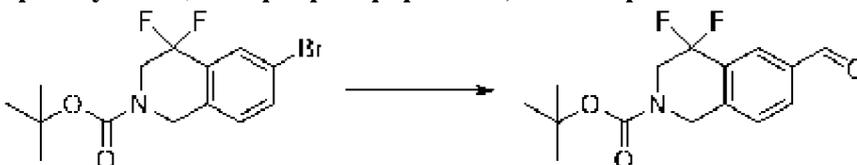


К раствору 6-бром-4,4-дифтор-1,2-дигидроизохинолин-3-она (3,91 г, 14,9 ммоль) в безводном THF (50 мл) добавляли боран-тетрагидрофурановый комплекс (75 мл, 75 ммоль) по каплям, и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли аккуратно по каплям 1M HCl (водн) (60 мл, 60 ммоль). После завершения добавления, смесь грели при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали до небольшого объема и добавляли воду (75 мл). pH доводили до pH 10 2N NaOH (водн). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме, получая прозрачное масло. Масло растворяли в THF (75 мл) и добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (3,26 г, 14,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Растворители удаляли в вакууме, и флэш-хроматография (оксид кремния, элюент: 0-40% EtOAc/изогексаны) давала заявленное в заголовке соединение (4,79 г, 85%) в виде прозрачной смолы.

$$[(M-tBu-HF)+H]^+=272,1/274,1$$

¹H ЯМР (d6-DMSO) 1,43 (9H, с), 4,06 (2H, т, J=11,6 Гц), 4,62 (2H, с), 7,39 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,73 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,81 (1H, с).

трет-бутил 4,4-дифтор-6-формил-1,3-дигидроизохинолин-2-карбоксилат (L2f)



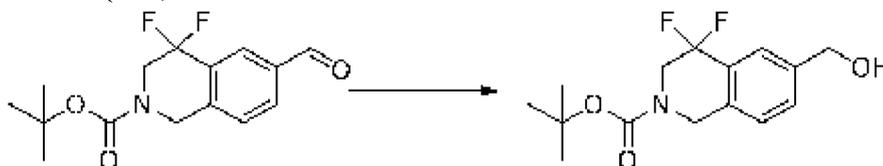
Применяли бомбу из нержавеющей стали со стеклянной вставкой. Раствор трет-бутил 6-бром-4,4-дифтор-1,3-дигидроизохинолин-2-карбоксилата (4,29 г, 12,3 ммоль) и дихлорметанового комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия (II)

(504 мг, 0,62 ммоль) в DMF (150 мл) обрабатывали TEA (5,15 мл, 36,9 ммоль), затем триэтилсианом (3,95 мл, 24,7 ммоль). Сосуд герметично закрывали, продували газообразным N₂ (x3) перед продувкой газообразным CO (x2) и наконец помещали под давление 4 баз газообразного CO gas. Смесь нагревали при 110 °С при перемешивании в течение 18 ч, затем оставляли при комнатной температуре в течение 3 дней. Давление сбрасывали, и сосуд продували газообразным N₂ (x3) перед открытием. Неочищенную смесь фильтровали через целит, промывали DCM и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-70% EtOAc/изогексаны) давала заявленное в заголовке соединение (3,25 г, 80%) в виде бледно-желтого вязкого масла.

$$[(M-tBu-HF)+H]^+=222,1$$

¹H ЯМР (d6-DMSO) 1,44 (9H, с), 4,12 (2H, т, J=11,7 Гц), 4,77 (2H, с), 7,64 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,02 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,21 (1H, с), 10,06 (1H, с).

трет-бутил 4,4-дифтор-6-(гидроксиметил)-1,3-дигидроизохинолин-2-карбоксилат (L3f)

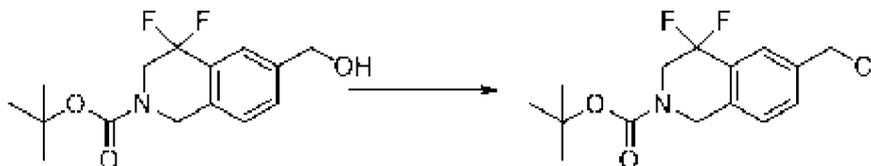


Раствор трет-бутил 4,4-дифтор-6-формил-1,3-дигидроизохинолин-2-карбоксилата (3,25 г, 10,9 ммоль) в MeOH (130 мл) охлаждали в бане со льдом. NaBH₄ (0,83 г, 21,9 ммоль) добавляли порциями в течение 20 мин, и смесь перемешивали в течение 60 мин. Растворители удаляли в вакууме, и остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным EtOAc, и объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-60% EtOAc/изогексаны) давала заявленное в заголовке соединение (2,48 г, 68%) в виде прозрачной смолы.

$$[(M-tBu-HF)+H]^+=224,2$$

¹H ЯМР (d6-DMSO) 1,43 (9H, с), 4,01-4,10 (2H, м), 4,53 (2H, д, J=5,6 Гц), 4,63 (2H, с), 5,31 (1H, т, J=5,7 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,43 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,60 (1H, с).

трет-бутил 6-(хлорметил)-4,4-дифтор-1,3-дигидроизохинолин-2-карбоксилат (L4f)



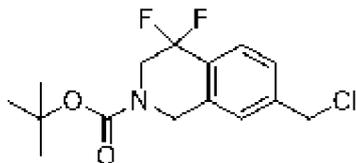
трет-бутил 6-(хлорметил)-4,4-дифтор-1,3-дигидроизохинолин-2-карбоксилат получали из трет-бутил 4,4-дифтор-6-(гидроксиметил)-1,3-дигидроизохинолин-2-карбоксилата, применяя способ L3d.

$$[(M-tBu-HF)+H]^+=242,2$$

¹H ЯМР (d6-DMSO) 1,43 (9H, с), 4,07 (2H, т, J=10,9 Гц), 4,66 (2H, с), 4,83 (2H, с),

7,41 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,58 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,74 (1H, с).

трет-бутил 7-(хлорметил)-4,4-дифтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат



трет-бутил 7-(хлорметил)-4,4-дифтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат получали из 7-бром-4,4-дифтор-1,2-дигидроизохинолин-3-она согласно способам L1f-L4f.

$[(M-tBu-HF)+H]^+ = 242,2$

1H ЯМР (d6-DMSO) 1,43 (9H, с), 4,02-4,12 (2H, м), 4,66 (2H, с), 4,79 (2H, с), 7,46 (1H, с), 7,49 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,0 Гц)

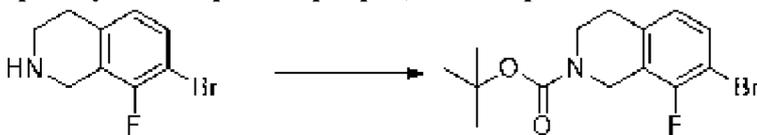
7-Бром-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



$NaBH_4$ (1 г, 26,4 ммоль) растворяли в $AcOH$ (40 мл) и добавляли 7-бром-8-фтор-изохинолин (1,95 г, 8,63 ммоль) и перемешивали в течение 60 мин. Добавляли дополнительную порцию $NaBH_4$ (500 мг, 13,2 ммоль), и смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Смесь пропускали непосредственно в 2M $NaOH$ (водн) (200 мл) и промывали TBME (100 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным TBME. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (1,31 г, 63%) в виде бесцветного масла.

$[M+H]^+ = 230,1$

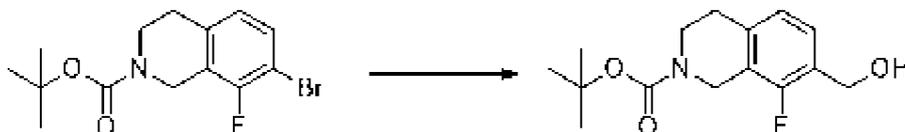
трет-бутил 7-бром-8-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат



трет-бутил 7-бром-8-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат получали из 7-бром-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина согласно способу L1e.

$[(M-tBu)+H]^+ = 274,1$

трет-бутил 8-фтор-7-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат



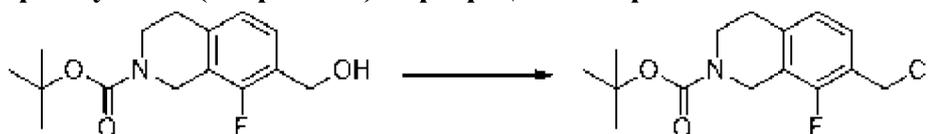
К раствору трет-бутил 7-бром-8-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (1,05 г, 3,18 ммоль) в THF (10,5 мл) в бане со льдом при $-78^\circ C$ добавляли н-бутиллитий в

THF растворе (1,8M, 2 мл, 3,6 ммоль), и раствор перемешивали в течение 60 мин. Добавляли DMF (600 мкл, 7,8 ммоль), и смесь перемешивали в бане со льдом при -78°C в течение 30 мин. Добавляли уксусную кислоту (200 мкл, 3,49 ммоль), и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. К смеси добавляли 1M HCl (водн) (20 мл) и DCM (20 мл), и фазы разделяли. Органическую фазу концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF (5 мл), MeOH (5 мл) и воде (5 мл) и добавляли NaBH_4 (132 мг, 3,5 ммоль). После завершения реакции добавляли DCM (5 мл) и 1M HCl (водн) (5 мл) и смесь пропускали через сепаратор фаз. Органическую фазу собирали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (10-90% ТВМЕ в изогексанах) давала заявленное в заголовке соединение (322 мг, 34%) в виде бесцветного масла.

$$[(\text{M-tBu-OH})+\text{H}]^+=208,0$$

^1H ЯМР (DMSO- d_6) 1,43 (9H, c), 2,77 (2H, д, $J=5,8$ Гц), 3,56 (2H, д, $J=5,8$ Гц), 4,44-4,55 (4H, м), 5,20 (1H, д, $J=5,7$ Гц), 7,00 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,27 (1H, д, $J=7,8$ Гц).

трет-бутил 7-(хлорметил)-8-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат

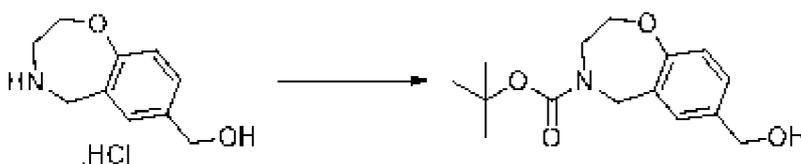


трет-бутил 7-(хлорметил)-8-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат получали из трет-бутил 8-фтор-7-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата согласно способу L3d.

$$[(\text{M-tBu})+\text{H}]^+=244,1$$

^1H ЯМР (DMSO- d_6) 1,44 (9H, c), 2,81 (2H, д, $J=5,8$ Гц), 3,57 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,52 (2H, c), 4,77 (2H, c), 7,04 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,35 (1H, т, $J=7,8$ Гц).

трет-бутил 7-(гидроксиметил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оказепин-4(5H)-карбоксилат

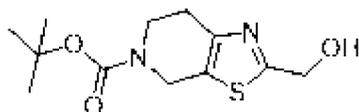


Суспензию гидрохлорида 2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-илметанола (1 г, 4,6 ммоль) в DCM (20 мл) обрабатывали DIPEA (1 мл, 5,73 ммоль). К перемешиваемому раствору добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (1,2 г, 5,50 ммоль). Растворитель удаляли в вакууме, и флэш-хроматография (0-50% ТВМЕ в изогексане) давала заявленное в заголовке соединение (1,3 г, 82%) в виде бесцветного масла.

$$[\text{M-H}]^-=278,3$$

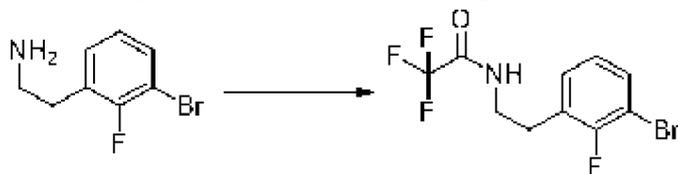
^1H ЯМР (CDCl_3) 1,41 (9H, c), 3,80 (2H, т, $J=4,4$ Гц), 3,98-4,06 (2H, м), 4,45 (2H, м), 4,64 (2H, c), 7,04 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,20 (2H, c).

трет-бутил 2-(гидроксиметил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат



Получение трет-бутил 2-(гидроксиметил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (CAS 1190971-76-6) описано в WO2009124746.

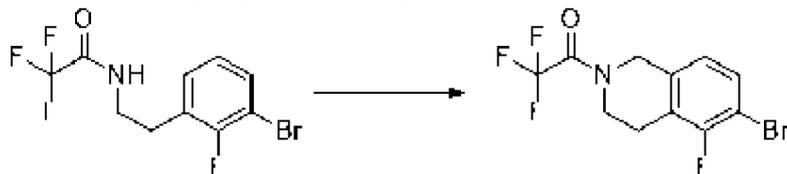
N-[2-(3-Бром-2-фтор-фенил)этил]-2,2,2-трифторацетамид



К перемешиваемому раствору 2-(3-бром-2-фтор-фенил)этанамин (6,2 г, 11,7 ммоль) в DCM (27 мл) добавляли TEA (2,7 мл, 19 ммоль). Смесь охлаждали в бане с водой и льдом и медленно добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (3,1 мл, 22 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 90 мин. Добавляли TEA (1 мл, 7,2 ммоль) и ангидрид трифторуксусной кислоты (1 мл, 7,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч, разбавляли DCM (100 мл) и промывали насыщенным NaHCO_3 (водн), NH_4Cl (водн) и соляным раствором. Органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (EtOAc:гексан 0-30%) давала заявленное в заголовке соединение (2,5 г, 59%) в виде белого твердого остатка.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=330,8/332,8$$

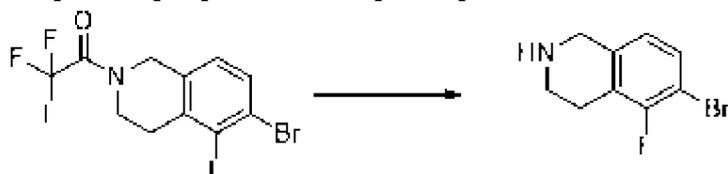
1-(6-Бром-5-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,2,2-трифторэтанон



Параформальдегид (0,252 г, 8,39 ммоль) добавляли к раствору N-[2-(3-бром-2-фтор-фенил)этил]-2,2,2-трифторацетамида (1,5 г, 4,8 ммоль) в AcOH (9 мл). Добавляли по каплям серную кислоту (6 мл, 113 ммоль), и смесь нагревали при 50 °C в течение 5 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (EtOAc:гексан 0-30%) давала заявленное в заголовке соединение (1,43 г, 85%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при стоянии.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=325,6/327,7$$

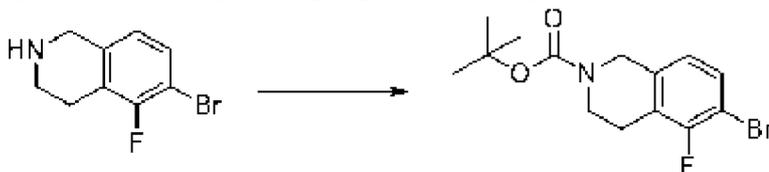
6-Бром-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



Воду (3 мл) добавляли к суспензии Na_2CO_3 (0,53 г, 5 ммоль) и 1-(6-бром-5-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,2,2-трифтор-этанона (1,46 г, 4,16 ммоль) в MeOH (6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме, удаляя MeOH, и разбавляли EtOAc (10 мл) и водой (5 мл). Органический слой отделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc. Органические слои смешивали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (0,96 г, 99%) в виде желтого масла.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=229,9/231,9$$

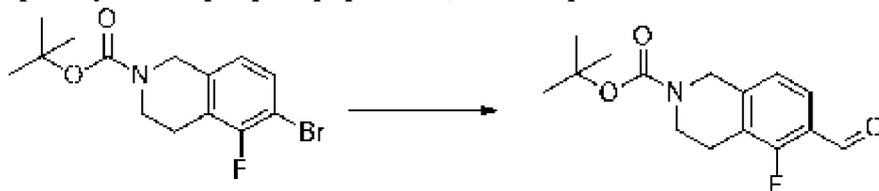
трет-бутил 6-бром-5-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат



TEA (646 мкл, 4,63 ммоль) добавляли к суспензии 6-бром-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (0,964 г, 4,15 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (1,81 г, 8,3 ммоль) в THF (24 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали EtOAc, и органические слои смешивали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая бесцветное масло. Флэш-хроматография (0-40% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение (1,17 г, 84%) в виде бесцветного масла.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=331,8/333,8$$

трет-бутил 5-фтор-6-формил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат

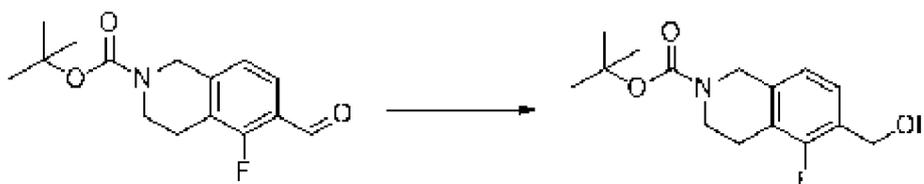


Перемешиваемый раствор трет-бутил 6-бром-5-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (880 мг, 2,67 ммоль) в THF (15 мл) охлаждали в бане со льдом при $-78\text{ }^\circ\text{C}$. $n\text{-BuLi}$ в THF растворе (1,5 мл, 2,5M, 3,75 ммоль) добавляли по каплям в течение 15 мин, и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли DMF (0,5 мл, 6,46 ммоль). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и добавляли 5% раствор лимонной кислоты (водн) (1 мл). Смесь экстрагировали TBME (100 мл), и органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-20 TBME/изогексан) давала заявленное в заголовке соединение (230 мг, 29%) в виде бесцветного твердого остатка.

^1H ЯМР (CDCl_3) 1,48 (9H, с), 2,86 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,69 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 4,63 (2H, с), 6,81-7,04 (1H, м), 7,69 (1H, т, $J=7,4$ Гц), 10,33 (1H, с).

трет-бутил

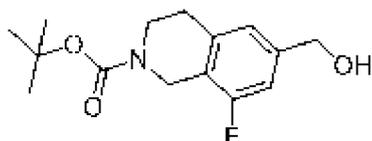
5-фтор-6-(гидроксиметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-

карбоксилат

Перемешиваемый раствор трет-бутил 5-фтор-6-формил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (230 мг, 0,82 ммоль) в EtOH (10 мл) обрабатывали NaBH_4 (31,2 мг, 0,82 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Добавляли соляной раствор (20 мл) и 5% лимонную кислоту (водн) (1 мл). Смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-50% EtOAc/изогексаны) давала заявленное в заголовке соединение (190 мг, 78%) в виде бесцветного масла.

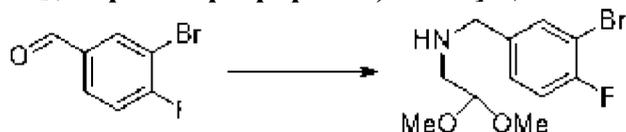
^1H ЯМР (CDCl_3) 1,51 (9H, с), 2,83 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,67 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 4,59 (2H, с), 4,75 (2H, с), 6,93 (1H, т, $J=7,9$ Гц), 7,25 (1H, т, $J=7,6$ Гц).

трет-бутил 8-фтор-6-(гидроксиметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат



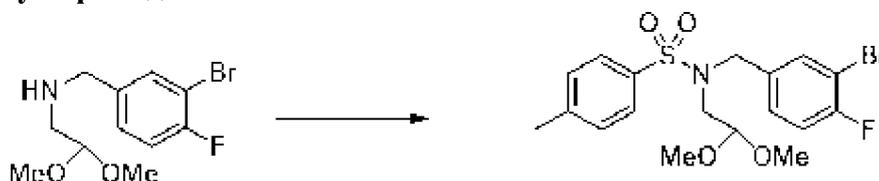
Получение трет-бутил 8-фтор-6-(гидроксиметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата описано в WO2016014463.

N-[(3-Бром-4-фтор-фенил)метил]-2,2-диметоксиэтанамин



К 3-бром-4-фтор-бензальдегиду (5 г, 25 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляли 2,2-диметоксиэтанамин (3 мл, 28 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции смесь концентрировали в вакууме, и остаток растворяли в MeOH (25 мл). Добавляли порциями NaBH_4 (1,1 г, 29 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (15 мл), и летучие органические компоненты удаляли в вакууме. Полученный в результате водный раствор экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (7,2 г, 100%).

N-[(3-Бром-4-фтор-фенил)метил]-N-(2,2-диметоксиэтил)-4-метил-бензолсульфамид

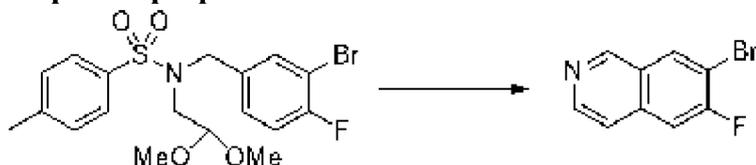


Пиридин (2,14 мл, 26,5 ммоль) добавляли к раствору N-[(3-бром-4-фторфенил)метил]-2,2-диметоксиэтанамина (7,2 г, 24,6 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорида (5,45 г, 28,6 ммоль) в DCM (80 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, разбавляли DCM (200 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу отделяли, и водную фазу экстрагировали DCM (200 мл). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (50-100% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение (9 г, 81%) в виде бесцветного масла.

$$[(M-2CH_3)+H]^+=413,8/415,8$$

¹H ЯМР (DMSO-d₆) 2,41 (3H, с), 3,12 (6H, с), 3,17 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,28 (1H, т, J=5,3 Гц), 4,34 (2H, с), 7,31-7,37 (2H, м), 7,41-7,45 (2H, м), 7,47-7,50 (1H, м), 7,72-7,77 (2H, м).

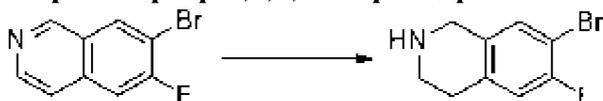
7-Бром-6-фтор-изохинолин



N-[3-Бром-4-фтор-фенил)метил]-N-(2,2-диметоксиэтил)-4-метилбензолсульфамид (9 г, 20 ммоль) в DCM (160 мл) обрабатывали трихлоралюминием (10,7 г, 80,2 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь медленно приливали к смеси 2N NaOH (водн) (200 мл) и льда (200 г), разбавляли DCM (300 мл), и органическую фазу собирали, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-100% EtOAc в изогексане) давала заявленное в заголовке соединение (3 г, 55%) в виде оранжевого твердого остатка.

$$[M+H]^+=225,8/227,8$$

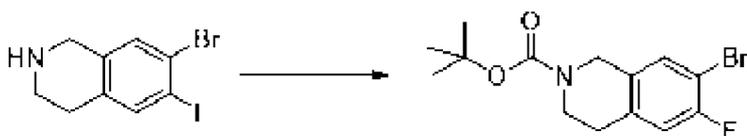
7-Бром-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



NaBH₄ (2,5 г, 66 ммоль) добавляли порциями к AcOH (300 мл) при комнатной температуре. Добавляли 7-бром-6-фторизохинолин (7,4 г, 32,7 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Добавляли Дополнительный NaBH₄ (2,5 г, 66,1 ммоль), и смесь перемешивали в течение следующих 60 мин. Добавляли дополнительный NaBH₄ (0,25 г, 6,61 ммоль), и смесь перемешивали в течение следующих 60 мин. Смесь гасили водой (300 мл) и добавляли ТВМЕ (600 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным ТВМЕ. Органические слои концентрировали в вакууме и растворяли в EtOAc (200 мл). Объединенные водные фазы подщелачивали до pH 10, применяя NaOH, и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (6,4 г, 78%).

$[M+H]^+=230,0/232,1$

трет-бутил 7-бром-6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат

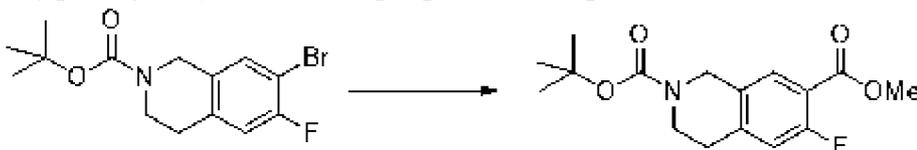


TEA (6,1 мл, 43,8 ммоль) добавляли к суспензии ди-трет-бутил дикарбоната (14 г, 64,1 ммоль) и 7-бром-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (6,4 г, 25,6 ммоль) в THF (150 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и разбавляли EtOAc (200 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-20% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение (8,35 г, 83%) в виде белого твердого остатка.

$[(M-tBu)+H]^+=273,9/275,9$

1H ЯМР (DMSO- d_6) 1,42 (9H, с), 2,74 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,52 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 4,42-4,49 (2H, м), 7,20 (1H, д, $J=9,6$ Гц), 7,57 (1H, д, $J=7,1$ Гц).

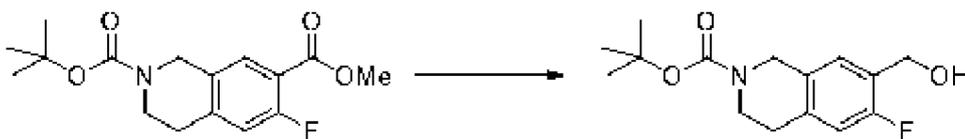
2-(трет-бутил) 7-метил 6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2,7(1H)-дикарбоксилат



2-(трет-бутил) 7-метил 6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2,7(1H)-дикарбоксилат получали из трет-бутил 7-бром-6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата согласно способу L1d.

$[(M-tBu)+H]^+=254,0$

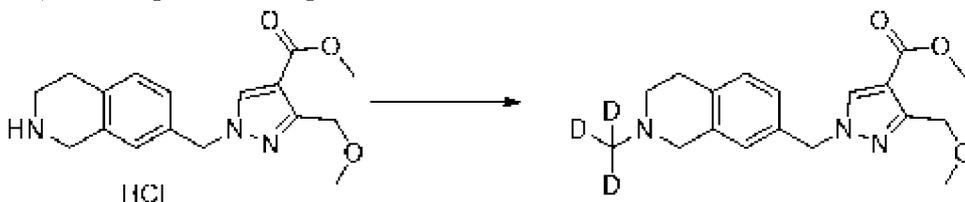
трет-бутил 6-фтор-7-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-(1H)-изохинолин-2-карбоксилат



трет-бутил 6-фтор-7-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-(1H)-изохинолин-2-карбоксилат получали из 2-(трет-бутил) 7-метил 6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2,7(1H)-дикарбоксилата согласно способу L2d.

$[(M-tBu-OH)+H]^+=208,0$

Метил 3-(метоксиметил)-1-((2-(метил- d_3)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

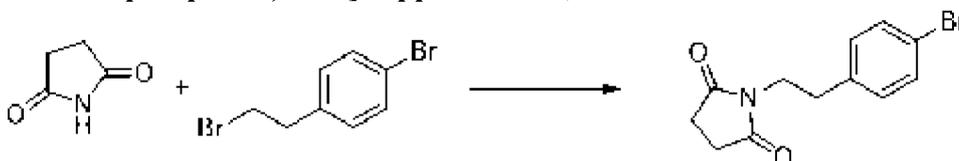


К суспензии гидрохлорида метил 3-(метоксиметил)-1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-илметил)пиразол-4-карбоксилата (600 мг, 1,71 ммоль) и K_2CO_3 (707 мг, 5,12 ммоль) в EtOH (6 мл) добавляли тридейтеро(йод)метан (0,13 мл, 2,13 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали в вакууме и распределяли между DCM (30 мл) и соляным раствором (30 мл). Органический слой пропускали через сепаратор фаз и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-10% MeOH в DCM) давала заявленное в заголовке соединение (130 мг, 21%) в виде оранжевого масла.

$$[M+H]^+ = 333,3$$

1H ЯМР (DMSO- d_6) 2,55-2,60 (2H, м), 2,75-2,80 (2H, м), 3,23 (3H, с), 3,45 (2H, с), 3,72 (3H, с), 4,50 (2H, с), 5,25 (2H, с), 6,94-6,98 (1H, м), 7,01-7,05 (1H, м), 7,06-7,09 (1H, м), 8,38 (1H, с).

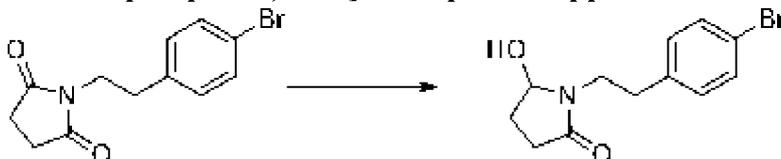
1-[2-(4-Бромфенил)этил]пирролидин-2,5-дион



К раствору пирролидин-2,5-диона (2,24 г, 22,6 ммоль) в DMF (39,5 мл) добавляли порциями NaH (1,00 г, 24,9 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 60 мин и добавляли по каплям раствор 1-бром-4-(2-бромэтил)бензола (6,59 г, 25 ммоль) в DMF (13 мл). Смесь нагревали при 50 °C в течение 2 ч и охлаждали в бане со льдом. Добавляли EtOAc (100 мл) и соляной раствор (60 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин и распределяли. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в TBME (40 мл) в течение ночи. Смесь фильтровали и сушили на воздухе, получая заявленное в заголовке соединение (4,78 г, 74%) в виде белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 281,9/283,9$$

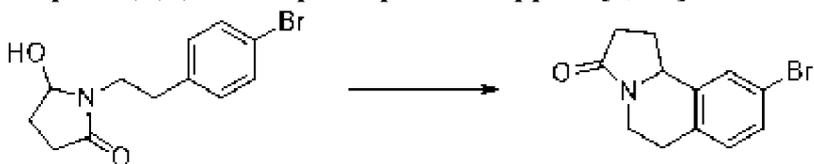
1-[2-(4-Бромфенил)этил]-5-гидрокси-пирролидин-2-он



1-[2-(4-бромфенил)этил]пирролидин-2,5-дион (1 г, 3,54 ммоль) растворяли в EtOH (125 мл) и воде (10 мл), и раствор охлаждали в бане со льдом. Добавляли $NaBH_4$ (805 мг, 21,3 ммоль), и смесь перемешивали. Добавляли по каплям HCl (водн) (6M) через 10 минутные интервалы так, чтобы поддерживать значение pH равным 8-10 (1-2 капли каждые 10-20 мин). Через 2,25 ч величину pH доводили до 4 6M (водн) HCl, и смесь выливали в воду (300 мл). Ее экстрагировали DCM, и объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (972 мг, 87%) в виде белого твердого остатка.

$[M+H]^+=284,0/286,0$

9-Бром-2,5,6,10b-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-a]изохинолин-3-он

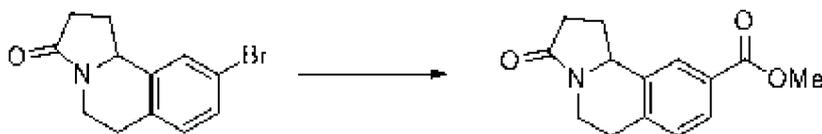


1-[2-(4-Бромфенил)этил]-5-гидрокси-пирролидин-2-он (1010 мг, 3,54 ммоль) суспендировали в DCM (6 мл) и охлаждали в бане со льдом. Добавляли трифторметансульфо кислоту (0,63 мл, 7,08 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли DCM (25 мл) и распределяли между насыщенным NaHCO_3 (водн) (30 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным DCM, и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая прозрачное масло. Флэш-хроматография (40-100% EtOAc/изогексаны) давала заявленное в заголовке соединение (790 мг, 83%) в виде прозрачного масла, которое кристаллизовалось при стоянии.

$[M+H]^+=266,1/268,1$

^1H ЯМР (DMSO- d_6) 1,69 (1H, ддт, $J=12,2, 10,9, 9,2$ Гц), 2,26 (1H, ддд, $J=16,4, 9,4, 1,9$ Гц), 2,40-2,48 (1H, м), 2,66-2,81 (3H, м), 2,99 (1H, дддд, $J=12,6, 10,8, 4,9, 1,3$ Гц), 4,02 (1H, ддд, $J=12,9, 6,1, 2,7$ Гц), 4,75 (1H, т, $J=8,1$ Гц), 7,15 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,38 (1H, дд, $J=8,2, 2,1$ Гц), 7,43 (1H, д, $J=2,1$ Гц)

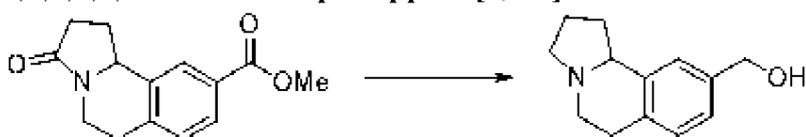
Метил 3-оксо-2,5,6,10b-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-a]изохинолин-9-карбоксилат



Метил 3-оксо-2,5,6,10b-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-a]изохинолин-9-карбоксилат получали из 9-бром-2,5,6,10b-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-a]изохинолин-3-она согласно способу L1d.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) 1,70 (1H, ддт, $J=12,2, 11,1, 9,3$ Гц), 2,27 (1H, ддд, $J=16,4, 9,4, 1,9$ Гц), 2,42-2,49 (1H, м), 2,73-2,78 (1H, м), 2,78-2,88 (2H, м), 3,04 (1H, дддд, $J=12,6, 10,5, 5,0, 1,3$ Гц), 3,85 (3H, с), 4,04 (1H, ддд, $J=12,8, 6,0, 2,8$ Гц), 4,81 (1H, т, $J=8,1$ Гц), 7,33 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,73-7,81 (2H, м)

1,2,3,5,6,10b-Гексагидропирроло[2,1-a]изохинолин-9-илметанол



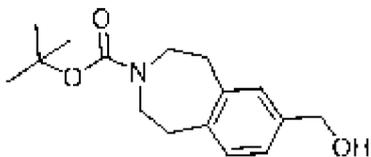
Раствор метил 3-оксо-2,5,6,10b-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-a]изохинолин-9-карбоксилата (200 мг, 0,69 ммоль) в THF (4 мл) охлаждали в бане с водой и льдом перед добавлением по каплям 1M THF раствора LiAlH_4 (3,2 мл, 3,2 ммоль). Смесь нагревали до

комнатной температуры в течение 1,5 ч, затем охлаждали в бане с водой и льдом. Смесь декагидрата сульфата натрия и целит добавляли порциями, и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли осторожно 1-2 капли, с последующим добавлением THF (10 мл) и дополнительной смеси целита. Ее перемешивали в бане с водой и льдом в течение 60 мин, затем фильтровали, промывая избытком THF. Концентрирование в вакууме давало заявленное в заголовке соединение (167 мг, 98%) в виде коричневого масла.

$$[M+H]^+ = 204,1$$

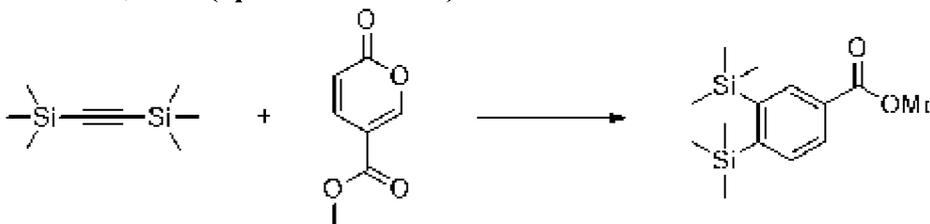
^1H ЯМР (DMSO-d₆) 1,53 (1H, дтт, J=11,8, 10,3, 7,5 Гц), 1,72-1,83 (2H, м), 2,29 (1H, ттт, J=11,5, 5,5, 3,3 Гц), 2,37 (1H, кв, J=8,6 Гц), 2,46 (1H, дт, J=10,7, 5,3 Гц), 2,66-2,76 (1H, м), 2,87-3,02 (2H, м), 3,08 (1H, дтт, J=11,1, 6,3, 2,9 Гц), 3,25 (1H, дд, J=9,8, 7,0 Гц), 4,43 (2H, д, J=5,7 Гц), 5,07 (1H, т, J=5,7 Гц), 6,98-7,08 (3H, м).

трет-бутил 7-(гидроксиметил)-1,2,4,5-тетрагидро-3H-бензо[d]азепин-3-карбоксилат



Получение трет-бутил 7-(гидроксиметил)-1,2,4,5-тетрагидро-3H-бензо[d]азепин-3-карбоксилата описано в WO2017068412.

Метил 3,4-бис(триметилсилил)бензоат

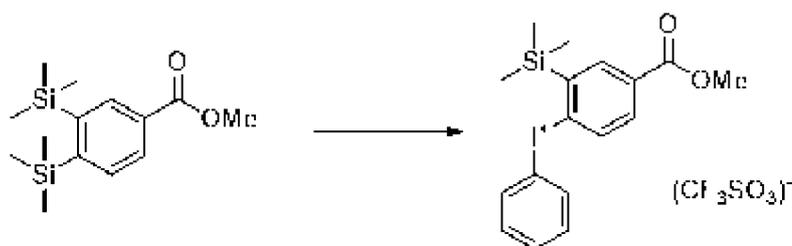


В толстостенную колбу для высокого давления добавляли метил 6-оксопиран-3-карбоксилат (1 г, 6,49 ммоль) и триметил(2-триметилсилилэтинил)силан (3320 мг, 19,5 ммоль). Сосуд герметично закрывали, и смесь грели при 200 °С в течение ночи при перемешивании. Смесь охлаждали и наносили непосредственно на силикагель и очищали колоночной хроматографией (0-30% EtOAc в гексане), получая заявленное в заголовке соединение (1,76 г) в виде бесцветного вязкого масла.

$$[M+H]^+ = 281,1$$

^1H ЯМР (DMSO-d₆) 0,37 (18H, т, J=1,7 Гц), 3,86 (3H, с), 7,80 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,90 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 8,20 (1H, д, J=1,8 Гц).

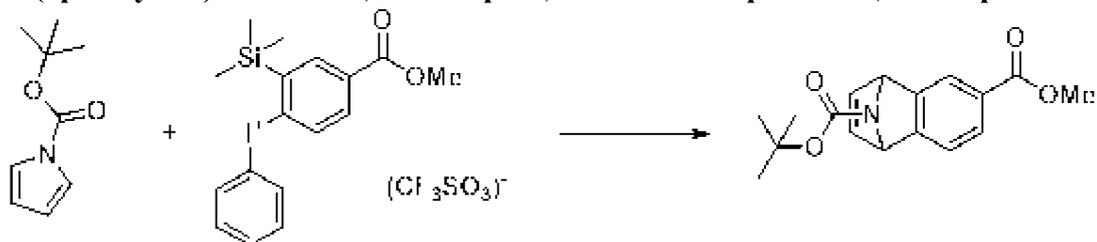
Трифлорметансульфонат (4-метоксикарбонил-2-триметилсилил-фенил)фенилйодония;



К фенил- λ^3 -йоданедиилдиацетату (2,1 г, 6,52 ммоль), растворенному в DCM (30 мл), в бане с водой и льдом добавляли трифторметансульфокислоту (1,3 мл, 12,3 ммоль) по каплям в течение 20 мин. Смесь перемешивали в течение 30 мин и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь снова охлаждали в бане с водой и льдом и добавляли раствор метил 3,4-бис(триметилсилил)бензоата (1,76 г, 6,27 ммоль) в DCM (3 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Летучие компоненты удаляли, и остаток растирали и обрабатывали ультразвуком с ТВМЕ (10 мл), получая заявленное в заголовке соединение (1,7 г, 48%) в виде белого твердого остатка.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) 0,38 (9H, с), 3,93 (3H, с), 7,54 (2H, дд, $J=8,4, 7,0$ Гц), 7,60-7,66 (1H, м), 7,91 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,93-7,98 (2H, м), 8,23 (1H, дд, $J=7,7, 1,6$ Гц), 9,08 (1H, д, $J=1,6$ Гц).

9-(трет-бутил) 6-метил-1,4-дигидро-1,4-эпиминонафталин-6,9-дикарбоксилат



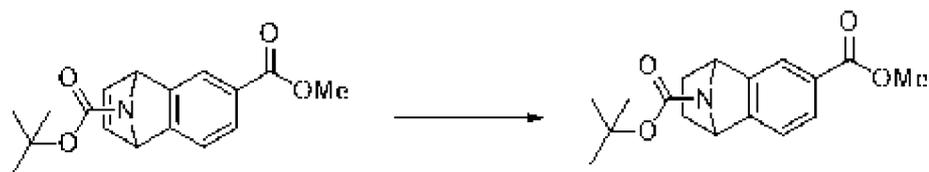
Трифторметансульфонат

(4-метоксикарбонил-2-

триметилсилилфенил)фенилйодония (1,7 г, 3,03 ммоль) растворяли в DCM (30 мл) и охлаждали в бане с водой и льдом. Раствор трет-бутил пиррол-1-карбоксилата (1,7 мл, 10,2 ммоль) в THF (4 мл) добавляли по каплям в течение 10 мин, с последующим добавлением раствора фторида тетра-н-бутиламмония (1M в THF, 4 мл, 4 ммоль). Смесь перемешивали в течение следующих 20 мин. Смесь распределяли между водой (20 мл) и DCM (20 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным DCM, и объединенные органические слои сушили над MgSO_4 . Флэш-хроматография (сухая загрузка, 0-10% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение (852 мг, 44%) в виде смеси энантиомеров.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) 1,31 (9H, с), 3,82 (3H, с), 5,55 (2H, дд, $J=11,4, 1,9$ Гц), 7,07 (2H, с), 7,46 (1H, д, $J=7,5$ Гц), 7,66 (1H, дд, $J=7,5, 1,5$ Гц), 7,83-7,89 (1H, м)

9-(трет-бутил) 6-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-эпиминонафталин-6,9-дикарбоксилат (рацемический)



9-(трет-бутил) 6-метил-1,4-дигидро-1,4-эпиминонафталин-6,9-дикарбоксилат (852 мг, 1,34 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл) перед добавлением Pd/C (120 мг, 1,13 ммоль). Колбу для гидрирования герметично закрывали и помещали в атмосферу газообразного H₂ и давление 55 фунт/кв. дюйм. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (687 мг, 79%).

$$[(M-Вос)+H]^+=204,1$$

¹H ЯМР (DMSO-d₆) 1,15-1,25 (2H, м), 1,33 (9H, с), 2,04 (2H, дд, J=9,7, 3,0 Гц), 3,84 (3H, с), 5,14 (2H, дд, J=12,2, 3,5 Гц), 7,47 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,82 (1H, дд, J=7,6, 1,5 Гц), 7,90 (1H, д, J=1,5 Гц)

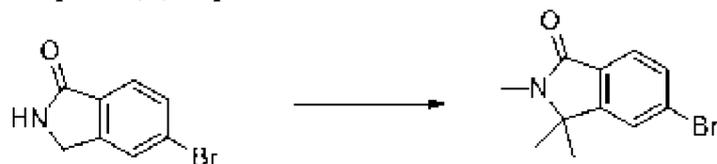
трет-бутил 6-(гидроксиметил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-эпиминонафталин-9-карбоксилат



трет-бутил 6-(гидроксиметил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-эпиминонафталин-9-карбоксилат получали из 9-(трет-бутил) 6-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-эпиминонафталин-6,9-дикарбоксилата согласно способу L2d.

$$[(M-Вос)+H]^+=176,1$$

5-Бром-2,3,3-триметил-изоиндолин-1-он



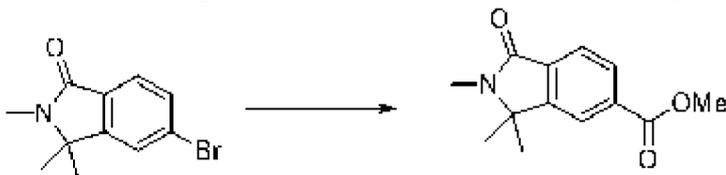
Суспензию гидроксида натрия (128 мг, 3,2 ммоль) и йодида тетрабутиламмония (250 мг, 0,68 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре и добавляли мелкодисперсную суспензию 5-бромизоиндолин-1-она (675 мг, 3,18 ммоль) в смеси THF (20 мл) и DMF (4 мл). Смесь оставляли при комнатной температуре в течение 15 мин, добавляли йодметан (0,198 мл, 3,18 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Добавляли порциями гидрид натрия (637 мг, 15,9 ммоль), и смесь перемешивали в течение 25 мин. Добавляли по каплям йодметан (1,19 мл, 19,1 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин, грели при кипячении с обратным холодильником в течение 30 мин и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь охлаждали в бане со льдом и аккуратно гасили насыщенным NH₄Cl (водн) (40 мл). Смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над

MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали изогексанами и декантировали (x 3) Флэш-хроматография (0-60% EtOAc/изогексаны) давала заявленное в заголовке соединение (224 мг, 27%).

$$[M+H]^+=254,0/256,0$$

¹H ЯМР (DMSO-d₆) 1,43 (6H, с), 2,90 (3H, с), 7,58 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,65 (1H, дд, J=8,0, 1,7 Гц), 8,03 (1H, д, J=1,7 Гц)

Метил 2,3,3-триметил-1-оксоизоиндолин-5-карбоксилат

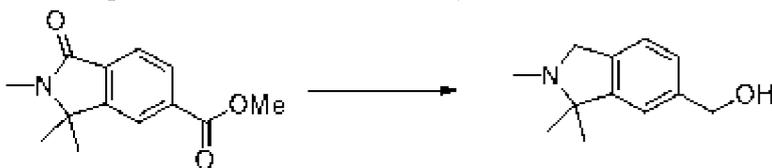


Метил 2,3,3-триметил-1-оксоизоиндолин-5-карбоксилат получали из 5-бром-2,3,3-триметилизоиндолин-1-она согласно способу L1d.

$$[M+H]^+=234,2$$

¹H ЯМР (DMSO-d₆) 1,47 (6H, с), 2,95 (3H, с), 3,90 (3H, с), 7,78 (1H, дд, J=7,9, 0,7 Гц), 8,05 (1H, дд, J=7,9, 1,4 Гц), 8,27 (1H, дд, J=1,5, 0,7 Гц).

(2,3,3-Триметилизоиндолин-5-ил)метанол

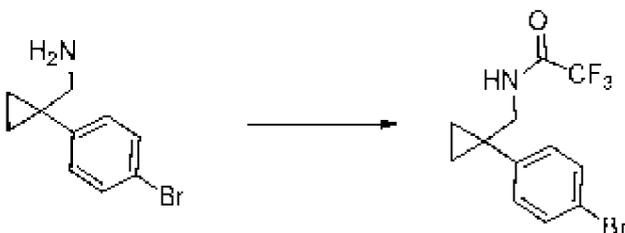


Раствор метил 2,3,3-триметил-1-оксо-изоиндолин-5-карбоксилата (161 мг, 0,69 ммоль) в THF (4 мл) охлаждали в бане со льдом. Добавляли по каплям 1M THF раствор LiAlH₄ (3,2 мл, 3,2 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры в течение 1,5 ч и охлаждали в бане со льдом. Добавляли порциями смесь декагидрата сульфата натрия и целит, и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли осторожно 1-2 капли воды, и смесь разбавляли THF (10 мл) и перемешивали в течение 60 мин. Смесь фильтровали, промывая избытком THF, и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (1-12% MeOH (1% NH₃)/DCM) давала заявленное в заголовке соединение (72 мг, 53%) в виде бледно-розового масла.

$$[M+H]^+=192,2$$

¹H ЯМР (DMSO-d₆) 1,17 (6H, с), 2,35 (3H, с), 3,79 (2H, с), 4,47 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,11 (1H, т, J= 5,7 Гц), 7,07-7,16 (3H, м)

N-[[1-(4-Бромфенил)циклопропил]метил]-2,2,2-трифтор-ацетамид

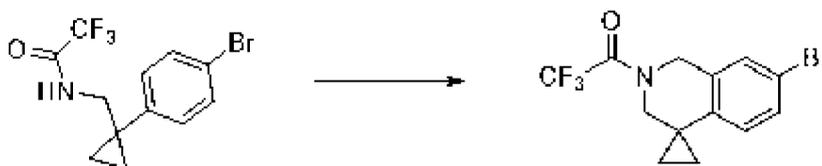


К перемешиваемому раствору [1-(4-бромфенил)циклопропил]метанамина (1,07 г, 4,73 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли TEA (0,79 мл, 5,68 ммоль). Смесь охлаждали в бане с водой и льдом и обрабатывали по каплям ангидридом трифторуксусной кислоты (0,80 мл, 5,68 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч затем оставляли при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 48 ч. Смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали насыщенным NaHCO_3 (водн), насыщенным NH_4Cl (водн) и соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (1,35 г, 88%) в виде белого твердого остатка.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=320,2/322,0$$

^1H ЯМР (DMSO-d_6) 0,72-0,82 (2H, м), 0,89-0,98 (2H, м), 3,40 (2H, д, $J=5,6$ Гц), 7,22 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,46 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 9,44 (1H, т, $J=5,1$ Гц)

1-(7-Бромспиро[1,3-дигидроизохинолин-4,1'-циклопропан]-2-ил)-2,2,2-трифторэтанон

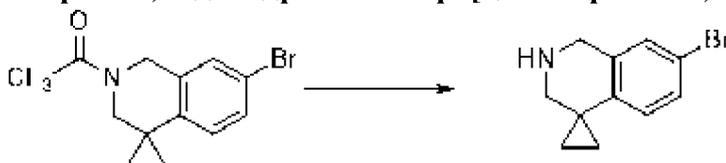


Параформальдегид (220 мг, 7,33 ммоль) добавляли к раствору N-[[1-(4-бромфенил)циклопропил]метил]-2,2,2-трифторацетамида (1,34 г, 4,16 ммоль) в уксусной кислоте (9 мл). Добавляли по каплям серную кислоту (5,2 мл, 97,6 ммоль), и смесь нагревали при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 ч и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь приливали к смеси EtOAc (50 мл) и воды (40 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-30% EtOAc/изогексаны) давала заявленное в заголовке соединение (436 мг, 31%) в виде прозрачного масла, которое кристаллизовалось при стоянии.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=334,0/336,0$$

^1H ЯМР (DMSO-d_6) 0,99-1,09 (4H, м), 3,67 (2H, д, $J=12,4$ Гц), 4,89 (2H, д, $J=13,9$ Гц), 6,83 (1H, дд, $J=8,5, 2,5$ Гц), 7,38 (1H, дд, $J=8,3, 5,8, 2,2$ Гц), 7,49-7,60 (1H, м)

7'-Бром-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]



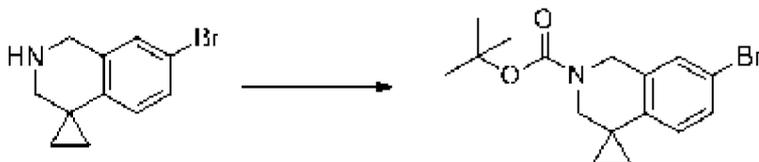
Суспензию 1-(7-бромспиро[1,3-дигидроизохинолин-4,1'-циклопропан]-2-ил)-2,2,2-трифторэтанона (432 мг, 1,29 ммоль) и Na_2CO_3 (165 мг, 1,56 ммоль) в смеси MeOH (2 мл) и воды (1 мл) нагревали при $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 6 ч. Нагревание прекращали и смесь оставляли при комнатной температуре в течение ночи. MeOH удаляли в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и

концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (271 мг, 87%) в виде прозрачного масла, которое затвердевало при стоянии.

$$[M+H]^+ = 238,0/240,0$$

^1H ЯМР (DMSO-d6) 0,79-0,83 (2H, м), 0,87-0,92 (2H, м), 2,63 (1H, с), 2,72 (2H, с), 3,91 (2H, с), 6,67 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=2,2$ Гц), 7,22 (1H, дд, $J=8,4, 2,2$ Гц)

трет-бутил 7'-бром-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-2'(3'Н)-карбоксилат

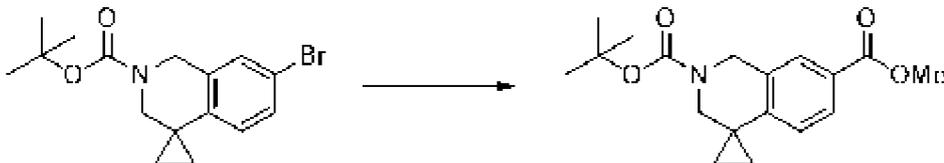


трет-бутил 7'-бром-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-2'(3'Н)-карбоксилат получали из 7'-бром-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолина] согласно способу L1e.

$$[(M-\text{Boc})+H]^+ = 238,0/240,0$$

^1H ЯМР (DMSO-d6) 0,95 (4H, дд, $J=6,6, 2,0$ Гц), 1,41 (9H, с), 3,39 (2H, с), 4,61 (2H, с), 6,77 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,30 (1H, дд, $J=8,4, 2,2$ Гц), 7,39 (1H, д, $J=2,2$ Гц).

2'-(трет-бутил) 7'-метил 1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-2',7'(3'Н)-дикарбоксилат

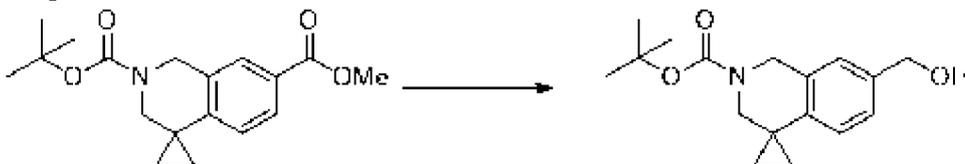


2'-(трет-бутил) 7'-метил 1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-2',7'(3'Н)-дикарбоксилат получали из трет-бутил 7'-бром-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-2'(3'Н)-карбоксилата согласно способу L1d.

$$[(M-\text{Boc})+H]^+ = 218,2$$

^1H ЯМР (DMSO-d6) 0,96-1,09 (4H, м), 1,41 (9H, с), 3,43 (2H, с), 3,83 (3H, с), 4,68 (2H, с), 6,95 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,71 (1H, дд, $J=8,2, 1,9$ Гц), 7,74 (1H, д, $J=1,7$ Гц).

трет-бутил 7'-(гидроксиметил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-2'(3'Н)-карбоксилат



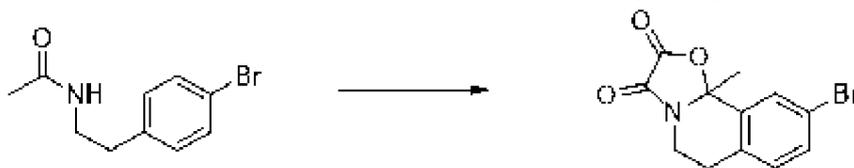
трет-бутил 7'-(гидроксиметил)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-2'(3'Н)-карбоксилат получали из 2'-(трет-бутил) 7'-метил 1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-2',7'(3'Н)-дикарбоксилата согласно способу L2d.

$$[(M-t\text{Bu-OH})+H]^+ = 216,1$$

^1H ЯМР (DMSO-d6) 0,86-0,98 (4H, м), 1,41 (9H, с), 3,39 (2H, с), 4,42 (2H, д, $J=5,7$

Гц), 4,59 (2H, с), 5,09 (1H, т, J=5,7 Гц), 6,76 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,01-7,12 (2H, м)

гас-9-Бром-10b-метил-5,6-дигидрооксазоло[2,3-a]изохинолин-2,3-дион

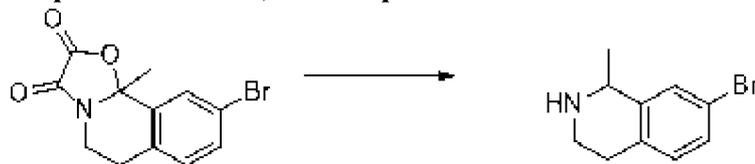


В 100 мл колбу добавляли N-[2-(4-бромфенил)этил]ацетамид (1,25 г, 5,16 ммоль) и DCM (20 мл) и охлаждали в бане с водой и льдом. Добавляли по каплям раствор оксалилхлорида (2,0 М в DCM, 2,81 мл, 5,62 ммоль), и смесь нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Смесь кратковременно продували N₂ перед добавлением (одной опрцией) хлорида железа (III) (1 г, 6,17 ммоль). Это вызывало выделение газа и небольшую экзотермическую реакцию, которую контролировали, применяя баню с водой и льдом в течение 5 мин. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч, затем добавляли воду (20 мл) при интенсивном перемешивании. Через 5 мин слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (1,39 г, 86%) в виде бесцветного твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 296,0/298,0$$

¹H ЯМР (DMSO-d₆) 1,98 (3H, с), 2,87 (1H, ддд, J=17,0, 5,5, 1,9 Гц), 2,98 (1H, ддд, J=17,6, 10,9, 6,9 Гц), 3,66 (1H, ддд, J=13,6, 11,0, 5,4 Гц), 4,28 (1H, ддд, J=13,6, 6,9, 2,0 Гц), 7,21 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,55 (1H, дд, J=8,3, 2,1 Гц), 7,75 (1H, д, J=2,1 Гц)

7-Бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин

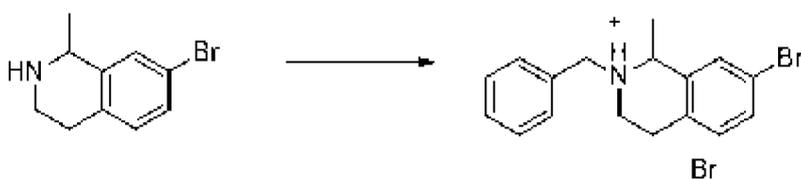


Суспензию гас-9-бром-10b-метил-5,6-дигидрооксазоло[2,3-a]изохинолин-2,3-диона (1,39 г, 3,76 ммоль) в смеси EtOH (30 мл) и H₂SO₄ (1 мл) нагревали при 65 °С в течение 2 дней. Смесь охлаждали в бане с водой и льдом перед добавлением 30% водного NH₃ для подщелачивания до pH (~8-9). Растворители удаляли в вакууме, и остаток разбавляли водой и 2N NaOH (водн) до pH 10-12, экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-100% EtOAc/изогексаны) давала заявленное в заголовке соединение (835 мг, 78%) в виде бледно-желтого полутвердого остатка.

$$[M+H]^+ = 224,0/226,1$$

¹H ЯМР (DMSO-d₆) 2,30 (3H, с), 2,57-2,62 (2H, м), 3,52 (2H, ддд, J=9,1, 5,8, 1,7 Гц), 7,22 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,58 (1H, дд, J=8,0, 2,1 Гц), 7,70 (1H, д, J=2,1 Гц)

Бромид 2-Бензил-7-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-ия

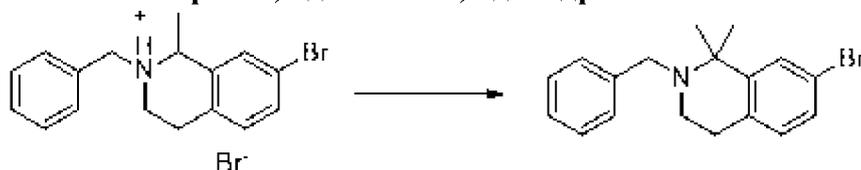


Суспензию 7-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолина (0,835 г, 3,35 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) обрабатывали бромметилбензолом (0,57 мл, 4,7 ммоль), и смесь нагревали при 70 °С в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией (0-7% MeOH/DCM), получая заявленное в заголовке соединение (722 мг, 54%) в виде бледно-желтого твердого остатка.

$$[M]^+ = 314,2/316,2$$

^1H ЯМР (DMSO- d_6) 3,01 (3H, с), 3,07 (2H, т, $J=7,5$ Гц), 3,96 (2H, т, $J=7,8$ Гц), 5,40 (2H, с), 7,40-7,53 (6H, м), 7,98 (1H, дд, $J=8,1, 2,0$ Гц), 8,35 (1H, д, $J=2,0$ Гц)

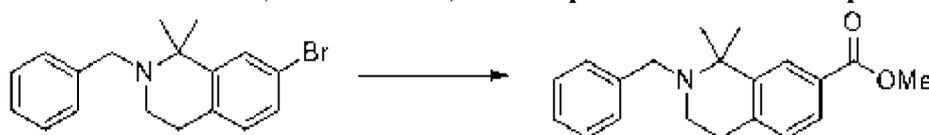
2-Бензил-7-бром-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин



Суспензию бромиды 2-бензил-7-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-ия (834 мг, 2,11 ммоль) в THF (7 мл) обрабатывали по каплям 3M раствором метилмагнийбромида в Et₂O (21 мл, 63 ммоль). Смесь грели при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 ч и оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили аккуратно насыщенным NH₄Cl (водн) (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-60% TBME/изогексаны) давала заявленное в заголовке соединение (448 мг, 58%) в виде бледно-желтого масла, которое кристаллизовалось при стоянии.

$$[M+H]^+ = 330,1/332,1$$

Метил 2-бензил-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-7-карбоксилат

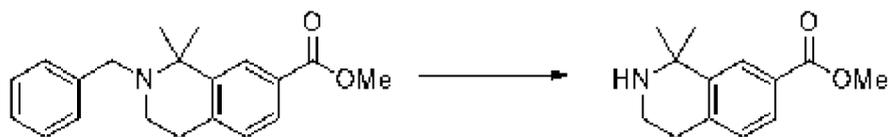


Метил 2-бензил-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-7-карбоксилат получали из 2-бензил-7-бром-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолина согласно способу L1d.

$$[M+H]^+ = 310,3$$

^1H ЯМР (DMSO- d_6) 1,47 (6H, с), 2,63 (2H, т, $J=5,6$ Гц), 2,71 (2H, т, $J=5,6$ Гц), 3,70 (2H, с), 3,85 (3H, с), 7,18 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,23 (1H, т, $J=7,3$ Гц), 7,32 (2H, т, $J=7,6$ Гц), 7,35-7,42 (2H, м), 7,69 (1H, дд, $J=7,9, 1,7$ Гц), 7,94 (1H, д, $J=1,7$ Гц)

Метил 1,1-диметил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-7-карбоксилат



Раствор метил 2-бензил-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-7-карбоксилата (315 мг, 0,94 ммоль) в MeOH (30 мл) обрабатывали 10% палладием на угле (92 мг, 0,09 ммоль), и помещали в герметичную колбу для гидрирования. Сосуд продували газообразным N₂, затем помещали в атмосферу газообразного H₂ при давлении 3 бар при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (194 мг, 0,86 ммоль, 92%).

$$[M+H]^+=220,2$$

¹H ЯМР (DMSO-d₆) 1,36 (6H, c), 2,31 (1H, c), 2,73 (2H, т, J=5,8 Гц), 2,95 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,83 (3H, c), 7,18 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,65 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,81 (1H, д, J=1,8 Гц)

2-(трет-бутил) 7-метил 1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2,7(1H)-дикарбоксилат



2-(трет-бутил) 7-метил 1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2,7(1H)-дикарбоксилат получали из метил 1,1-диметил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-7-карбоксилата согласно способу L1e.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) 1,46 (9H, c), 1,72 (6H, c), 2,80-2,85 (2H, м), 3,53-3,62 (2H, м), 3,85 (3H, c), 7,27 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,72 (1H, дд, J=7,9, 1,7 Гц), 7,93 (1H, д, J=1,7 Гц)

трет-бутил 7-(гидроксиметил)-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2-карбоксилат

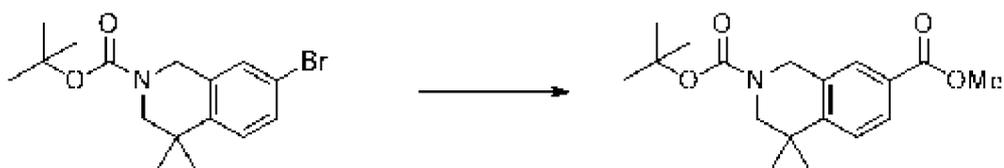


трет-бутил 7-(гидроксиметил)-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2-карбоксилат получали из 2-(трет-бутил) 7-метил 1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2,7(1H)-дикарбоксилата согласно способу L2d.

$$[(M-tBu-OH)+H]^+=218,1$$

¹H ЯМР (DMSO-d₆) 1,45 (9H, c), 1,69 (6H, c), 2,71 (2H, т, J=5,4 Гц) 3,50-3,60 (2H, м), 4,46 (2H, д, J=5,7 Гц), 5,11 (1H, т, J=5,8 Гц), 7,00-7,09 (2H, м), 7,30 (1H, д, J=1,6 Гц)

2-(трет-бутил) 7-метил 4,4-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2,7(1H)-дикарбоксилат

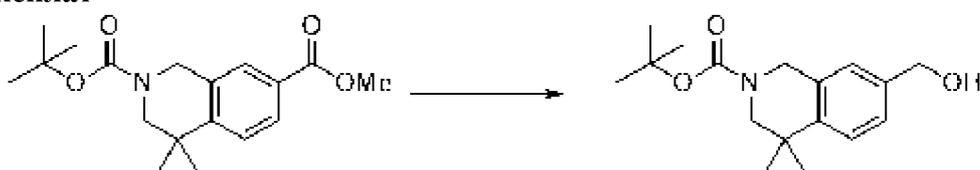


2-(трет-бутил) 7-метил 4,4-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2,7(1H)-дикарбоксилат получали из трет-бутил 7-бром-4,4-диметил-1,3-дигидроизохинолин-2-карбоксилата (описанного в WO2000024717) согласно способу L1d.

$$[(M-tBu)+H]^+ = 264,3$$

1H ЯМР (DMSO-d₆) 1,22 (6H, c), 1,43 (9H, c), 3,39 (2H, c), 3,83 (3H, c), 4,62 (2H, c), 7,54 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,73 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,77 (1H, дд, J=8,2, 1,9 Гц).

трет-бутил 7-(гидроксиметил)-4,4-диметил-1,3-дигидроизохинолин-2-карбоксилат

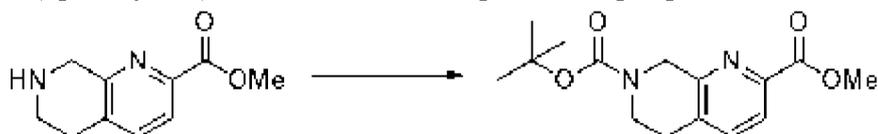


трет-бутил 7-(гидроксиметил)-4,4-диметил-1,3-дигидроизохинолин-2-карбоксилат получали из 2-(трет-бутил) 7-метил 4,4-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2,7(1H)-дикарбоксилата согласно способу L2d.

$$[(M-tBu)+H]^+ = 236,2$$

1H ЯМР (DMSO-d₆) 1,19 (6H, c), 1,42 (9H, c), 3,35 (2H, c), 4,42 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,53 (2H, c), 5,08 (1H, т, J=5,7 Гц), 7,03 (1H, c), 7,09-7,16 (1H, м), 7,28-7,36 (1H, м).

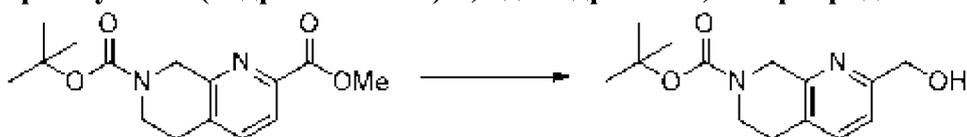
7-(трет-бутил) 2-метил 5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-2,7(6H)-дикарбоксилат



7-(трет-бутил) 2-метил 5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-2,7(6H)-дикарбоксилат получали из дигидрохлорида метил 5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-карбоксилата согласно способу L1e.

$$[M+H]^+ = 293,1$$

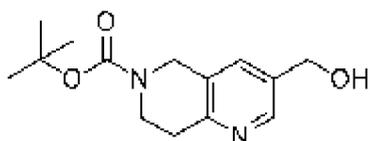
трет-бутил 2-(гидроксиметил)-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-7-карбоксилат



трет-бутил 2-(гидроксиметил)-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-7-карбоксилат получали из 7-(трет-бутил) 2-метил 5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-2,7(6H)-дикарбоксилата согласно способу L2d.

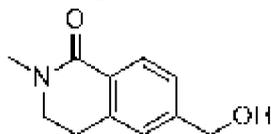
$$[M+H]^+ = 265,1$$

трет-бутил 3-(гидроксиметил)-7,8-дигидро-5H-1,6-нафтиридин-6-карбоксилат



Получение 6-(трет-бутил) 3-метил 7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-3,6(5H)-дикарбоксилата описано в WO2012027564.

6-(Гидроксиметил)-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он

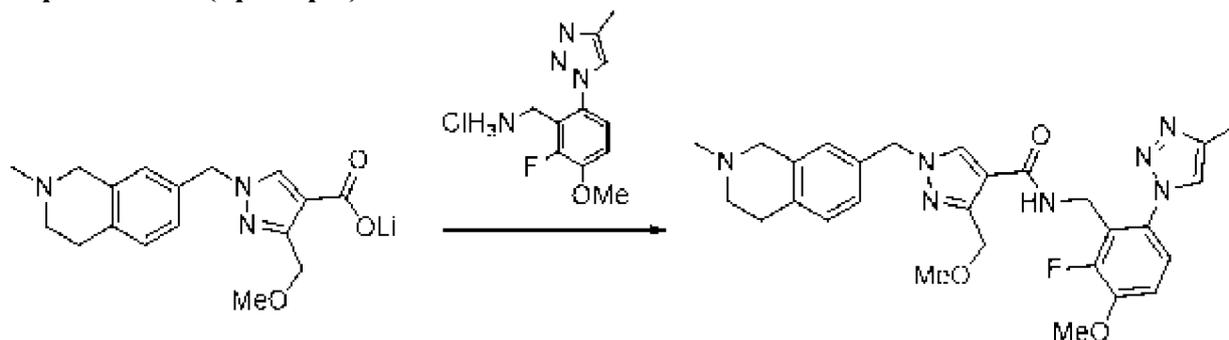


Получение 6-(гидроксиметил)-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она описано в WO2012122340.

Конкретные примеры настоящего изобретения

Общий способ А

N-{{2-Фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид (пример 2)



DIPEA (0,2 мл, 1,2 ммоль) добавляли к смеси 3-(метоксиметил)-1-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилата лития (70 мг, 0,22 ммоль), гидрохлорида (2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)метанамина (65 мг, 0,24 ммоль) и HATU (95 мг, 0,25 ммоль) в DCM (2 мл) и NMP (0,4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме, и флэш-хроматография (0-10% MeOH (1% NH₃)/DCM) давала заявленное в заголовке соединение (87 мг, 74%). Два второстепенных компонента идентифицировали как примеры 73 и 162.

Заявленное в заголовке соединение:

$$[M+H]^+=534,2$$

¹H ЯМР (d₆ DMSO) 2,30 (3H, д, J=0,8 Гц), 2,32 (3H, с), 2,56 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,78 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, с), 3,44 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,26 (2H, д, J=5,2 Гц), 4,44 (2H, с), 5,20 (2H, с), 6,94 (1H, с), 6,97-7,03 (1H, м), 7,08 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,25-7,35 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,0 Гц), 8,12 (1H, с), 8,15 (1H, д, J=1,0 Гц)

N-{{2-Фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-

карбоксамид (пример 73)

$$[M+H]^+ = 548,2$$

¹H ЯМР (хлороформ-d) 2,43 (3H, д, J=0,8 Гц), 2,98 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,14 (3H, с), 3,37 (3H, д, J=1,8 Гц), 3,55 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,93 (3H, с), 4,38 (2H, дд, J=5,7, 1,5 Гц), 4,56 (2H, д, J=3,5 Гц), 5,23 (2H, с), 6,98 (1H, т, J=8,7 Гц), 7,10-7,16 (2H, м), 7,18-7,23 (1H, м), 7,80 (1H, с), 7,93 (1H, д, J=1,0 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,34 (1H, т, J=6,0 Гц)

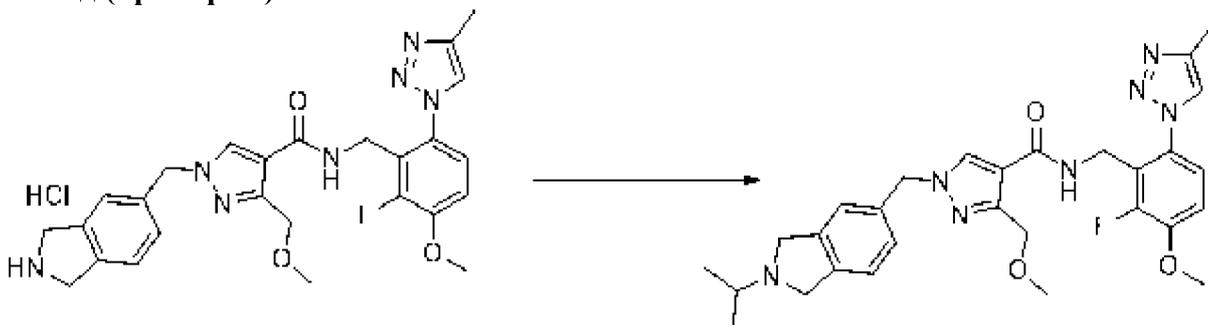
N-{{2-Фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(1-гидрокси-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид (пример 162)

$$[M+H]^+ = 550,2$$

¹H ЯМР (хлороформ-d) 2,43 (3H, д, J=0,8 Гц), 2,99 (1H, дд, J=17,4, 6,2 Гц), 3,35 (3H, с), 3,36 (3H, с), 3,46-3,56 (1H, м), 3,61 (1H, дт, J=11,7, 6,1 Гц), 3,64-3,75 (1H, м), 3,93 (3H, с), 4,36-4,41 (2H, м), 4,44-4,57 (2H, м), 4,55 (2H, с), 5,17 (2H, с), 6,90 (1H, с), 6,99 (1H, т, J=8,7 Гц), 7,13 (2H, дд, J=8,8, 1,7 Гц), 7,21 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,84 (2H, д, J=13,6 Гц), 8,27-8,34 (1H, м)

Общий способ В

N-{{2-Фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид (пример 55)



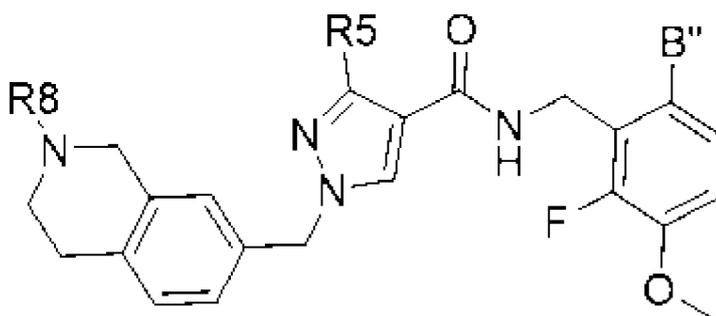
К раствору гидрохлорида N-(2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)-1-(изоиндолин-5-илметил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (350 мг, 0,65 ммоль) в DCM (21 мл) добавляли ацетон (12 мл, 160 ммоль) и ТЕА (180 мкл, 1,29 ммоль). Через 30 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (342 мг, 1,61 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 60 мин. Смесь разбавляли MeOH (150 мл) и добавляли SCX смолу (достаточное количество для абсорбирования продукта). Смолу собирали фильтрованием и промывали MeOH. Продукт затем высвобождали элюированием 1% NH₃ в MeOH и метанольный раствор аммиака концентрировали в вакууме. Повторяющаяся флэш-хроматография (10% MeOH в EtOAc), затем 0-10% (1% NH₃ в MeOH) в DCM давала масло, которое растирали с Et₂O и сушили, получая заявленное в заголовке соединение (84 мг, 23% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 548,4$$

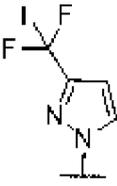
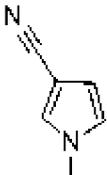
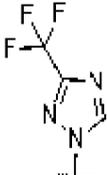
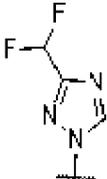
¹H ЯМР (d6 DMSO) 1,08 (6H, д, J=6,3 Гц), 2,29 (3H, с), 2,67 (1H), 3,16 (3H, с), 3,82

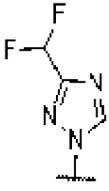
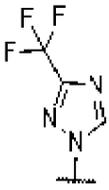
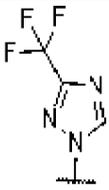
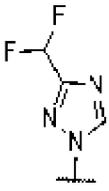
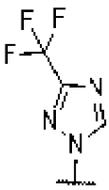
(4H, c), 3,92 (3H, c), 4,25 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,43 (2H, c), 5,24 (2H, c), 7,05-7,13 (2H, м), 7,17-7,22 (1H, м), 7,25-7,33 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,10-8,16 (2H, м).

Таблица 1



Номер примера	R8	R5	B''	MW свободного основания	[M+H] ⁺
1	Me	CH ₂ OMe		569,6	570,2
2	Me	CH ₂ OMe		533,6	534,2
3	Me	H		489,5	490,2
4	Me	CH ₂ OMe		533,6	534,0
5	Me	CH ₂ OMe		533,6	
6	Me	CH ₂ OMe		547,6	547,9
7	Me	CH ₂ OMe		519,6	520,0

Номер примера	R8	R5	B''	MW свободного основания	[M+H] ⁺
8	Me	CH ₂ OMe		586,6	586,9
9	Me	CH ₂ OMe		558,6	559,0
10	Me	CH ₂ OMe		542,6	
11	Me	CH ₂ OMe		543,6	543,9
12	Me	CH ₂ OMe		533,6	533,9
13	Me	CH ₂ OMe		587,6	587,9
14		CH ₂ OMe		559,6	560,5
15	Me	CH ₂ OMe		569,6	570,5
16	Et	CH ₂ OMe		547,6	548,4

Номер примера	R8	R5	B''	MW свободного основания	[M+H] ⁺
17	iPr	CH ₂ OMe		561,7	562,5
18		CH ₂ OMe		573,7	574,5
19		CH ₂ OMe		595,6	596,5
20		CH ₂ OMe		613,6	614,4
21		CH ₂ OMe		569,6	570,5
22	iPr	CH ₂ OMe		615,6	616,2
23	iPr	CH ₂ OMe		597,6	598,2
24	iPr	CH ₂ OMe		571,7	572,2
25	Et	CH ₂ OMe		601,6	602,4

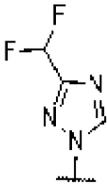
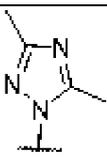
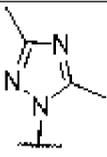
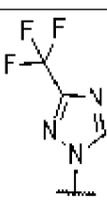
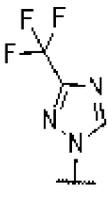
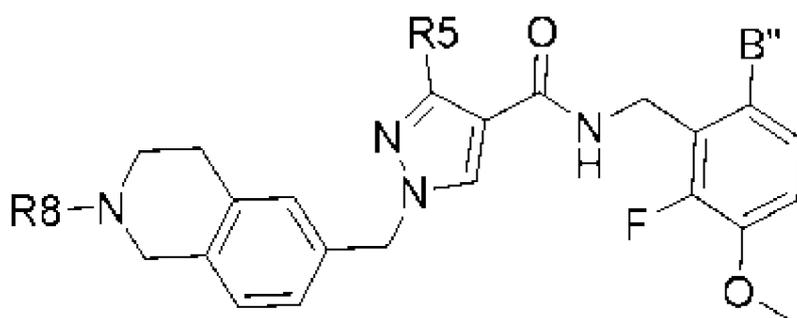
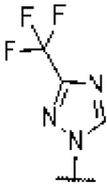
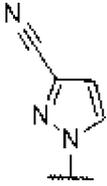
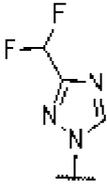
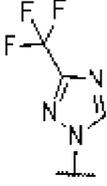
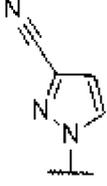
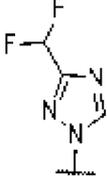
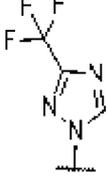
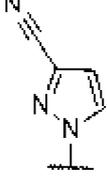
Номер примера	R8	R5	B''	MW свободного основания	[M+H] ⁺
26	Et	CH ₂ OMe		583,6	584,5
27	Et	CH ₂ OMe		557,6	558,5
28	iPr	CH ₂ OMe		575,7	576,5
29	Me	CH ₂ OMe		547,6	548,4
30	iPr	CH ₂ OMe		571,6	572,4
31	Me	H		543,5	544,3
32	iPr	H		571,6	572,4
33	Me	CHF ₂		539,6	540,2

Таблица 2



Номер примера	R8	R5	B''	MW свободного основания	[M+H] +
34	Me	CH ₂ O Me		569,6	570,2
35		CH ₂ O Me		559,6	560,6
36	Me	CH ₂ O Me		533,6	534,5
37	iPr	CH ₂ O Me		561,7	562,5
38	Et	CH ₂ O Me		547,6	548,0
39		CH ₂ O Me		575,7	
40		CH ₂ O Me		573,7	574,4
41	Me	CH ₂ O Me		569,6	570,3

Номер примера	R8	R5	B''	MW свободного основания	[M+H] +
42	Me	CH ₂ O Me		587,6	588,3
43	Me	CH ₂ O Me		543,6	544,3
44	iPr	CH ₂ O Me		597,6	598,3
45	iPr	CH ₂ O Me		615,6	616,3
46	iPr	CH ₂ O Me		571,6	572,4
47		CH ₂ O Me		595,6	596,4
48		CH ₂ O Me		613,6	614,4
49		CH ₂ O Me		569,6	570,4

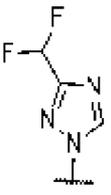
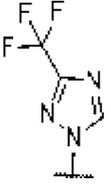
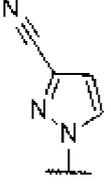
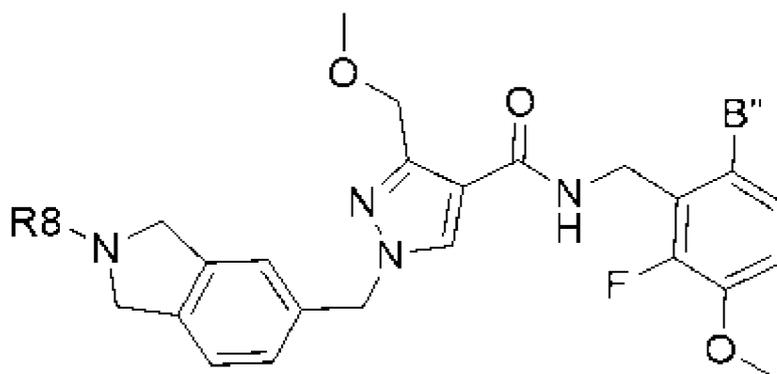
Номер примера	R8	R5	B''	MW свободного основания	[M+H] ⁺
50	Et	CH ₂ O Me		583,6	584,4
51	Et	CH ₂ O Me		601,6	602,4
52	Et	CH ₂ O Me		557,6	558,4

Таблица 3



Номер примера	R8	B''	MW свободного основания	[M+H] ⁺
53	H		505,5	506,2
54	Me		519,6	520,2
55	iPr		547,6	548,2

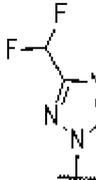
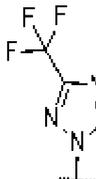
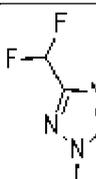
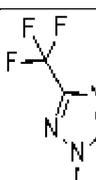
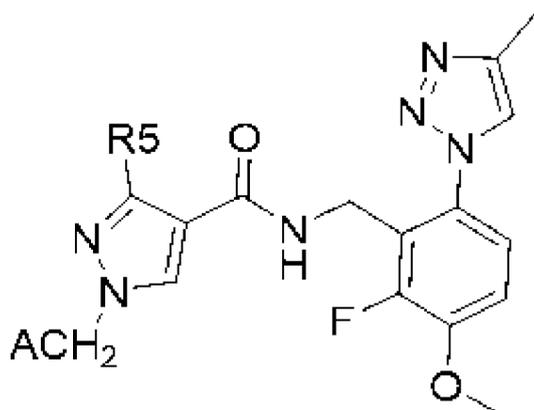
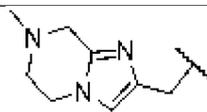
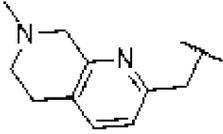
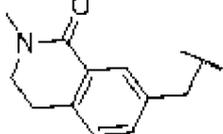
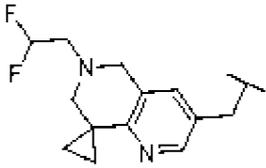
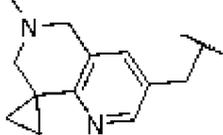
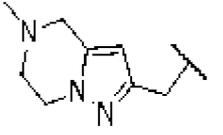
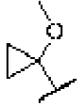
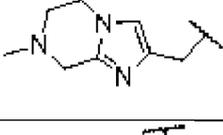
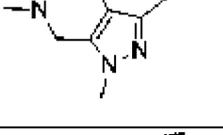
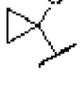
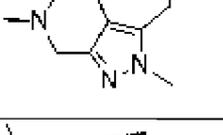
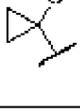
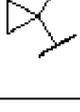
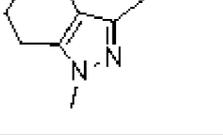
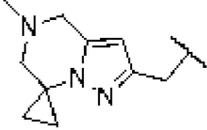
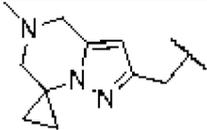
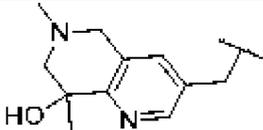
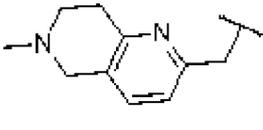
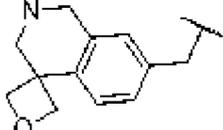
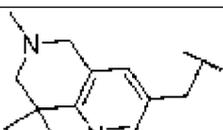
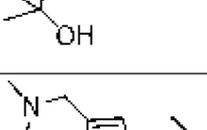
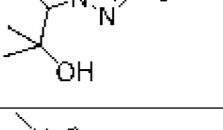
Номер примера	R8	B''	MW свободного основания	[M+H] ⁺
56	Et		533,6	534,4
57	Me		555,6	556,4
58	Me		573,5	574,3
59	iPr		583,6	584,2
60	iPr		601,6	602,2

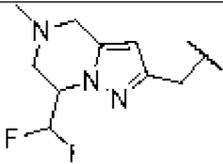
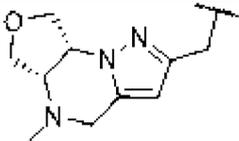
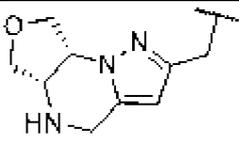
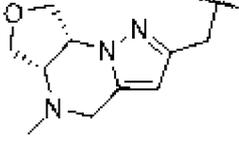
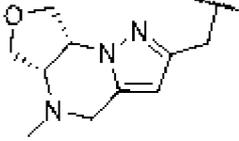
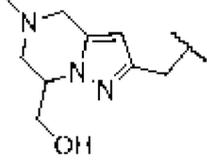
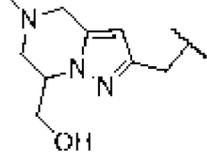
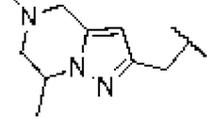
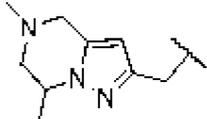
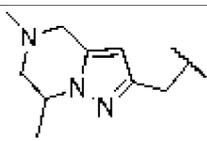
Таблица 4



Номер примера	ACH ₂	R5	MW свободного основания	[M+H] ⁺
61		CF ₃	547,5	548,4

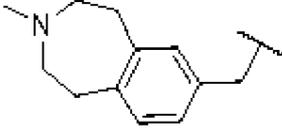
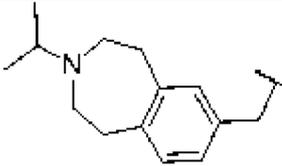
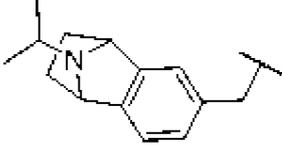
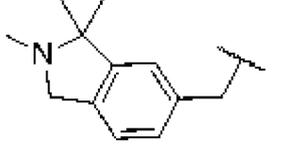
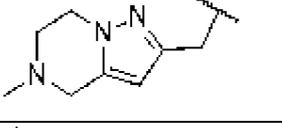
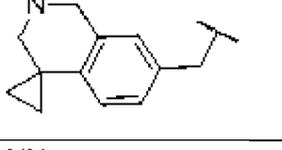
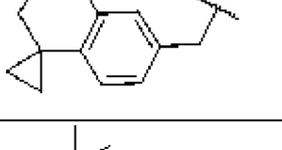
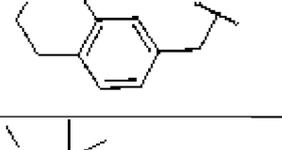
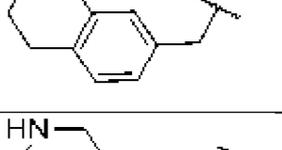
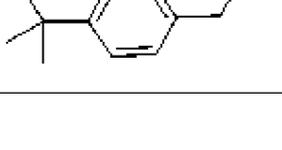
Номер примера	ACh ₂	R5	MW свободного основания	[M+H] ⁺
72		CHF ₂	540,5	
73		CH ₂ OMe	547,6	548,2
74		CH ₂ OH	596,6	
75		CH ₂ OMe	560,6	
76			549,6	
77			549,6	
78			563,6	
79			563,6	
80			563,6	
81			563,6	

Номер примера	A _{CH} ₂	R ₅	MW свободного основания	[M+H] ⁺
82		CHF ₂	555,6	556,6
83			561,6	
84		CH ₂ OMe	551,6	
85		CH ₂ OMe	564,6	
86		CHF ₂	540,5	
87		CH ₂ OMe	575,6	
88		CH ₂ OMe	576,6	
89		CH ₂ OMe	581,6	
90		CHF ₂	587,6	
91		CH ₂ OMe	573,6	

Номер примера	ACh ₂	R5	MW свободного основания	[M+H] ⁺
92			585,6	
93		CHF ₂	571,6	
94		CHF ₂	557,5	
95		CH ₂ OMe	565,6	
96			577,6	
97		CHF ₂	559,5	
98			579,6	
99		CHF ₂	543,5	
100		CH ₂ OMe	537,6	
101			549,6	

Номер примера	A _{CH} ₂	R ₅	MW свободного основания	[M+H] ⁺
102		CH ₂ OMe	534,6	535,2
103		CH ₂ OMe	551,6	552,0
104		CH ₂ OMe	568,0	567,9
105		CH ₂ OMe	569,6	569,9
106		CH ₂ OMe	569,6	570,5
107		CH ₂ OMe	551,6	552,3
108		CH ₂ OMe	549,6	550,7
109		CH ₂ OMe	540,6	541,5
110		CH ₂ OMe	535,6	536,5
111		CH ₂ OMe	565,7	

Номер примера	ACh ₂	R ₅	MW свободного основания	[M+H] ⁺
112		CH ₂ OMe	581,7	
113		CH ₂ OMe	597,7	
114		CH ₂ OMe	551,6	552,2
115		CH ₂ OMe	584,6	585,5
116		CH ₂ OMe	551,6	552,5
117		CH ₂ OMe	562,6	563,4
118		CH ₂ OMe	551,6	552,4
119		CH ₂ OMe	536,6	537,2
120		CH ₂ OMe	559,6	560,4

Номер примера	A _{CH} ₂	R ₅	MW свободного основания	[M+H] ⁺
121		CH ₂ OMe	547,6	548,4
122		CH ₂ OMe	575,7	576,4
123		CH ₂ OMe	573,7	574,2
124		CH ₂ OMe	547,6	548,4
125		CF ₃	547,5	548,3
126		CH ₂ OMe	559,6	560,4
127		CH ₂ OMe	545,6	546,4
128		CH ₂ OMe	547,6	548,3
129		CH ₂ OMe	561,7	562,5
130		CH ₂ OMe	547,6	548,4

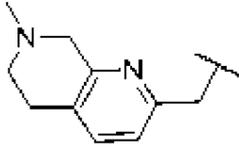
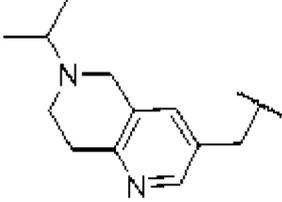
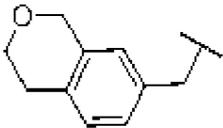
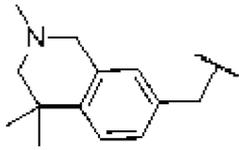
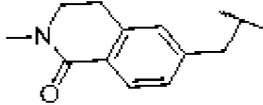
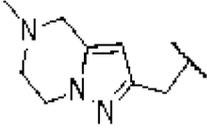
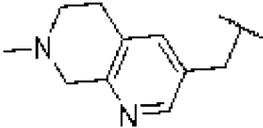
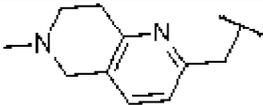
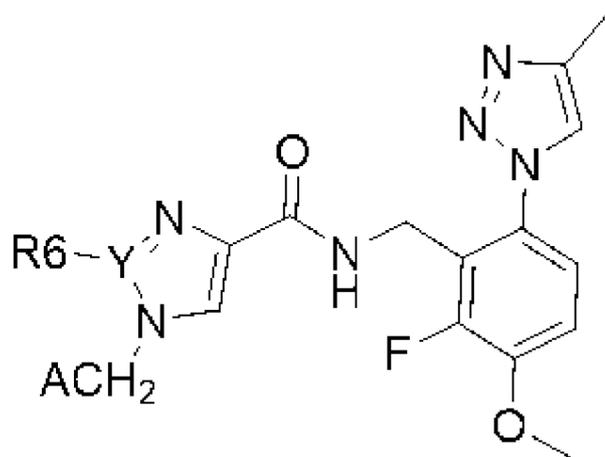
Номер примера	АСН ₂	R5	MW свободного основания	[M+H] ⁺
131		CF ₃	558,5	559,4
132		CH ₂ OMe	562,6	563,5
133		CH ₂ OMe	520,6	521,5
134		CH ₂ OMe	561,7	562,5
135		CH ₂ OMe	547,6	548,3
136		CHF ₂	529,5	530,5
137		CHF ₂	540,5	541,4
138		CF ₃	558,5	559,2

Таблица 5



номер примера	ACH ₂	Y-R6	MW основания	свободного	[M+H] +
139		CCH ₂ OH	596,6		
140		CCH ₃	530,6		
141		CCH ₂ O Me	560,6		
142		CCH ₃	519,6		
143		CCH ₂ O Me	549,6		
144		CCH ₃	521,6		
145		CCH ₂ O Me	551,6		

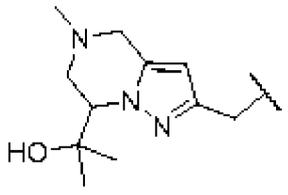
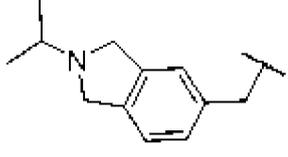
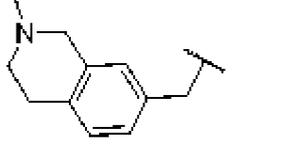
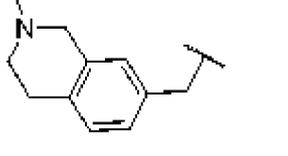
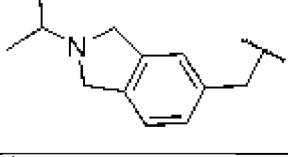
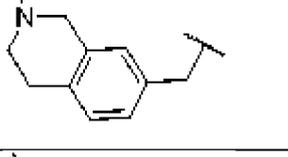
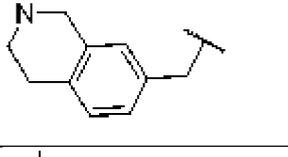
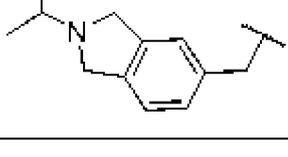
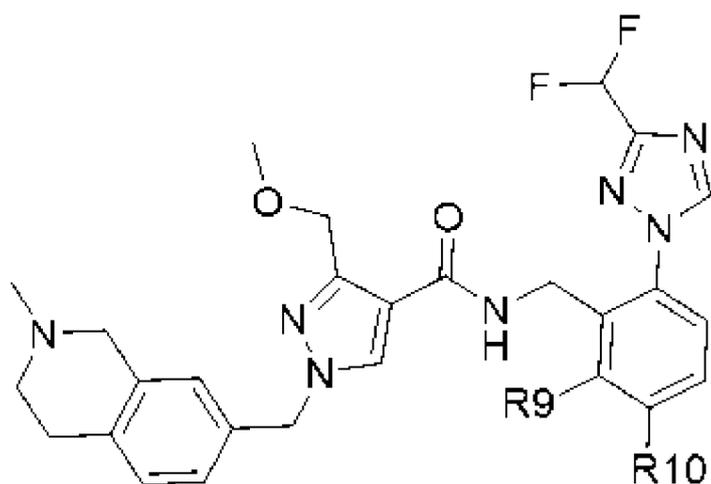
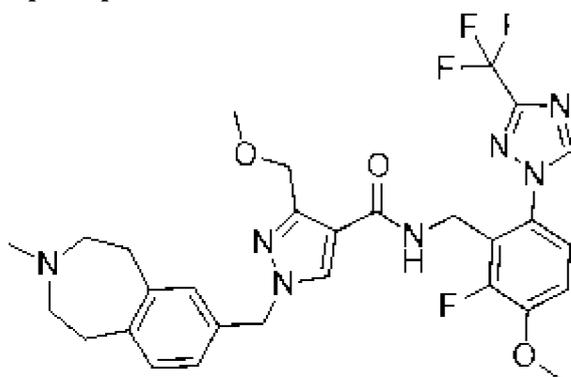
номер примера	A-CH ₂	Y-R6	MW основания	свободного	[M+H] +
146		CCH ₂ O Me	581,6		
147		CCH ₂ O Me	547,6		548,2
148		CCH ₂ O Me	533,6		534,2
149		C 	529,6		530,2
150		C 	543,6		544,3
151		CCH ₃	503,6		504,2
152		N	490,5		491,2
153		N	504,6		505,2

Таблица 6



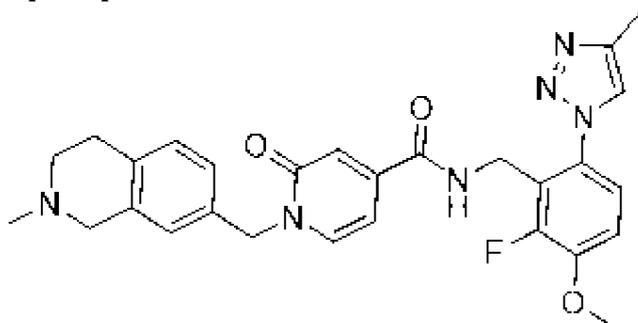
Номер примера	R9	R10	MW свободного основания	[M+H] ⁺
154	F		549,6	
155	F	Cl	574,0	574,3
156	Cl	OMe	586,0	586,3
157	F		603,6	604,4

Пример 158

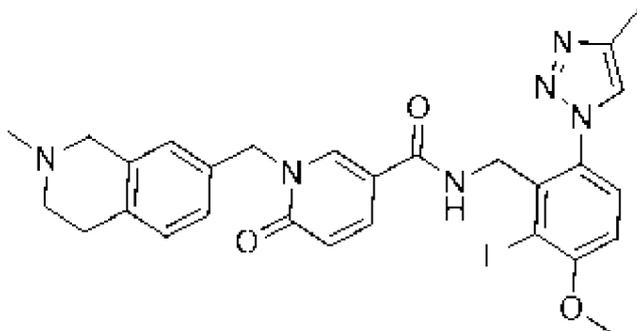


Номер примера	MW свободного основания	[M+H] ⁺
158	601,6	602,3

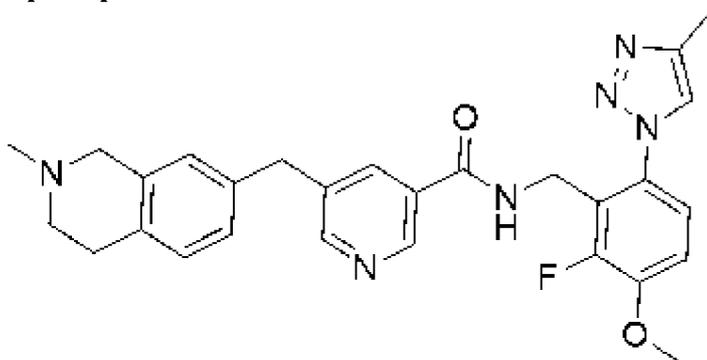
Пример 159



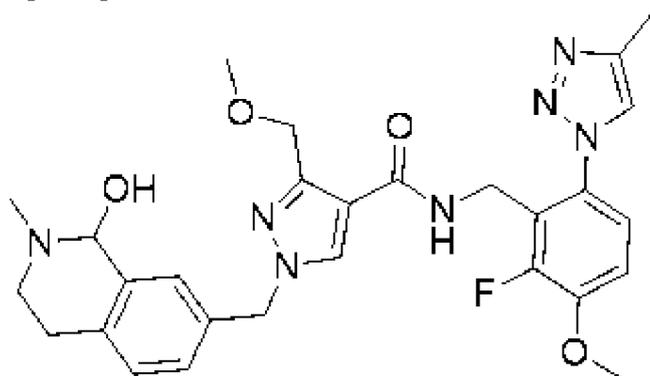
Номер примера	MW свободного основания	[M+H] ⁺
159	516,6	517,5

Пример 160

Номер примера	MW свободного основания	[M+H] ⁺
160	516,6	517,2

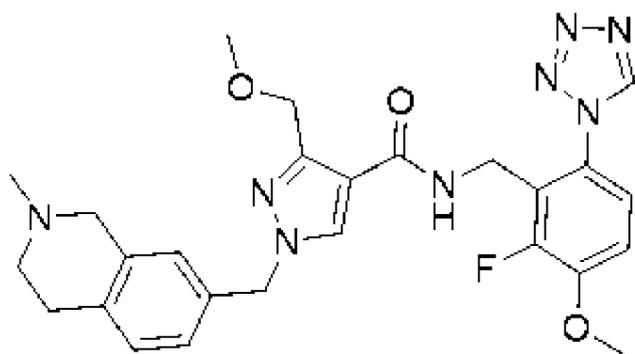
Пример 161

Номер примера	MW свободного основания	[M+H] ⁺
161	500,6	501,3

Пример 162

Номер примера	MW свободного основания	[M+H] ⁺
162	549,6	550,2

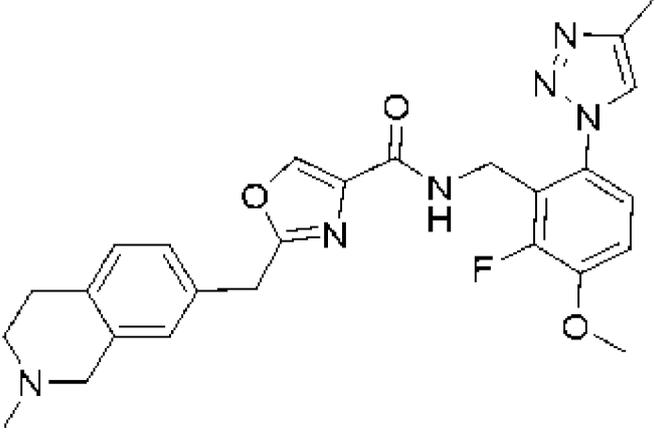
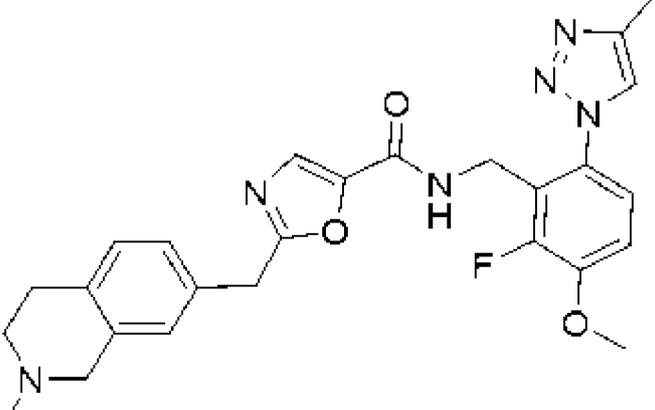
Пример 163



Номер примера	MW свободного основания	[M+H] ⁺
163	520,6	

Таблица 7

Номер примера	Структура	MW свободного основания	[M+H] ⁺
164		534,6	
165		534,6	

Номер примера	Структура	MW свободного основания	[M+H] ⁺
166		490,5	
167		490,5	

Контрольные соединения

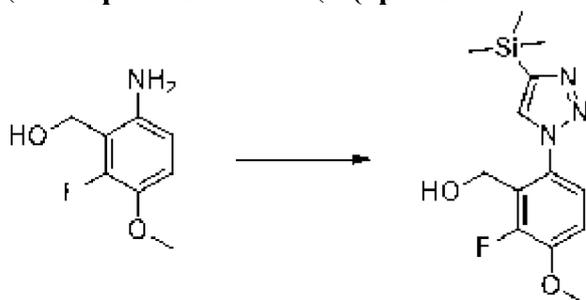
Контрольные соединения RC1, RC2 и RC3 получали согласно способам, описанным в настоящем изобретении.

Контрольное соединение RC4 описано в WO2017207983.

Контрольные соединения RC5, RC6 и RC7 описаны ниже:

Контрольное соединение 5

(2-Фтор-3-метокси-6-(4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)метанол



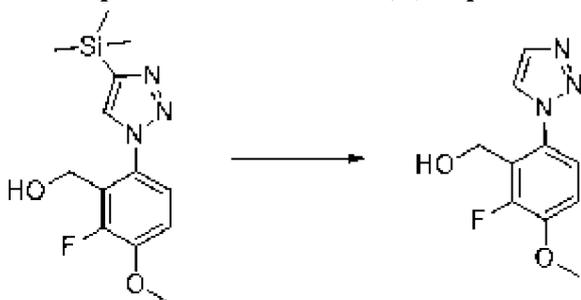
(6-Амино-2-фтор-3-метоксифенил)метанол (описанный в WO2017207983) (350 мг, 2,05 ммоль) перемешивали в MeCN (15 мл) и охлаждали в бане с водой и льдом. Добавляли 3-метилбутилнитрит (412 мкл, 3,07 ммоль). Добавляли по каплям

триметилсилилазид (407 мкл, 3,067 ммоль) и через 10 мин баню со льдом удаляли, и смесь нагревали до комнатной температуры. Через 60 мин дополнительно загружали 3-метилбутилнитрит (69 мкл, 0,51 ммоль) и триметилсилилазид (68 мкл, 0,51 ммоль), и смесь перемешивали в течение 60 мин. Смесь концентрировали в вакууме до небольшого объема и добавляли 1,4-диоксан (25 мл), колбу накрывали оловянной фольгой и добавляли этинилтриметилсилан (2,5 мл, 18,40 ммоль), CuI (58,4 мг, 0,31 ммоль) и аскорбат натрия (243 мг, 1,23 ммоль), и смесь грели при 80 °С. После завершения реакции смесь охлаждали и распределяли между EtOAc (50 мл) и насыщенным NH₄Cl (водн) (40 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным NaHCO₃ (водн), соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография давала заявленное в заголовке соединение (150 мг, 25%) в виде желтого твердого остатка.

$$[M+H] = 296,2$$

¹H ЯМР 0,39 (9H, с), 3,64 (1H, т, J=7,1 Гц), 3,96 (3H, с), 4,50 (2H, дд, J=7,3, 2,5 Гц), 7,02 (1H, т, J=8,7 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,8, 1,8 Гц), 7,85 (1H, с)

(2-Фтор-3-метокси-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)метанол

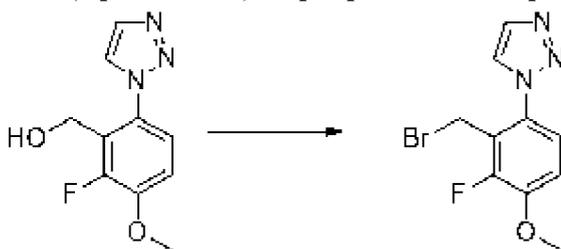


В пробирку добавляли (2-фтор-3-метокси-6-(4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)метанол (55 мг, 0,186 ммоль) в THF (5 мл). Добавляли 1M раствор фторида тетра-н-бутиламмония в THF (1,9 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой, соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (10-100% EtOAc в петролейном эфире) давала заявленное в заголовке соединение (36 мг, 87%) в виде белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 224,2$$

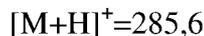
¹H ЯМР (CDCl₃) 3,38 (1H, т, J=7,1 Гц), 3,97 (3H, с), 4,51 (2H, дд, J=7,1, 2,5 Гц), 7,04 (1H, т, J=8,7 Гц), 7,18 (1H, дд, J=8,8, 1,8 Гц), 7,88 (1H, д, J=0,8 Гц), 7,95 (1H, д, J=0,9 Гц)

1-(2-(Бромметил)-3-фтор-4-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол

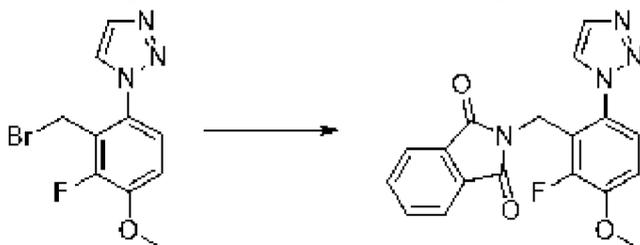


(2-Фтор-3-метокси-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)метанол (117 мг, 0,52 ммоль) растворяли в THF (15 мл) и добавляли PBr₃ (170 мг, 0,63 ммоль), и смесь перемешивали

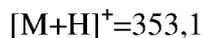
при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли разбавленный NaHCO_3 (водн), с последующим добавлением DCM. Органический слой отделяли и промывали водой, соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (10-60% EtOAc в петролейном эфире) давала заявленное в заголовке соединение (80 мг, 53%) в виде грязно-белого твердого остатка.



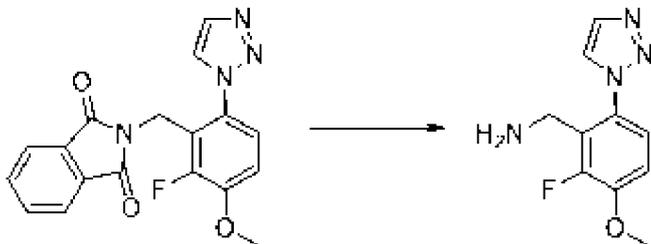
2-(2-Фтор-3-метокси-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)изоиндолин-1,3-дион



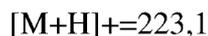
К 1-(2-(бромметил)-3-фтор-4-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазолу (258 мг, 0,90 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли фталимид калия (159 мг, 0,86 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 5 мин добавляли K_2CO_3 (237 мг, 1,72 ммоль), и смесь грели при 85 °С в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и азеотропно упаривали с толуолом. Флэш-хроматография (0-10% DCM/MeOH) давала заявленное в заголовке соединение (205 мг, 68%) в виде белого твердого остатка.



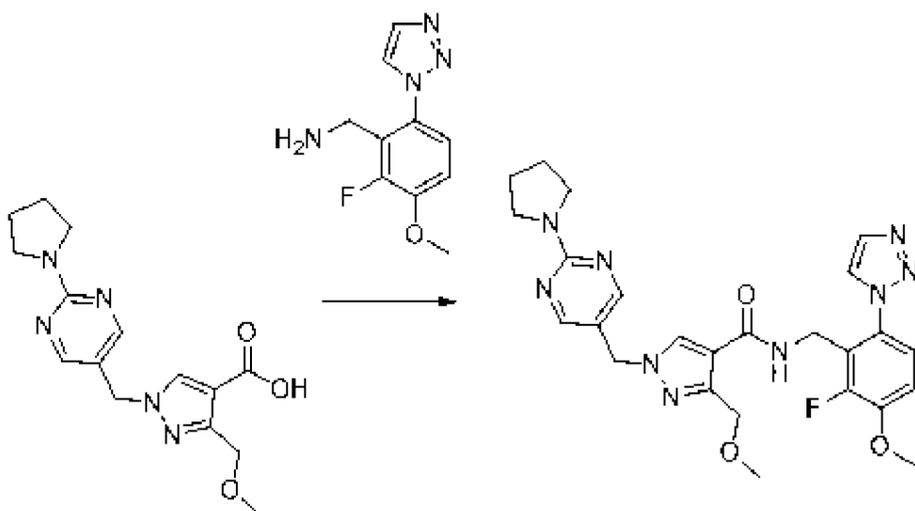
(2-Фтор-3-метокси-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)метанамин



К раствору 2-(2-фтор-3-метокси-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)изоиндолин-1,3-диона (205 мг, 0,58 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли гидразингидрат (50-60%, 339 мкл), и смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме и азеотропно упаривали с толуолом. Флэш-хроматография (0-10% MeOH в DCM) давала заявленное в заголовке соединение (129 мг, количественный) в виде белого твердого остатка.



N-{{2-Фтор-3-метокси-6-(1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[[2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил]метил]пиразол-4-карбоксамид



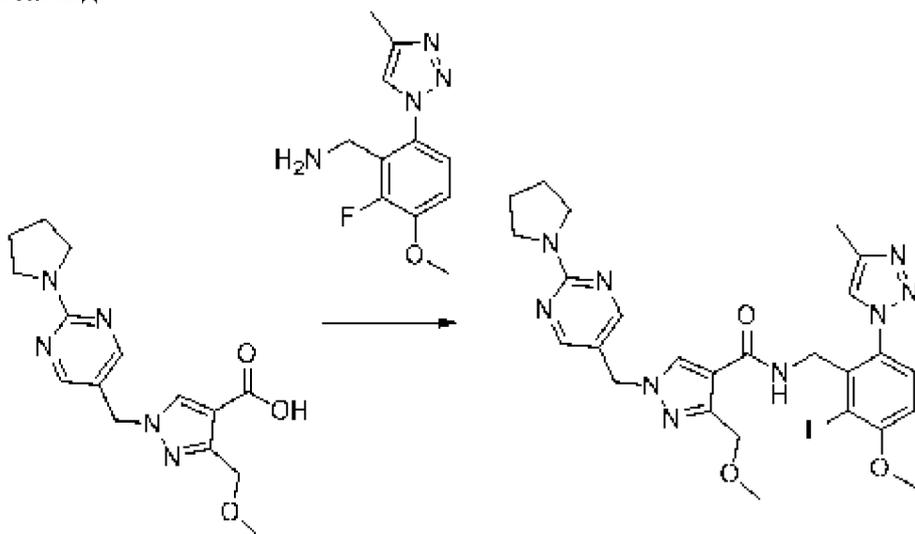
3-Метоксиметил-1-(2-пирролидин-1-ил-пиримидин-5-илметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (описанную в WO 2016083816) (134 мг, 0,43 ммоль) и (2-фтор-3-метокси-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)метанамина (95 мг, 0,43 ммоль) смешивали и растворяли в DCM (10 мл) в бане с водой и льдом. Смесь обрабатывали HOBT (69 мг, 0,51 ммоль), TEA (296 мкл, 2,13 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидом (114 мг, 0,60 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Смесь разбавляли CHCl_3 (50 мл) и добавляли насыщенный NaHCO_3 (водн) (10 мл). Органический слой отделяли и промывали водой и соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (1-3% MeOH в DCM) давала заявленное в заголовке соединение (138 мг, 62%) в виде белого твердого остатка.

$[\text{M}+\text{H}]^+=522,2$

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) 1,89-1,92 (4H, м), 3,17 (3H, с), 3,43-3,46 (4H, м), 3,92 (3H, с), 4,22 (2H, д, $J=4,4$ Гц), 4,42 (2H, с), 5,10 (2H, с), 7,29-7,35 (2H, м), 7,92 (1H, д, $J=0,8$ Гц), 8,04 (1H, т, $J=5,0$ Гц), 8,09 (1H, с), 8,34 (2H, с), 8,45 (1H, д, $J=0,9$ Гц)

Контрольное соединение 6

N-{{2-Фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-{{2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил}метил}пиразол-4-карбоксамид



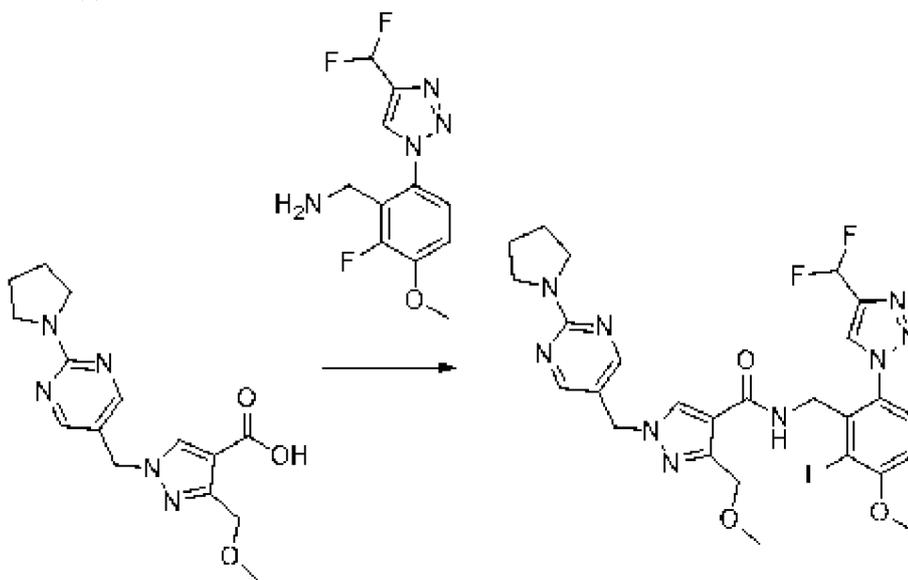
3-Метоксиметил-1-(2-пирролидин-1-ил-пиримидин-5-илметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (150 мг, 0,47 ммоль) растворяли в DCM (30 мл). К раствору добавляли HBTU (215 мг, 0,57 ммоль) и DIPEA (122 мг, 0,95 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 20 мин добавляли (2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)метанамин (117 мг, 0,50 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 часов. Смесь разбавляли CHCl_3 (50 мл), промывали насыщенным NaHCO_3 (водн), водой, соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (5% MeOH, 95% CHCl_3) давала заявленное в заголовке соединение (143 мг, 56%) в виде белого твердого остатка.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=536,3$$

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) 1,89-1,92 (4H, м), 2,28 (3H, с), 3,17 (3H, с), 3,45 (4H, т, $J=6,6$ Гц), 3,92 (3H, с), 4,24 (2H, д, $J=4,6$ Гц), 4,42 (2H, с), 5,11 (2H, с), 7,25-7,32 (2H, м), 8,00 (1H, т, $J=5,0$ Гц), 8,09 (1H, с), 8,13 (1H, с), 8,34 (2H, с).

Контрольное соединение 7

N-((6-[4-(Дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[[2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил]метил]пиразол-4-карбоксамид

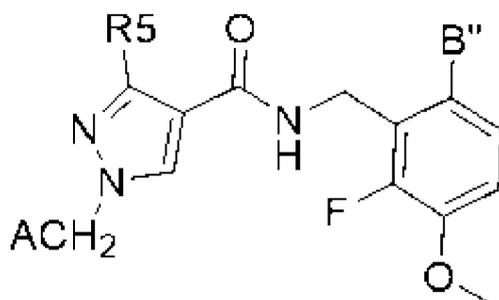


3-Метоксиметил-1-(2-пирролидин-1-ил-пиримидин-5-илметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (94 мг, 0,30 ммоль) и (6-(4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил) метанамин (135 мг, 0,30 ммоль) растворяли в DCM (10 мл) при охлаждении в бане с водой и льдом. Смесь обрабатывали HOBt (48 мг, 0,36 ммоль), TEA (207 мкл, 1,49 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидом (80 мг, 0,42 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Смесь разбавляли CHCl_3 (50 мл) и добавляли насыщенный NaHCO_3 (водн) (10 мл). Органический слой отделяли и промывали водой и соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (1-3% MeOH в DCM) давала заявленное в заголовке соединение (117 мг, 68%) в виде белого твердого остатка.

$[M+H]^+ = 572,2$

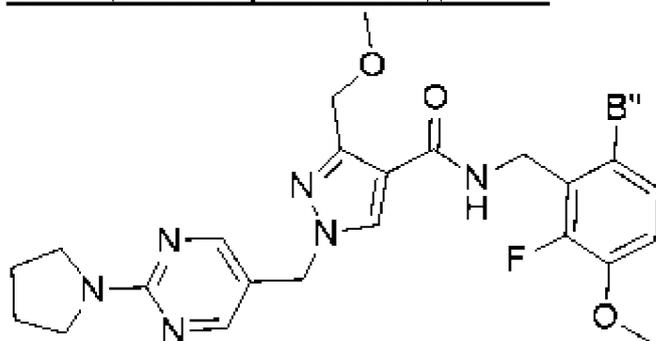
1H ЯМР (d₆-DMSO) 1,89-1,92 (4H, м), 3,17 (3H, с), 3,43-3,46 (4H, м), 3,93 (3H, с), 4,25 (2H, д, J=4,8 Гц), 4,42 (2H, с), 5,10 (2H, с), 7,28 (1H, т, J=54,1 Гц), 7,31-7,38 (2H, м), 8,08 (1H, с), 8,09 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,33 (2H, с), 8,89 (1H, т, J=1,4 Гц)

Таблица 8: Контрольные соединения



Номер примера	ACH ₂	R5	B''	MW свободного основания	[M+H] ⁺
RC1		CH ₂ OMe		515,5	516,4
RC2		CH ₂ OMe		516,5	517,3
RC3		CH ₂ OMe		502,5	503,2

Таблица 9: Контрольные соединения



Номер примера	B''	MW свободного основания	[M+H] ⁺
RC4		n/a	n/a

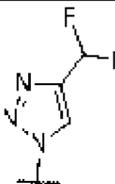
Номер примера	B''	MW свободного основания	[M+H] ⁺
RC5		521,6	522,2
RC6		535,6	536,3
RC7		571,6	572,2

Таблица 10: названия соединений

Номер примера	Название
1	N-({6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
2	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
3	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
4	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
5	N-(2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензил)-3-(метоксиметил)-1-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
6	N-{{6-(3-этил-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид

Номер примера	Название
7	N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
8	N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
9	N-{[6-(3-циклопропилпиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
10	N-(6-(3-циано-1H-пиррол-1-ил)-2-фтор-3-метоксибензил)-3-(метоксиметил)-1-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
11	N-{[6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
12	N-{[2-фтор-3-метокси-6-(5-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
13	N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
14	1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
15	N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
16	1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид

Номер примера	Название
17	N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
18	1-((2-циклобутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-N-(2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
19	1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
20	1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
21	N-{[6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
22	N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
23	N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
24	N-{[6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
25	1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
26	N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид

Номер примера	Название
27	N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-{{(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
28	N-{{6-(диметил-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-{{(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
29	N-{{6-(диметил-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-{{(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил}пиразол-4-карбоксамид
30	N-{{6-(4-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-{{(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
31	N-{{2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-{{(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил}пиразол-4-карбоксамид
32	N-{{2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-{{(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил}пиразол-4-карбоксамид
33	3-(дифторметил)-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-{{(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил}пиразол-4-карбоксамид
34	N-{{6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-{{(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил}пиразол-4-карбоксамид
35	1-{{(2-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил}-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
36	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-{{(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил}пиразол-4-карбоксамид

Номер примера	Название
37	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
38	1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
39	N-(2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)-3-(метоксиметил)-1-((2-(оксетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
40	1-[(2-циклобутил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
41	N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
42	N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
43	N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
44	N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
45	N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
46	N-{{6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид

Номер примера	Название
47	1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-6-ил)метил]-N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
48	1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-6-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
49	N-({6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-циклопропил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
50	N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
51	1-[(2-этил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-6-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
52	N-({6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
53	1-(2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-илметил)-N-({2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
54	N-({2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
55	N-({2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил)-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
56	1-[(2-этил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид

Номер примера	Название
57	N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
58	N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
59	N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
60	N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
61	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-({7-метил-5Н,6Н,8Н-имидазо[1,2-а]пирозин-2-ил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид
62	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-({7-метил-4Н,6Н,7Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин-2-ил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид
63	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-({7-метил-5Н,6Н,8Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид
64	1-[(4-хлор-7-метил-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
65	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(1-оксо-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
66	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(6-метил-2-оксо-1,5,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)метил]-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид

Номер примера	Название
67	1-[(4-хлор-7-метил-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-2-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
68	1-(3,4-дигидро-1Н-2-бензопиран-6-илметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
69	N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-({6-метил-5Н,7Н,8Н-пиридо[4,3-с]пиридазин-3-ил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид
70	N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({5-метил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид
71	N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(гидроксиметил)-1-({7-метил-2-(трифторметил)-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-3-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид
72	3-(дифторметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(7-метил-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-2-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
73	N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
74	1-[6-(2,2-дифторэтил)-5,7-дигидроспиро[1,6-нафтиридин-8,1'-циклопропан]-3-илметил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(гидроксиметил)пиразол-4-карбоксамид
75	N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({6-метил-5,7-дигидроспиро[1,6-нафтиридин-8,1'-циклопропан]-3-илметил}пиразол-4-карбоксамид
76	N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(1-метоксициклопропил)-1-({5-метил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид

Номер примера	Название
77	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(1-метоксициклопропил)-1-({7-метил-5Н,6Н,8Н-имидазо[1,2-а]пирозин-2-ил}метил)пирозол-4-карбоксамид
78	1-({1,6-диметил-4Н,5Н,7Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-ил}метил)-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(1-метоксициклопропил)пирозол-4-карбоксамид
79	1-({2,6-диметил-4Н,5Н,7Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-ил}метил)-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(1-метоксициклопропил)пирозол-4-карбоксамид
80	1-({2,5-диметил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил}метил)-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(1-метоксициклопропил)пирозол-4-карбоксамид
81	1-({1,5-диметил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил}метил)-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(1-метоксициклопропил)пирозол-4-карбоксамид
82	3-(диформетил)-N-(2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)-1-((5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-пиразоло[1,5-а]пирозин]-2'-ил)метил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид
83	N-(2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)-3-(1-гидроксициклопропил)-1-((5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-пиразоло[1,5-а]пирозин]-2'-ил)метил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид
84	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-({5,7,7-триметил-4Н,6Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил}метил)пирозол-4-карбоксамид
85	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(8-гидрокси-6,8-диметил-5,7-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)метил]-3-(метоксиметил)пирозол-4-карбоксамид
86	3-(диформетил)-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(6-метил-7,8-дигидро-5Н-1,6-нафтиридин-2-ил)метил]пирозол-4-карбоксамид

Номер примера	Название
87	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{2-метил-1,3-дигидроспиро[изохинолин-4,3'-оксетан]-7-илметил}пиразол-4-карбоксамид
88	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{6-метил-5,7-дигидроспиро[1,6-нафтиридин-8,3'-оксетан]-3-илметил}пиразол-4-карбоксамид
89	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-{[7-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
90	3-(дифторметил)-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-{[7-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]метил}пиразол-4-карбоксамид
91	1-{[7-(дифторметил)-5-метил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]метил}-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
92	1-{[7-(дифторметил)-5-метил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]метил}-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(1-гидроксициклопропил)пиразол-4-карбоксамид
93	3-(дифторметил)-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1- {[(2R,6S)-7-метил-4-окса-1,7,12-триазатрицикло[7,3,0,0 [^] {2,6}]додека-9,11-диен-11-ил]метил}пиразол-4-карбоксамид
94	3-(дифторметил)-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1- [(2R,6S)-4-окса-1,7,12-триазатрицикло[7,3,0,0 [^] {2,6}]додека-9,11-диен-11-илметил]пиразол-4-карбоксамид
95	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[(2R,6S)-7-метил-4-окса-1,7,12-триазатрицикло[7,3,0,0 [^] {2,6}]додека-9,11-диен-11-ил]метил}пиразол-4-карбоксамид

Номер примера	Название
96	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(1-гидроксициклопропил)-1- {[(2R,6S)-7-метил-4-окса-1,7,12-триазатрицикло[7,3,0,0 [^] {2,6}}додека-9,11-диен-11-ил]метил} пиразол-4-карбоксамид
97	3-(дифторметил)-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1- {[7-(гидроксиметил)-5-метил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]метил} пиразол-4-карбоксамид
98	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1- {[7-(гидроксиметил)-5-метил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]метил}-3-(1-метоксициклопропил)пиразол-4-карбоксамид
99	3-(дифторметил)-1-({5,7-диметил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил}метил)-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил} пиразол-4-карбоксамид
100	1-({5,7-диметил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил}метил)-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
101	1-({5,7-диметил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил}метил)-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(1-гидроксициклопропил)пиразол-4-карбоксамид
102	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(7-метил-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
103	1-[(7-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-5-ил)метил]-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
104	1-[(5-хлор-2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-6-ил)метил]-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
105	1-[(4,4-дифтор-2-метил-1,3-дигидроизохинолин-6-ил)метил]-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид

Номер примера	Название
106	1-[(4,4-дифтор-2-метил-1,3-дигидроизохинолин-7-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
107	1-[(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
108	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(4-метил-3,5-дигидро-2H-1,4-бензоксазепин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
109	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-({5-метил-4H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид
110	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-(2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-илметил)пиразол-4-карбоксамид
111	N-(2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)-3-(метоксиметил)-1-((4-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]тиазепин-8-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
112	N-(2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)-3-(метоксиметил)-1-((4-метил-1-oxido-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]тиазепин-8-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
113	N-(2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)-3-(метоксиметил)-1-((4-метил-1,1-диоксидо-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]тиазепин-8-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
114	1-[(5-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
115	1-{{7-(2,2-дифторэтил)-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-3-ил}метил}-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид

Номер примера	Название
116	1-[(8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
117	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(7-изопропил-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
118	1-[(6-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
119	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-{{2-(² H ₃)метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил}метил}пиразол-4-карбоксамид
120	1-{1H,2H,3H,5H,6H,10bH-пирроло[2,1-a]изохинолин-9-илметил}-N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
121	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(3-метил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
122	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(3-изопропил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
123	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-({11-изопропил-11-азатрицикло[6,2,1,0 ^{2,7}]}ундека-2(7),3,5-триен-4-ил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
124	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2,3,3-триметил-1H-изоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
125	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-({5-метил-4H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид

Номер примера	Название
126	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{2'-метил-1',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-илметил}пиразол-4-карбоксамид
127	1-{2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-илметил}-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
128	1-[(1,1-диметил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-7-ил)метил]-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
129	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(1,1,2-триметил-3,4-дигидроизохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
130	1-[(4,4-диметил-2,3-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
131	N- {[2- фтор- 3- метокси- 6- (4- метил- 1Н- 1,2,3- триазол- 1-ил)фенил]метил}- 1- [(7- метил- 5,6,7,8- тетрагидро- 1,7- нафтиридин- 2-ил)метил]- 3- (трифторметил)- 1Н- пиразол- 4- карбоксамид
132	N- {[2- фтор- 3- метокси- 6- (4- метил- 1Н- 1,2,3- триазол- 1-ил)фенил]метил}- 3- (метоксиметил)- 1- {[6- (пропан- 2-ил)- 5,6,7,8- тетрагидро- 1,6- нафтиридин- 3-ил]метил}- 1Н- пиразол- 4- карбоксамид
133	1-(3,4-дигидро-1Н-2-бензопиран-7-илметил)-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
134	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2,4,4-триметил-1,3-дигидроизохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
135	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид

Номер примера	Название
136	3-(дифторметил)-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-({5-метил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид
137	3-(дифторметил)-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(7-метил-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
138	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(6-метил-7,8-дигидро-5Н-1,6-нафтиридин-2-ил)метил]-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид
139	1-[6-(2,2-дифторэтил)-5,7-дигидроспиро[1,6-нафтиридин-8,1'-циклопропан]-3-илметил]-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-2-(гидроксиметил)имидазол-4-карбоксамид
140	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-2-метил-1-{6-метил-5,7-дигидроспиро[1,6-нафтиридин-8,1'-циклопропан]-3-илметил}имидазол-4-карбоксамид
141	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-2-(метоксиметил)-1-{6-метил-5,7-дигидроспиро[1,6-нафтиридин-8,1'-циклопропан]-3-илметил}имидазол-4-карбоксамид
142	N-(2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)-2-метил-1-((5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-пиразоло[1,5-а]пиразин]-2'-ил)метил)-1Н-имидазол-4-карбоксамид
143	N-(2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)-2-(метоксиметил)-1-((5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-пиразоло[1,5-а]пиразин]-2'-ил)метил)-1Н-имидазол-4-карбоксамид
144	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-2-метил-1-({5,7,7-триметил-4Н,6Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил}метил)имидазол-4-карбоксамид
145	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-2-(метоксиметил)-1-({5,7,7-триметил-4Н,6Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил}метил)имидазол-4-карбоксамид

Номер примера	Название
146	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1- {[7-(2-гидропропан-2-ил)-5-метил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]метил}-2-(метоксиметил)имидазол-4-карбоксамид
147	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1- [(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-2-(метоксиметил)имидазол-4-карбоксамид
148	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-2-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид
149	2-циклопропил-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид
150	2-циклопропил-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид
151	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-2-метил-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]имидазол-4-карбоксамид
152	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1- [(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид
153	N- {[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1- [(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид
154	N- {[3-циклопропокси-2-фтор-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({5-метил-4Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил} метил)пиразол-4-карбоксамид
155	N-({3-хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фторфенил} метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид

Номер примера	Название
156	N-({2-хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
157	N-{{3-(1,1-дифторэтил)-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фторфенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
158	N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(3-метил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
159	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-2-оксопиридин-4-карбоксамид
160	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид
161	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-5-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид
162	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-1-[(1-гидрокси-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
163	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(1H--(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид
164	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-5-(метоксиметил)-2-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид
165	N-{{2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил}метил}-4-(метоксиметил)-2-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамид

Номер примера	Название
166	N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-2-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид
167	N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-2-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил]-1,3-оксазол-5-карбоксамид
RC1	N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-(изохинолин-7-илметил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид
RC2	N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метилхинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид
RC3	N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-(хинолин-6-илметил)пиразол-4-карбоксамид
RC4	N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамид
RC5	N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамид
RC6	N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамид
RC7	N-({6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-{[2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамид

Таблица 11: ^1H ЯМР данные примеров (растворитель d6 DMSO, если не указано иначе)

Номер примера	Химический сдвиг
---------------	------------------

Номер примера	Химический сдвиг
1	2,30 (3H, c), 2,55 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,76 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, c), 3,42 (2H, c), 3,93 (3H, c), 4,26 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,43 (2H, c), 5,18 (2H, c), 6,92 (1H, c), 6,98 (1H, дд, J=7,8, 1,8 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,28 (1H, т, J=54,1 Гц), 7,31-7,39 (2H, м), 8,10 (2H, д, J=5,9 Гц), 8,89 (1H, т, J=1,5 Гц)
2	2,30 (3H, д, J=0,8 Гц), 2,32 (3H, c), 2,56 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,78 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, c), 3,44 (2H, c), 3,92 (3H, c), 4,26 (2H, д, J=5,2 Гц), 4,44 (2H, c), 5,20 (2H, c), 6,94 (1H, c), 6,97-7,03 (1H, м), 7,08 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,25-7,35 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,0 Гц), 8,12 (1H, c), 8,15 (1H, д, J=1,0 Гц)
3	2,27 (3H, c), 2,31 (3H, c), 2,55 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,77 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,43 (2H, c), 3,91 (3H, c), 4,22 (2H, д, J=5,0 Гц), 5,22 (2H, c), 6,90-7,10 (3H, м), 7,22-7,33 (2H, м), 7,77 (1H, c), 8,07-8,15 (2H, м), 8,20 (1H, т, J=5,0 Гц)
4	2,31 (6H, д, J=3,0 Гц), 2,56 (2H, д, J=5,9 Гц), 2,77 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, c), 3,43 (2H, c), 3,91 (3H, c), 4,32 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,44 (2H, c), 5,20 (2H, c), 6,94 (1H, c), 6,98-7,02 (1H, м), 7,07 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,23-7,31 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,2 Гц), 8,12 (1H, c), 8,64 (1H, c)
6	1,20 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,31 (3H, c), 2,56 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,65-2,69 (2H, м), 2,77 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,15 (3H, c), 3,43 (2H, c), 3,91 (3H, c), 4,32 (2H, д, J=5,2 Гц), 4,44 (2H, c), 5,20 (2H, c), 6,93 (1H, c), 6,99 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,07 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,27 (2H, д, J=6,1 Гц), 8,00 (1H, т, J=5,3 Гц), 8,11 (1H, c), 8,64 (1H, c)
7	2,30 (3H, c), 2,55 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,77 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,16 (3H, c), 3,42 (2H, c), 3,91 (3H, c), 4,29 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,42 (2H, c), 5,19 (2H, c), 6,93 (1H, д, J=1,7 Гц), 6,99 (1H, дд, J=7,8, 1,8 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,25-7,33 (2H, м), 8,03 (1H, т, J=5,2 Гц), 8,11 (1H, c), 8,20 (1H, c), 8,81 (1H, c)

Номер примера	Химический сдвиг
8	2,30 (3H, c), 2,55 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,77 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,15 (3H, c), 3,42 (2H, c), 3,91 (3H, c), 4,22-4,33 (2H, м), 4,43 (2H, c), 5,19 (2H, c), 6,92 (1H, д, J=1,7 Гц), 6,95 (1H, д, J=2,5 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,8, 1,8 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,24-7,36 (2H, м), 8,03 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,10 (1H, c), 8,23-8,29 (1H, м)
9	0,62-0,70 (2H, м), 0,80-0,88 (2H, м), 1,84-1,93 (1H, м), 2,30 (3H, c), 2,55 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,77 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,13 (3H, c), 3,42 (2H, c), 3,88 (3H, c), 4,31 (2H, дд, J=5,0, 1,6 Гц), 4,43 (2H, c), 5,20 (2H, c), 6,18 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,93 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,99 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,16-7,26 (2H, м), 7,85 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,94 (1H, т, J=4,9 Гц), 8,14 (1H, c)
11	2,31 (3H, c), 2,55 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,77 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,17 (3H, c), 3,42 (2H, c), 3,91 (3H, c), 4,30 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,43 (2H, c), 5,19 (2H, c), 6,93 (1H, c), 6,99 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,07 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,17 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,25-7,34 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,08 (1H, c), 8,31 (1H, д, J=2,5 Гц)
12	2,23 (3H, c), 2,32 (3H, c), 2,57 (2H, д, J=5,8 Гц), 2,78 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,18 (3H, c), 3,43 (2H, c), 3,92 (3H, c), 4,14 (2H, д, J=5,2 Гц), 4,43 (2H, c), 5,20 (2H, c), 6,93 (1H, c), 6,99 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,08 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,28 (2H, д, J=6,6 Гц), 7,99 (1H, c), 8,02 (1H, т, J=5,2 Гц), 8,10 (1H, c)
13	2,31 (3H, c), 2,55 (2H, д, J=6,0 Гц), 2,77 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,17 (3H, c), 3,42 (2H, c), 3,93 (3H, c), 4,32 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,43 (2H, c), 5,19 (2H, c), 6,91 (1H, c), 6,98 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,07 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,42 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,09 (1H, c), 8,13 (1H, д, J=5,4 Гц), 9,12 (1H, c)
14	0,35-0,41 (2H, м), 0,43-0,54 (2H, м), 1,73-1,82 (1H, м), 2,30 (3H, c), 2,73 (2H, т, J=5,8 Гц), 2,81 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,17 (3H, c), 3,66 (2H, c), 3,92 (3H, c), 4,26 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,44 (2H, c), 5,19 (2H, c), 6,93-7,03 (2H, м), 7,06 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,25-7,34 (2H, м), 8,03 (1H, д, J=5,0 Гц), 8,12 (1H, c), 8,16 (1H, c)

Номер примера	Химический сдвиг
15	2,31 (3H, c), 2,55 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,77 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, c), 3,42 (2H, c), 3,92 (3H, c), 4,30 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,43 (2H, c), 5,19 (2H, c), 6,90-6,94 (1H, м), 6,96-7,01 (1H, м), 7,01-7,26 (2H, м), 7,27-7,34 (1H, м), 7,34-7,40 (1H, м), 8,04-8,14 (2H, м), 8,98 (1H, c)
16	1,06 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,29 (3H, c), 2,44-2,48 (2H, м), 2,60 (2H, т, J=5,8 Гц), 2,76 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,17 (3H, c), 3,48 (2H, c), 3,92 (3H, c), 4,25 (2H, д, J=4,8 Гц), 4,43 (2H, c), 5,19 (2H, c), 6,94 (1H, c), 6,97-7,01 (1H, м), 7,06 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,24-7,33 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,0 Гц), 8,11 (1H, c), 8,13-8,15 (1H, м)
17	1,03 (6H, д, J=6,5 Гц), 2,29 (3H, c), 2,61-2,69 (2H, м), 2,70-2,78 (2H, м), 2,79-2,88 (1H, м), 3,17 (3H, c), 3,54-3,62 (2H, м), 3,92 (3H, c), 4,25 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,43 (2H, c), 5,19 (2H, c), 6,93-6,95 (1H, м), 6,98 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,05 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,25-7,34 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,11 (1H, c), 8,13-8,17 (1H, м)
18	1,61-1,70 (2H, м), 1,78-1,89 (2H, м), 1,99-2,09 (2H, м), 2,29 (3H, c), 2,46-2,50 (2H, м), 2,71-2,78 (2H, м), 2,79-2,89 (1H, м), 3,16 (3H, c), 3,34-3,41 (2H, м), 3,92 (3H, c), 4,22-4,28 (2H, м), 4,43 (2H, c), 5,19 (2H, c), 6,94 (1H, c), 6,99 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,24-7,33 (2H, м), 8,01 (1H, т, J=5,0 Гц), 8,11 (1H, c), 8,13-8,16 (1H, м)
19	0,34-0,42 (2H, м), 0,42-0,50 (2H, м), 1,72-1,79 (1H, м), 2,72 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,17 (3H, c), 3,65 (2H, c), 3,92 (3H, c), 4,30 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,43 (2H, c), 5,18 (2H, c), 6,92-7,00 (2H, м), 7,04 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,18 (1H, т, J=53,0 Гц), 7,31 (1H, т, J=8,8 Гц), 7,37 (1H, дд, J=8,9, 1,3 Гц), 8,05-8,13 (2H, м), 8,98 (1H, c)
20	0,33-0,42 (2H, м), 0,42-0,49 (2H, м), 1,72-1,79 (1H, м), 2,72 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,17 (3H, c), 3,65 (2H, c), 3,93 (3H, c), 4,31 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,42 (2H, c), 5,18 (2H, c), 6,93 (1H, c), 6,97 (1H, дд, J=7,8, 1,8 Гц), 7,04 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,32 (1H, т, J=8,8 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,8, 1,4 Гц), 8,08 (1H, c), 8,11 (1H, т, J=5,3 Гц), 9,11 (1H, c)

Номер примера	Химический сдвиг
21	0,34-0,41 (2H, м), 0,42-0,50 (2H, м), 1,72-1,80 (1H, м), 2,73 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,17 (3H, с), 3,65 (2H, с), 3,91 (3H, с), 4,30 (2H, д, J=4,7 Гц), 4,43 (2H, с), 5,18 (2H, с), 6,96 (1H, с), 6,98 (1H, дд, J=7,8, 1,8 Гц), 7,05 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,17 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,25-7,35 (2H, м), 8,01 (1H, т, J=5,2 Гц), 8,08 (1H, с), 8,31 (1H, д, J=2,5 Гц)
22	1,03 (6H, д, J=6,5 Гц), 2,62-2,69 (2H, м), 2,70-2,77 (2H, м), 2,79-2,86 (1H, м), 3,17 (3H, с), 3,30 (1H, с), 3,57 (2H, с), 3,93 (3H, с), 4,32 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,43 (2H, с), 5,18 (2H, с), 6,92 (1H, с), 6,98 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,05 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,33 (1H, т, J=8,9 Гц), 7,42 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,08 (1H, с), 8,12 (1H, т, J=5,3 Гц), 9,12 (1H, с)
23	1,04 (6H, д, J=6,5 Гц), 2,62-2,71 (2H, м), 2,71-2,78 (2H, м), 2,78-2,90 (1H, м), 3,17 (3H, с), 3,30 (1H, с), 3,58 (2H, с), 3,93 (3H, с), 4,30 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,44 (2H, с), 5,19 (2H, с), 6,94 (1H, с), 6,98 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,02-7,08 (1H, м), 7,19 (1H, д, J=53,0 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,38 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,08-8,14 (2H, м), 8,99 (1H, с)
24	1,04 (6H, д, J=6,5 Гц), 2,62-2,69 (2H, м), 2,71-2,77 (2H, м), 2,79-2,88 (1H, м), 3,18 (3H, с), 3,30 (1H, с), 3,58 (2H, с), 3,92 (2H, с), 4,31 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,44 (2H, с), 5,19 (2H, с), 6,94 (1H, с), 6,99 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,18 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,26-7,35 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,2 Гц), 8,08 (1H, с), 8,32 (1H, д, J=2,6 Гц)
25	1,06 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,46 (2H, кв, J=7,1 Гц), 2,60 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,76 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, с), 3,47 (2H, с), 3,93 (3H, с), 4,31 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,42 (2H, с), 5,18 (2H, с), 6,92 (1H, с), 6,98 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,32 (1H, т, J=8,7 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,9, 1,4 Гц), 8,08 (1H, с), 8,11 (1H, т, J=5,4 Гц), 9,11 (1H, с)

Номер примера	Химический сдвиг
26	1,06 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,46 (2H, кв, J=7,2 Гц), 2,60 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,76 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, с), 3,48 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,30 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,43 (2H, с), 5,18 (2H, с), 6,93 (1H, с), 6,99 (1H, дд, J=7,7, 1,9 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,18 (1H, т, J=53,0 Гц), 7,31 (1H, т, J=8,8 Гц), 7,37 (1H, дд, J=8,8, 1,3 Гц), 8,05-8,14 (2H, м), 8,98 (1H, с)
27	1,07 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,43-2,49 (2H, м), 2,54-2,68 (2H, м), 2,72-2,81 (2H, м), 3,17 (3H, с), 3,49 (2H, с), 3,91 (3H, с), 4,30 (2H, д, J=4,7 Гц), 4,43 (2H, с), 5,19 (2H, с), 6,94 (1H, с), 6,99 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,17 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,24-7,35 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,08 (1H, с), 8,31 (1H, д, J=2,5 Гц)
28	0,91-1,14 (6H, м), 2,16 (3H, с), 2,20 (3H, с), 2,54-2,93 (5H, м), 3,17 (3H, с), 3,42-3,71 (2H, м), 3,91 (3H, с), 4,17 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,44 (2H, с), 5,13-5,26 (2H, м), 6,89-7,11 (3H, м), 7,19-7,28 (2H, м), 7,96-8,05 (1H, м), 8,10 (1H, с)
29	2,16 (3H, с), 2,20 (3H, с), 2,31 (3H, с), 2,55 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,77 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, с), 3,42 (2H, с), 3,91 (3H, с), 4,16 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,44 (2H, с), 5,19 (2H, с), 6,89-6,95 (1H, м), 6,97-7,01 (1H, м), 7,04-7,08 (1H, м), 7,21-7,26 (2H, м), 7,96-8,04 (1H, м), 8,09 (1H, с)
30	1,03 (6H, д, J=6,5 Гц), 2,60-2,69 (2H, м), 2,69-2,77 (2H, м), 2,82 (1H, hept, J=6,5 Гц), 3,17 (3H, с), 3,57 (2H, с), 3,91 (3H, с), 4,31 (2H, д, J=5,2 Гц), 4,43 (2H, с), 5,18 (2H, с), 6,94 (1H, с), 6,96-7,02 (1H, м), 7,05 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,24-7,33 (2H, м), 8,01 (1H, т, J=5,2 Гц), 8,10 (1H, с), 8,29 (1H, с), 8,87 (1H, с)
31	2,30 (3H, с), 2,55 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,76 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,41 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,29 (2H, д, J=4,8 Гц), 5,21 (2H, с), 6,88-6,91 (1H, м), 6,97 (1H, дд, J=7,8, 1,8 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,31 (1H, дд, J=8,8 Гц), 7,37-7,41 (1H, м), 7,71-7,74 (1H, м), 8,06-8,09 (1H, м), 8,29 (1H, т, J=5,2 Гц), 9,08-9,10 (1H, м)

Номер примера	Химический сдвиг
32	1,03 (6H, д, J=6,5 Гц), 2,60-2,69 (2H, м), 2,70-2,77 (2H, м), 2,78-2,87 (1H, м), 3,51-3,60 (2H, м), 3,92 (3H, с), 4,29 (2H, д, J=5,1 Гц), 5,21 (2H, с), 6,88-6,91 (1H, м), 6,95-6,99 (1H, м), 7,04 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,31 (1H, дд, J=8,8 Гц), 7,39 (1H, дд, J=8,8, 1,4 Гц), 7,73 (1H, с), 8,07 (1H, с), 8,29 (1H, т, J=5,2 Гц), 9,07-9,10 (1H, м)
33	2,27 (3H, с), 2,32 (3H, с), 2,57 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,79 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,45 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,25 (2H, д, J=4,7 Гц), 5,30 (2H, с), 6,99 (1H, с), 7,04 (1H, дд, J=7,7, 1,8 Гц), 7,10-7,14 (1H, м), 7,22-7,37 (3H, м), 8,09 (1H, с), 8,21 (1H, с), 8,35 (1H, т, J=4,8 Гц)
34	2,33 (3H, с), 2,58 (2H, с), 2,78 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,18 (3H, с), 3,46 (2H, с), 3,94 (3H, с), 4,27 (2H, д, J=5,2 Гц), 4,43 (2H, с), 5,19 (2H, с), 7,00 (3H, д, J=6,8 Гц), 7,17-7,41 (3H, м), 8,11 (2H, с), 8,90 (1H, д, J=1,8 Гц)
35	0,35-0,39 (2H, м), 0,47 (2H, дт, J=6,2, 3,0 Гц), 1,77 (1H, tt, J=6,6, 3,5 Гц), 2,30 (3H, с), 2,73 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,17 (3H, с), 3,67 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,26 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,43 (2H, с), 5,19 (2H, с), 6,96-7,01 (2H, м), 7,01-7,06 (1H, м), 7,26-7,34 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,11 (1H, с), 8,15 (1H, с)
36	2,30 (3H, с), 2,32 (3H, с), 2,57 (2H, с), 2,78 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,17 (3H, с), 3,45 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,26 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,44 (2H, с), 5,20 (2H, с), 7,01 (3H, д, J=5,2 Гц), 7,25-7,34 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,13 (1H, с), 8,15 (1H, с)
37	1,04 (6H, д, J=6,5 Гц), 2,30 (3H, с), 2,66 (2H, д, J=5,6 Гц), 2,74 (2H, т, J=5,8 Гц), 2,83 (1H, р, J=6,4 Гц), 3,17 (3H, с), 3,59 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,26 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,44 (2H, с), 5,19 (2H, с), 6,98 (2H, д, J=6,4 Гц), 7,03 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,26-7,33 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,12 (1H, с), 8,15 (1H, с)
38	1,07 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,30 (3H, д, J=0,8 Гц), 2,47 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,61, (2H, т, J=5,9 Гц), 2,76 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, с), 3,49 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,23-4,28 (2H, м), 4,44 (2H, с), 5,20 (2H, с), 6,96-7,06 (3H, м), 7,25-7,35 (2H, м), 8,03 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,10-8,17 (2H, м)

Номер примера	Химический сдвиг
40	1,60-1,71 (2H, м), 1,80-1,90 (2H, м), 2,00-2,06 (2H, м), 2,30 (3H, с), 2,46-2,49 (4H, м), 2,74 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,83 (1H, quin, J=7,8 Гц), 3,17 (3H, с), 3,92 (3H, с), 4,26 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,44 (2H, с), 5,20 (2H, с), 6,98 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,03 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,25-7,35 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,10-8,17 (2H, м)
41	2,30 (3H, с), 2,54 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,76 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,17 (3H, с), 3,43 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,30 (2H, д, J=5,2 Гц), 4,43 (2H, с), 5,19 (2H, с), 6,95-7,02 (3H, м), 7,13 (1H, т, J=53,0 Гц), 7,31 (1H, т, J=8,8 Гц), 7,37 (1H, дд, J=8,8, 1,3 Гц), 8,07-8,13 (2H, м), 8,98 (1H, с)
42	2,30 (3H, с), 2,54 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,76 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, с), 3,43 (2H, с), 3,93 (3H, с), 4,31 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,42 (2H, с), 5,18 (2H, с), 6,93-7,03 (3H, м), 7,32 (1H, т, J=8,8 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,9, 1,4 Гц), 8,09 (1H, с), 8,12 (1H, т, J=5,3 Гц), 9,11 (1H, с)
43	2,30 (3H, с), 2,54 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,76 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, с), 3,43 (2H, с), 3,91 (3H, с), 4,30 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,43 (2H, с), 5,19 (2H, с), 6,95-7,03 (3H, м), 7,17 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,25-7,34 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,2 Гц), 8,09 (1H, с), 8,31 (1H, д, J=2,5 Гц)
44	1,03 (6H, д, J=6,5 Гц), 2,64 (2H, т, J=5,7 Гц), 2,73 (2H, т, J=5,8 Гц), 2,81 (1H, h, J=6,5 Гц), 3,17 (3H, с), 3,58 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,30 (2H, д, J=5,2 Гц), 4,43 (2H, с), 5,18 (2H, с), 6,94-6,99 (2H, м), 6,99-7,04 (1H, м), 7,18 (1H, т, J=53,0 Гц), 7,31 (1H, т, J=8,8 Гц), 7,37 (1H, дд, J=8,9, 1,3 Гц), 8,05-8,14 (2H, м), 8,98 (1H, с)
45	1,03 (6H, д, J=6,5 Гц), 2,60-2,68 (2H, м), 2,68-2,77 (2H, м), 2,77-2,88 (1H, м), 3,17 (3H, с), 3,59 (2H, с), 3,93 (3H, с), 4,31 (2H, д, J=5,2 Гц), 4,42 (2H, с), 5,18 (2H, с), 6,91-6,99 (2H, м), 6,99-7,05 (1H, м), 7,32 (1H, т, J=8,8 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,9, 1,4 Гц), 8,08 (1H, с), 8,12 (1H, т, J=5,4 Гц), 9,11 (1H, с)

Номер примера	Химический сдвиг
46	1,03 (6H, д, J=6,5 Гц), 2,58-2,69 (2H, м), 2,69-2,77 (2H, м), 2,77-2,87 (1H, м), 3,17 (3H, с), 3,59 (2H, с), 3,91 (3H, с), 4,30 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,43 (2H, с), 5,19 (2H, с), 6,93-7,00 (2H, м), 7,00-7,05 (1H, м), 7,17 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,25-7,34 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,2 Гц), 8,08 (1H, с), 8,31 (1H, д, J=2,5 Гц)
47	0,32-0,39 (2H, м), 0,44-0,50 (2H, м), 1,72-1,79 (1H, м), 2,72 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,79 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,16 (3H, с), 3,66 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,29 (2H, д, J=5,2 Гц), 4,43 (2H, с), 5,18 (2H, с), 6,94-7,00 (2H, м), 7,02 (1H, с), 7,13 (1H, т, J=53,0 Гц), 7,31 (1H, т, J=8,8 Гц), 7,37 (1H, д, J=9,1 Гц), 8,05-8,14 (2H, м), 8,98 (1H, с)
48	0,43-0,50 (2H, м), 1,71-1,80 (1H, м), 2,72 (2H, т, J=5,7 Гц), 2,79 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,16 (3H, с), 3,66 (2H, с), 3,93 (3H, с), 4,31 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,42 (2H, с), 5,18 (2H, с), 6,92-7,00 (2H, м), 7,03 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,32 (1H, т, J=8,8 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,8, 1,4 Гц), 8,07 (1H, с), 8,12 (1H, т, J=5,3 Гц), 9,11 (1H, с)
49	0,32-0,40 (2H, м), 0,42-0,50 (2H, м), 1,72-1,79 (1H, м), 2,72 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,17 (3H, с), 3,66 (2H, с), 3,91 (3H, с), 4,30 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,43 (2H, с), 5,18 (2H, с), 6,95-7,01 (2H, м), 7,03 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,17 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,24-7,35 (2H, м), 8,01 (1H, т, J=5,2 Гц), 8,07 (1H, с), 8,31 (1H, д, J=2,5 Гц)
50	1,07 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,43-2,49 (2H, м), 2,61 (2H, т, J=5,8 Гц), 2,75 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, с), 3,49 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,30 (2H, д, J=5,2 Гц), 4,43 (2H, с), 5,19 (2H, с), 6,95-7,00 (2H, м), 7,00-7,04 (1H, м), 7,18 (1H, т, J=53,0 Гц), 7,31 (1H, т, J=8,8 Гц), 7,37 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,07-8,13 (2H, м), 8,98 (1H, с)
51	1,07 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,47 (2H, кв, J=7,4 Гц), 2,60 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,75 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, с), 3,49 (2H, с), 3,93 (3H, с), 4,31 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,42 (2H, с), 5,18 (2H, с), 6,92-6,99 (2H, м), 6,99-7,05 (1H, м), 7,32 (1H, т, J=8,8 Гц), 7,41 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,09 (1H, с), 8,12 (1H, т, J=5,3 Гц), 9,11 (1H, с)

Номер примера	Химический сдвиг
52	1,07 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,47 (2H, кв, J=7,4 Гц), 2,60 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,75 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, с), 3,49 (2H, с), 3,91 (3H, с), 4,30 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,43 (2H, с), 5,19 (2H, с), 6,96-7,00 (2H, м), 7,03 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,17 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,25-7,35 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,09 (1H, с), 8,31 (1H, д, J=2,5 Гц)
53	2,30 (3H, с), 3,16 (3H, с), 3,92 (3H, с), 4,25 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,42 (2H, с), 4,46 (4H, т, J=5,6 Гц), 5,31 (2H, с), 7,24-7,33 (4H, м), 7,37 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,04 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,17 (1H, д, J=1,0 Гц), 8,19 (1H, с), 9,75 (2H, с)
54	2,31 (3H, с), 2,98 (3H, с), 3,17 (3H, с), 3,93 (3H, с), 4,27 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,43 (6H, с), 5,32 (2H, с), 7,24-7,34 (4H, м), 7,39 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,04 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,18 (1H, с), 8,20 (1H, с), 11,19 (1H, с)
55	1,33 (6H, д, J=6,5, 2,0 Гц), 2,30 (3H, с), 3,16 (3H, с), 3,61-3,65 (1H, м), 3,92 (3H, с), 4,26 (2H, д, J=4,2 Гц), 4,42 (2H, с), 4,46-4,54 (2H, м), 4,69 (2H, дд, J=14,7, 6,1 Гц), 5,32 (2H, с), 7,22 (1H, с), 7,25-7,34 (3H, м), 7,36 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,04 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,17 (1H, д, J=0,9 Гц), 8,20 (1H, с), 11,35 (1H, с)
56	1,08 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,29 (3H, с), 2,65 (2H, кв, J=7,2 Гц), 3,16 (3H, с), 3,78 (4H, с), 3,92 (3H, с), 4,25 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,43 (2H, с), 5,24 (2H, с), 7,04-7,13 (2H, м), 7,19 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,24-7,34 (2H, м), 7,99-8,05 (1H, м), 8,10-8,17 (2H, м)
57	2,44 (3H, с), 3,17 (3H, с), 3,75 (4H, с), 3,92 (3H, с), 4,27-4,33 (2H, м), 4,43 (2H, с), 5,23 (2H, с), 6,99-7,25 (4H, м), 7,28-7,34 (1H, м), 7,34-7,40 (1H, м), 8,06-8,14 (2H, м), 8,98 (1H, с)
58	2,44 (3H, с), 3,17 (3H, с), 3,75 (4H, с), 3,93 (3H, с), 4,31 (2H, д, J=5,2 Гц), 4,42 (2H, с), 5,23 (2H, с), 7,02-7,11 (2H, м), 7,15-7,21 (1H, м), 7,29-7,36 (1H, м), 7,38-7,44 (1H, м), 8,08-8,15 (2H, м), 9,11 (1H, с)

Номер примера	Химический сдвиг
59	1,32 (6H, д, J=6,4 Гц), 3,17 (3H, с), 3,66 (1H, с), 3,93 (3H, с), 4,31 (2H, д, J=5,2 Гц), 4,43 (2H, с), 4,52 (2H, с), 4,71 (2H, д, J=14,9 Гц), 5,32 (2H, с), 7,15 (1H, т, J=53,0 Гц), 7,23 (1H, с), 7,28 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,32 (1H, т, J=8,7 Гц), 7,38 (2H, т, J=8,8 Гц), 8,12 (1H, с), 8,18 (1H, с), 9,00 (1H, с)
60	1,32 (6H, д, J=6,4 Гц), 3,17 (3H, с), 3,67 (1H, с), 3,94 (3H, с), 4,33 (2H, д, J=5,2 Гц), 4,42 (2H, с), 4,53 (2H, с), 4,70 (2H, с), 5,32 (2H, с), 7,22 (1H, с), 7,27 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,35 (2H, кв, J=8,8 Гц), 7,43 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,15 (1H, т, J=5,3 Гц), 8,17 (1H, с), 9,13 (1H, с)
61	2,28 (3H, с), 2,35 (3H, с), 2,69-2,76 (2H, м), 3,46 (2H, с), 3,89-3,97 (5H, м), 4,22 (2H, д, J=4,7 Гц), 5,18 (2H, с), 7,13 (1H, с), 7,26-7,34 (2H, м), 8,08 (1H, с), 8,23 (1H, с), 8,38 (1H, т, J=4,8 Гц)
63	2,31 (3H, с), 2,94 (3H, с), 3,10 (2H, т, J=21,0 Гц), 3,34 (1H, с), 3,71 (1H, с), 3,94 (3H, с), 4,25 (2H, д, J=4,6 Гц), 4,37 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,49 (1H, д, J=17,2 Гц), 5,66 (2H, с), 7,25-7,39 (2H, м), 8,14 (1H, с), 8,44 (1H, с), 8,49 (1H, т, J=4,8 Гц), 8,74 (1H, с), 10,89 (1H, с)
64	2,30 (3H, с), 2,93 (3H, д, J=4,1 Гц), 3,07-3,13 (2H, м), 3,16 (3H, с), 3,30-3,40 (1H, м), 3,68-3,76 (1H, м), 3,92 (3H, с), 4,26 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,32-4,40 (1H, м), 4,41 (2H, s), 4,46-4,52 (1H, м), 5,47 (2H, с), 7,26-7,34 (2H, м), 8,07 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,17 (1H, с), 8,23 (1H, с), 8,40 (1H, с), 11,33 (1H, br s)
68	2,30 (3H, д, J=0,8 Гц), 2,74 (2H, т, J=5,7 Гц), 3,18 (3H, s), 3,85 (2H, т, J= 5,7 Гц), 3,92 (3H, с), 4,26 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,44 (2H, с), 4,65 (2H, с), 5,22 (2H, с), 7,00-7,05 (3H, м), 7,23-7,35 (2H, м), 8,03 (1H, т, J=5,0 Гц), 8,10-8,18 (2H, м)
70	2,30 (3H, с), 2,34 (3H, с), 2,79 (2H, т, J=5,6 Гц), 3,18 (3H, с), 3,50 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,02 (2H, т, J=5,6 Гц), 4,25 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,43 (2H, с), 5,16 (2H, с), 5,91 (1H, с), 7,21-7,35 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,0 Гц), 8,06 (1H, с), 8,14 (1H, д, J=0,9 Гц)

Номер примера	Химический сдвиг
73	(хлороформ-d) 2,43 (3H, д, J=0,8 Гц), 2,98 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,14 (3H, с), 3,37 (3H, д, J=1,8 Гц), 3,55 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,93 (3H, с), 4,38 (2H, дд, J=5,7, 1,5 Гц), 4,56 (2H, д, J=3,5 Гц), 5,23 (2H, с), 6,98 (1H, т, J=8,7 Гц), 7,10-7,16 (2H, м), 7,18-7,23 (1H, м), 7,80 (1H, с), 7,93 (1H, д, J=1,0 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,34 (1H, т, J=6,0 Гц)
82	0,87-0,92 (2H, м), 1,27-1,33 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,35 (3H, с), 2,79 (2H, с), 3,64 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,24 (2H, д, J=4,8 Гц), 5,24 (2H, с), 5,96 (1H, с), 7,12-7,35 (3H, м), 8,08 (1H, с), 8,17 (1H, с), 8,36 (1H, т, J=4,9 Гц)
102	2,30 (3H, с), 2,42 (2H, с), 3H в пике DMSO, 2,69 (1H, с), 2,83 (2H, с), 3,17 (3H, с), 3,60 (1H, бм), 3,92 (3H, с), 4,26 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,43 (2H, с), 5,28 (2H, с), 7,27-7,33 (2H, м), 7,44 (1H, с), 8,03 (1H, т, J=5,0 Гц), 8,17 (2H, д, J=13,6 Гц), 8,29 (1H, с)
103	2,30 (6H, д, J=3,8 Гц), 2,57 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,68 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,18 (3H, с), 3,46 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,27 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,46 (2H, с), 5,28 (2H, с), 6,64 (1H, дд, J=9,7, 2,6 Гц), 6,90 (1H, дд, J=9,5, 2,6 Гц), 7,26-7,33 (2H, м), 8,07 (2H, д, J=12,6 Гц), 8,15 (1H, с)
104	2,30 (3H, с), 2,33 (3H, с), 2,62 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,77 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,18 (3H, с), 3,47 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,26 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,44 (2H, с), 5,36 (2H, с), 6,94 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,25-7,34 (2H, м), 8,05 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,10 (1H, с), 8,15 (1H, с)
105	2,29 (3H, с), 2,39 (3H, с), 3,01 (2H, т, J=12,2 Гц), 3,16 (3H, с), 3,58 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,26 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,43 (2H, с), 5,33 (2H, с), 7,21-7,35 (4H, м), 7,52 (1H, с), 8,04 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,14 (1H, с), 8,19 (1H, с)
106	2,29 (3H, с), 2,39 (3H, с), 3,01 (2H, т, J=12,2 Гц), 3,17 (3H, с), 3,57 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,26 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,43 (2H, с), 5,32 (2H, с), 7,11 (1H, с), 7,22 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,25-7,34 (2H, м), 7,60 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,04 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,15 (1H, с), 8,18 (1H, с)

Номер примера	Химический сдвиг
107	2,30 (3H, c), 2,38 (4H, c), 2,81 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, c), 3,48 (2H, c), 3,92 (3H, c), 4,26 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,43 (2H, c), 5,28 (2H, c), 6,96 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,05 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,26-7,34 (2H, м), 8,04 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,11 (1H, c), 8,15 (1H, c)
108	(D ₂ O) 2,27 (3H, c), 2,99 (3H, c), 3,23 (3H, c), 3,57-3,69 (1H, м), 3,76 (2H, м), 3,93 (3H, c), 4,07-4,21 (1H, м), 4,38 (2H, д, J=8,7 Гц), 4,40-4,53 (5H, м), 5,27 (2H, c), 7,10 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,19 (2H, д, J=5,3 Гц), 7,25 (2H, дд, J=4,5, 2,3 Гц), 7,85-7,92 (1H, м), 7,97 (1H, c)
109	2,30 (3H, c), 2,34 (3H, c), 2,65-2,76 (4H, м), 3,18 (3H, c), 3,53 (2H, c), 3,92 (3H, c), 4,26 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,45 (2H, c), 5,58 (2H, c), 7,23-7,36 (2H, м), 8,09 (1H, т, J=5,0 Гц), 8,15 (1H, c), 8,22 (1H, c)
110	2,30 (3H, c), 2,98-3,02 (2H, м), 3,18 (3H, c), 3,75 (2H, c), 3,92 (5H, д, J=4,8 Гц), 4,26 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,43 (2H, c), 5,19 (2H, c), 6,93 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,06 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 7,10 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,26-7,34 (2H, м), 8,03 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,14 (1H, c), 8,16 (1H, c)
114	(d ₆ DMSO ghb 90 °C) 2,30 (6H, д, J=12,1 Гц), 2,57 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,73 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,16 (3H, c), 3,45 (2H, c), 3,92 (3H, c), 4,25 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,42 (2H, c), 5,27 (2H, c), 6,89 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,03 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,22-7,37 (2H, м), 8,04 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,13 (2H, д, J=17,6 Гц)
115	2,29 (3H, c), 2,77-2,84 (4H, м), 2,94 (2H, тд, J=15,6, 4,3 Гц), 3,16 (3H, c), 3,74 (2H, c), 3,92 (3H, c), 4,25 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,42 (2H, c), 5,27 (2H, c), 6,22 (1H, тт, J=55,7, 4,3, 4,2 Гц), 7,25-7,33 (2H, м), 7,41-7,43 (1H, м), 8,02 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,14 (1H, c), 8,16 (1H, c), 8,27-8,29 (1H, м)
116	2,30 (3H, c), 2,35 (3H, c), 2,56 (2H, т, J=5,8 Гц), 2,79 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, c), 3,43 (2H, c), 3,92 (3H, c), 4,27 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,44 (2H, c), 5,23 (2H, c), 6,86 (2H, д, J=11,4 Гц), 7,27-7,34 (2H, м), 8,03 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,15 (2H, c)

Номер примера	Химический сдвиг
117	1,35 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,30 (3H, д, J=0,9 Гц), 2,99-3,05 (1H, м), 3,16 (3H, с), 3,20-3,30 (2H, м), 3,64-3,69 (2H, м), 3,92 (3H, с), 4,23-4,28 (2H, м), 4,37-4,43 (4H, м), 5,34 (2H, с), 7,24-7,34 (2H, м), 7,59 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,04 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,17 (1H, с), 8,23 (1H, с), 8,43 (1H, д, J=2,1 Гц), 10,63 (1H, уш с)
118	2,27-2,32 (6H, м), 2,54 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,79 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,16 (3H, с), 3,39 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,25 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,42 (2H, с), 5,25 (2H, с), 6,94-6,99 (2H, м), 7,25-7,33 (2H, м), 8,04 (1H, т, J=5,0 Гц), 8,09 (1H, с), 8,13-8,15 (1H, м)
119	2,26-2,32 (3H, м), 2,56 (2H, т, J=5,8 Гц), 2,77 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, с), 3,43 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,25 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,43 (2H, с), 5,19 (2H, с), 6,93 (1H, с), 6,97-7,01 (1H, м), 7,04-7,10 (1H, м), 7,24-7,33 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,11 (1H, с), 8,14-8,15 (1H, м)
120	1,44-1,54 (1H, м), 1,71-1,83 (2H, м), 2,22-2,32 (4H, м), 2,33-2,40 (1H, м), 2,42-2,48 (1H, м), 2,67-2,75 (1H, м), 2,86-3,00 (2H, м), 3,04-3,12 (1H, м), 3,16 (3H, с), 3,19-3,28 (1H, м), 3,92 (3H, с), 4,25 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,43 (2H, с), 5,21 (2H, с), 6,95-7,02 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,23-7,34 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,11 (1H, с), 8,14 (1H, с)
121	2,23-2,27 (3H, м), 2,29 (3H, с), 2,39-2,47 (4H, м), 2,78-2,84 (4H, м), 3,17 (3H, с), 3,92 (3H, с), 4,25 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,43 (2H, с), 5,20 (2H, с), 6,97 (1H, дд, J=7,6, 1,9 Гц), 7,00 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,08 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,25-7,33 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,12 (1H, с), 8,15 (1H, д, J=0,9 Гц)
122	0,93 (6H, с), 2,29 (3H, с), 2,47-2,54 (4H, м), 2,73-2,83 (4H, м), 2,83-2,92 (1H, м), 3,17 (3H, с), 3,92 (3H, с), 4,25 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,43 (2H, с), 5,19 (2H, с), 6,93-7,02 (2H, м), 7,08 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,25-7,34 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,0 Гц), 8,13 (1H, с), 8,15 (1H, с)

Номер примера	Химический сдвиг
123	1,21 (3H, д, J=6,5 Гц), 1,25 (3H, дд, J=6,4, 2,4 Гц), 1,39-1,49 (2H, м), 2,31 (3H, дд, J=4,8, 0,8 Гц), 2,32-2,44 (2H, м), 3,17 (3H, д, J=0,9 Гц), 3,27-3,34 (1H, м), 3,93 (3H, с), 4,27 (2H, д, J=4,0 Гц), 4,43 (2H, д, J=13,1 Гц), 5,31-5,44 (4H, м), 7,24-7,36 (4H, м), 7,44-7,50 (1H, м), 8,05 (1H, кв, J=5,4 Гц), 8,19 (1H, дд, J=6,4, 1,0 Гц), 8,23 (1H, д, J=4,0 Гц), 9,80 (0,5H, д, J=9,1 Гц), 10,56 (0,5H, д, J=8,6 Гц)
124	1,37 (3H, с), 1,72 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,83 (3H, д, J=5,0 Гц), 3,16 (3H, с), 3,92 (3H, с), 4,26 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,43 (2H, с), 4,47 (1H, дд, J=14,3, 8,2 Гц), 4,61 (1H, дд, J=14,3, 5,5 Гц), 5,31 (2H, с), 7,19 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 7,25-7,35 (3H, м), 7,38 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,05 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,17 (1H, д, J=1,0 Гц), 8,21 (1H, с), 11,19 (1H, с)
125	2,28 (3H, с), 2,36 (3H, с), 2,80 (2H, т, J=5,6 Гц), 3,53 (2H, с), 3,93 (3H, с), 4,04 (2H, т, J=5,6 Гц), 4,23 (2H, д, J=4,7 Гц), 5,30 (2H, с), 5,99 (1H, с), 7,26-7,35 (2H, м), 8,09 (1H, с), 8,26 (1H, с), 8,39 (1H, т, J=4,8 Гц)
126	0,80-0,92 (4H, м), 2,28 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,40 (2H, с), 3,17 (3H, с), 3,53 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,25 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,42 (2H, с), 5,17 (2H, с), 6,67 (1H, д, J=8,1 Гц), 6,92 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,97 (1H, дд, J=8,2, 1,9 Гц), 7,24-7,34 (2H, м), 8,02 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,10 (1H, с), 8,14 (1H, с)
127	0,77-0,83 (2H, м), 0,85-0,91 (2H, м), 2,29 (3H, с), 2,75 (2H, с), 3,16 (3H, с), 3,85-3,95 (5H, м), 4,25 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,42 (2H, с), 5,17 (2H, с), 6,69 (1H, д, J=8,1 Гц), 6,91 (1H, с), 6,98 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,24-7,34 (2H, м), 8,01 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,10 (1H, с), 8,15 (1H, с)
128	1,31 (6H, с), 2,30 (3H, с), 2,62 (3H, т, J=5,8 Гц), 2,91 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,17 (3H, с), 3,92 (3H, с), 4,26 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,44 (2H, с), 5,21 (2H, с), 6,89 (1H, дд, J=7,6, 1,7 Гц), 6,98 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,20 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,23-7,35 (2H, м), 8,03 (1H, т, J=5,0 Гц), 8,14 (2H, д, J=13,4 Гц)

Номер примера	Химический сдвиг
129	1,28 (6H, c), 2,29 (3H, c), 2,31 (3H, c), 2,71 (4H, c), 3,16 (3H, c), 3,91 (3H, c), 4,25 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,44 (2H, c), 5,22 (2H, c), 6,85-6,94 (1H, м), 6,99 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,22-7,34 (3H, м), 8,02 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,13 (1H, c), 8,14 (1H, д, J=1,0 Гц)
130	1,17 (6H, c), 2,29 (3H, c), 2,67 (2H, c), 3,17 (3H, c), 3,80 (2H, c), 3,92 (3H, c), 4,22-4,29 (2H, м), 4,43 (2H, c), 5,17 (2H, c), 6,84-6,89 (1H, м), 6,99-7,05 (1H, м), 7,24-7,33 (3H, м), 8,02 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,10-8,17 (2H, м), NH не наблюдали.
131	2,26-2,30 (3H, м), 2,36 (3H, c), 2,60 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,81 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,49 (2H, c), 3,93 (3H, c), 4,22-4,26 (2H, м), 5,43 (2H, c), 7,04 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,27-7,35 (2H, м), 7,56 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,10 (1H, д, J=1,0 Гц), 8,33 (1H, д, J=1,0 Гц), 8,41 (1H, т, J=4,8 Гц)
132	1,34 (6H, т, J=6,8 Гц), 2,30 (3H, c), 3,08-3,15 (1H, м), 3,16 (3H, c), 3,32-3,45 (2H, м), 3,59-3,66 (1H, м), 3,68-3,74 (1H, м), 3,92 (3H, c), 4,26 (2H, д, J=4,6 Гц), 4,35-4,47 (4H, м), 5,38 (2H, c), 7,24-7,35 (2H, м), 7,61 (1H, c), 8,06 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,19 (1H, c), 8,25 (1H, c), 8,54 (1H, д, J=2,0 Гц), 10,97 (1H, c)
133	2,30 (c, 3H), 2,74 (т, 2H, J=5,8 Гц), 3,17 (c, 3H), 3,85 (т, 2H, J=5,8 Гц), 3,92 (c, 3H), 4,26 (д, 2H, 5,0 Гц), 4,44 (c, 2H), 4,64 (c, 2H), 5,21 (c, 2H), 6,90-6,95 (м, 1H), 7,05 (дд, 1H, J=7,8, 1,9 Гц), 7,11 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,25-7,34 (м, 2H), 8,03 (т, 1H, 5,0 Гц), 8,13 (c, 1H), 8,16 (c, 1H)
134	1,20 (6H, c), 2,22-2,35 (8H, м), 3,17 (3H, c), 3,40 (2H, c), 3,92 (3H, c), 4,25 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,43 (2H, c), 5,18 (2H, c), 6,89 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,02 (1H, дд, J=8,0, 1,9 Гц), 7,25-7,34 (3H, м), 8,02 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,14 (2H, д, J=8,5 Гц)
135	2,29 (3H, д, J=0,8 Гц), 2,93 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,00 (3H, c), 3,17 (3H, c), 3,51 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,92 (3H, c), 4,26 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,44 (2H, c), 5,32 (2H, c), 7,12 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,17 (1H, дд, J=1,7, 8,0 Гц), 7,25-7,34 (2H, м), 7,82 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,04 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,15 (1H, д, J=1,0 Гц), 8,19 (1H, c)

Номер примера	Химический сдвиг
136	2,27 (3H, c), 2,35 (3H, c), 2,80 (2H, т, J=5,6 Гц), 3,52 (2H, c), 3,92 (3H, c), 4,04 (2H, т, J=5,6 Гц), 4,24 (2H, д, J=4,8 Гц), 5,26 (2H, c), 5,97 (1H, c), 7,09-7,39 (3H, м), 8,09 (1H, д, J=0,9 Гц), 8,22 (1H, c), 8,37 (1H, т, J=4,9 Гц)
137	2,26 (3H, c), 2,35 (3H, c), 2,59 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,81 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,51 (2H, c), 3,92 (3H, c), 4,24 (2H, д, J=4,8 Гц), 5,38 (2H, c), 7,11-7,34 (3H, м), 7,46 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,06-8,10 (1H, м), 8,22-8,26 (1H, м), 8,32 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,35 (1H, т, J=4,9 Гц)
138	2,29 (3H, c), 2,92 (3H, c), 3,07 (1H, д, J=17,9 Гц), 3,27 (1H, д, J=17,8 Гц), 3,44 (1H, д, J=9,9 Гц), 3,70 (1H, c), 3,93 (3H, c), 4,25 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,32 (1H, дд, J=15,9, 8,2 Гц), 4,51 (1H, д, J=15,5 Гц), 5,51 (2H, c), 7,17 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,28-7,35 (2H, м), 7,68 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,13 (1H, c), 8,42 (1H, c), 8,46 (1H, c)
147	1,36 (6H, д, J=6,5 Гц), 2,34 (3H, c), 3,29 (3H, c), 3,70 (1H, д, J=6,9 Гц), 3,94 (3H, c), 4,35 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,47 (2H, c), 4,54 (2H, д, J=14,0 Гц), 4,72 (2H, д, J=14,5 Гц), 5,28 (2H, c), 7,20-7,35 (4H, м), 7,39 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,62 (1H, c), 7,65 (1H, т, J=6,0 Гц), 8,11 (1H, c), 11,34 (1H, c)
148	2,33 (6H, д, J=10,0 Гц), 2,61 (2H, д, J=6,2 Гц), 2,79 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,24 (3H, c), 3,48 (2H, c), 3,91 (3H, c), 4,28 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,41 (2H, c), 5,14 (2H, c), 6,94 (1H, c), 7,00 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,09 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,63 (1H, c), 7,86 (1H, т, J=5,8 Гц), 8,22 (1H, c)
149	0,80 (2H, дт, J=5,2, 2,9 Гц), 0,86 (2H, дт, J=8,1, 3,0 Гц), 1,94 (1H, ддд, J=13,0, 8,3, 4,9 Гц), 2,32 (6H, д, J=4,2 Гц), 2,57 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,78 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,45 (2H, c), 3,91 (3H, c), 4,30 (2H, д, J=5,9 Гц), 5,20 (2H, c), 6,91 (1H, c), 6,97 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,09 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,29 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,56 (1H, c), 7,62 (1H, т, J=6,0 Гц), 8,22 (1H, c)

Номер примера	Химический сдвиг
150	0,96 (4H, д, J=7,8 Гц), 1,37 (6H, д, J=6,5 Гц), 2,02 (1H, р, J=6,7 Гц), 2,34 (3H, с), 3,69 (1H, с), 3,94 (3H, с), 4,33-4,37 (2H, м), 4,54 (2H, д, J=12,5 Гц), 4,72 (2H, д, J=14,8 Гц), 5,38 (2H, с), 7,24-7,32 (4H, м), 7,40 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,66 (1H, с), 7,84 (1H, с), 8,11 (1H, с), 11,60 (1H, с)
151	2,23 (3H, с), 2,31 (3H, с), 2,33 (3H, с), 2,56 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,78 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,44 (2H, с), 3,91 (3H, с), 4,27 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,09 (2H, с), 6,86 (1H, с), 6,91-6,95 (1H, м), 7,09 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,29 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,59 (1H, с), 7,78 (1H, т, J=5,8 Гц), 8,23 (1H, с)
152	2,29 (3H, с), 2,30 (3H, с), 2,55 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,77 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,43 (2H, с), 3,90 (3H, с), 4,32 (2H, д, J=5,3 Гц), 5,54 (2H, с), 7,01 (1H, с), 7,03-7,12 (2H, м), 7,24-7,33 (2H, м), 8,18 (1H, с), 8,51 (1H, т, J=5,5 Гц), 8,55 (1H, с)
153	1,33 (6H, дд, J=6,5, 2,2 Гц), 2,30 (3H, с), 3,60-3,71 (1H, м), 3,91 (3H, с), 4,33 (2H, д, J=4,8 Гц), 4,51 (2H, дд, J=14,3, 8,3 Гц), 4,70 (2H, дд, J=14,5, 6,7 Гц), 5,68 (2H, с), 7,25-7,34 (3H, м), 7,35-7,42 (2H, м), 8,20 (1H, с), 8,53 (1H, т, J=5,5 Гц), 8,62 (1H, с), 11,44 (1H, с)
155	2,30 (3H, с), 2,55 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,76 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,17 (3H, с), 3,42 (2H, с), 4,39 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,43 (2H, с), 5,19 (2H, с), 6,92 (1H, с), 6,98 (1H, дд, J=7,8, 1,8 Гц), 7,03-7,28 (2H, м), 7,49 (1H, дд, J=8,7, 1,4 Гц), 7,80 (1H, т, J=8,2 Гц), 8,08 (1H, с), 8,18 (1H, т, J=5,3 Гц), 9,10 (1H, с)
156	2,30 (3H, с), 2,55 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,76 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,15 (3H, с), 3,42 (2H, с), 3,95 (3H, с), 4,28 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,43 (2H, с), 5,19 (2H, с), 6,93 (1H, с), 6,99 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,19 (1H, т, J=53,0 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,54 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,06 (1H, т, J=5,0 Гц), 8,12 (1H, с), 8,94 (1H, с)

Номер примера	Химический сдвиг
157	2,06 (3H, т, J=19,2 Гц), 2,30 (3H, с), 2,54 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,76 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,16 (3H, с), 3,41 (2H, с), 4,41-4,45 (4H, м), 5,19 (2H, с), 6,90-6,93 (1H, м), 6,96-7,00 (1H, м), 7,05 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,17 (1H, т, J=51,9 Гц), 7,55 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,73 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,09 (1H, с), 8,17 (1H, дд, J=5,3 Гц), 9,14 (1H, с)
158	2,24 (3H, с), 2,38-2,47 (4H, м), 2,77-2,84 (4H, м), 3,17 (3H, с), 3,93 (3H, с), 4,31 (2H, д, J=5,4 Гц), 4,43 (2H, с), 5,19 (2H, с), 6,95 (1H, дд, J=7,5, 1,9 Гц), 6,98 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,07 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,32 (1H, дд, J=8,8 Гц), 7,42 (1H, дд, J=8,9, 1,4 Гц), 8,09 (1H, с), 8,12 (1H, т, J=5,3 Гц), 9,11 (1H, д, J=0,9 Гц)
159	1,11 (2H, с), 2,29 (3H, с), 2,35 (3H, с), 2,62 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,78 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,08 (1H, с), 3,48 (2H, с), 3,93 (3H, с), 4,29 (2H, д, J=4,8 Гц), 5,02 (2H, с), 6,40 (1H, дд, J=7,1, 1,9 Гц), 6,59 (1H, с), 6,66 (1H, д, J=1,9 Гц), 6,96 (1H, с), 6,98-7,11 (2H, м), 7,19-7,35 (2H, м), 7,81 (1H, д, J=7,1 Гц), 8,12 (1H, с), 8,74 (1H, т, J=4,8 Гц)
160	2,26 (3H, с), 2,31 (3H, с), 2,56 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,77 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,43 (2H, с), 3,92 (3H, с), 4,28 (2H, д, J=4,7 Гц), 5,04 (2H, с), 6,41 (1H, д, J=9,6 Гц), 6,96 (1H, с), 7,00-7,09 (2H, м), 7,23-7,34 (2H, м), 7,74 (1H, дд, J=9,6, 2,6 Гц), 8,12 (1H, с), 8,28 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,38 (1H, т, J=4,9 Гц)
161	2,25 (3H, с), 2,30 (3H, с), 2,54 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,75 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,41 (2H, с), 3,92 (5H, с), 4,34 (2H, д, J=4,7 Гц), 6,91 (1H, с), 6,95-7,05 (2H, м), 7,23-7,34 (2H, м), 7,85 (1H, т, J=2,2 Гц), 8,12 (1H, с), 8,57 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,66 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,77 (1H, т, J=4,9 Гц)
162	(хлороформ-d) 2,43 (3H, д, J=0,8 Гц), 2,99 (1H, дд, J=17,4, 6,2 Гц), 3,35 (3H, с), 3,36 (3H, с), 3,46-3,56 (1H, м), 3,61 (1H, дт, J=11,7, 6,1 Гц), 3,64-3,75 (1H, м), 3,93 (3H, с), 4,36-4,41 (2H, м), 4,44-4,57 (2H, м), 4,55 (2H, с), 5,17 (2H, с), 6,90 (1H, с), 6,99 (1H, т, J=8,7 Гц), 7,13 (2H, дд, J=8,8, 1,7 Гц), 7,21 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,84 (2H, д, J=13,6 Гц), 8,27- 8,34 (1H, м)

Номер примера	Химический сдвиг
RC1	2,28 (3H, c), 3,17 (3H, c), 3,91 (3H, c), 4,26 (2H, д, J=5,0 Гц), 4,45 (2H, c), 5,51 (2H, c), 7,23-7,34 (2H, м), 7,60-7,68 (1H, м), 7,81 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,92-8,00 (2H, м), 8,04 (1H, т, J=5,0 Гц), 8,15 (1H, д, J=1,0 Гц), 8,24 (1H, c), 8,50 (1H, д, J=5,7 Гц), 9,30 (1H, c)
RC2	2,64 (3H, c), 3,19 (3H, c), 3,93 (3H, c), 4,23 (2H, д, J=4,8 Гц), 4,44 (2H, c), 5,46 (2H, c), 7,33-7,43 (3H, м), 7,56 (1H, дд, J=8,7, 1,5 Гц), 7,76 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,88 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,18-8,23 (3H, м), 9,75 (1H, c)
RC3	3,19 (3H, c), 3,93 (3H, c), 4,24 (2H, д, J=5,4 Гц), 4,44 (2H, c), 5,50 (2H, c), 7,29-7,44 (2H, м), 7,53 (1H, дд, J=8,3, 4,2 Гц), 7,61 (1H, дд, J=8,7, 2,0 Гц), 7,82 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,00 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,18 (1H, т, J=5,3 Гц), 8,21 (1H, c), 8,35 (1H, дд, J=8,4, 1,8 Гц), 8,89 (1H, дд, J=4,2, 1,7 Гц), 9,74 (1H, c)
RC5	1,89-1,92 (4H, м), 3,17 (3H, c), 3,43-3,46 (4H, м), 3,92 (3H, c), 4,22 (2H, д, J=4,4 Гц), 4,42 (2H, c), 5,10 (2H, c), 7,29-7,35 (2H, м), 7,92 (1H, д, J=0,8 Гц), 8,04 (1H, т, J=5,0 Гц), 8,09 (1H, c), 8,34 (2H, c), 8,45 (1H, д, J=0,9 Гц)
RC6	1,89-1,92 (4H, м), 2,28 (3H, c), 3,17 (3H, c), 3,45 (4H, т, J=6,6 Гц), 3,92 (3H, c), 4,24 (2H, д, J=4,6 Гц), 4,42 (2H, c), 5,11 (2H, c), 7,25-7,32 (2H, м), 8,00 (1H, т, J=5,0 Гц), 8,09 (1H, c), 8,13 (1H, c), 8,34 (2H, c)
RC7	1,89-1,92 (4H, м), 3,17 (3H, c), 3,43-3,46 (4H, м), 3,93 (3H, c), 4,25 (2H, д, J=4,8 Гц), 4,42 (2H, c), 5,10 (2H, c), 7,28 (1H, т, J=54,1 Гц), 7,31-7,38 (2H, м), 8,08 (1H, c), 8,09 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,33 (2H, c), 8,89 (1H, т, J=1,4 Гц)

Некоторые из конкретных примеров в таблице 11 выделяли в виде их фармацевтически приемлемых солей, обычно солей HCl. Таким образом, ¹H ЯМР данные получали для некоторых из данных конкретных примеров в виде фармацевтически приемлемой соли. Когда ¹H ЯМР данные получали для HCl соли одного из конкретных примеров, можно было обнаружить дополнительный протон. Специалисты в данной области легко смогут идентифицировать данный дополнительный протон. Специалисты в данной области также знают, как превратить солевую форму в свободное основание (и наоборот).

Биологические способы

Способность соединений формулы (I) ингибировать плазменный калликреин можно определить, применяя следующий биологический анализ:

Определение IC₅₀ для плазменного калликреина

Ингибирующую активность плазменного калликреина *in vitro* определяли, применяя стандартные опубликованные способы (смотри, например, Johansen et al., *Int. J. Tiss. Reac.* 1986, **8**, 185; Shori et al., *Biochem. Pharmacol.*, 1992, **43**, 1209; Stürzebecher et al., *Biol. Chem. Hoppe-Seyley*, 1992, **373**, 1025). Человеческий плазменный калликреин (Protogen) инкубировали при 25°C с флуорогенным субстратом H-DPro-Phe-Arg-AFC и различными концентрациями испытуемого соединения. Остаточную активность фермента (начальная скорость реакции) определяли измерением изменения оптического поглощения при 410 нм и определяли значение IC₅₀ для испытуемого соединения.

Данные, полученные в результате даного анализа, показаны в таблице 12, применяя следующую шкалу:

Категория	IC ₅₀ (нМ)
A	<10
B	10-30
C	30-100
D	100-1000

Отобранные соединения подвергали дополнительному скринингу на ингибирующую активность в отношении родственного фермента KLK1. Способность соединений формулы (I) ингибировать KLK1 можно определить, применяя следующий биологический анализ:

Определение IC₅₀ для KLK1

KLK1 ингибирующую активность *in vitro* определяли, применяя стандартные опубликованные способы (смотри, например, Johansen et al., *Int. J. Tiss. Reac.* 1986, **8**, 185; Shori et al., *Biochem. Pharmacol.*, 1992, **43**, 1209; Stürzebecher et al., *Biol. Chem. Hoppe-Seyley*, 1992, **373**, 1025). Человеческий KLK1 (Callbiochem) инкубировали при 25°C с флуорогенным субстратом H-DVal-Leu-Arg-AFC и различными концентрациями испытуемого соединения. Остаточную ферментативную активность (первоначальную скорость реакции) определяли измерением изменения оптического поглощения при 410 нм и определяли значение IC₅₀ для испытуемого соединения.

Данные, полученные в результате даного анализа, показаны в таблице 12.

Отобранные соединения подвергали дополнительному скринингу на ингибирующую активность в отношении родственного фермента FXIa. Способность соединений формулы (I) ингибировать FXIa можно определить, применяя следующий биологический анализ:

Определение % ингибирования для FXIa

FXIa ингибирующую активность *in vitro* определяли, применяя стандартные опубликованные способы (смотри, например, Johansen et al., *Int. J. Tiss. Reac.* 1986, **8**, 185;

Shori et al., *Biochem. Pharmacol.*, 1992, **43**, 1209; Stürzebecher et al., *Biol. Chem. Hoppe-Seyley*, 1992, **373**, 1025). Человеческий FXIa (Enzyme Research Laboratories) инкубировали при 25°C с флуорогенным субстратом Z-Gly-Pro-Arg-AFC и 40 мкМ испытуемого соединения (или альтернативно при различных концентрациях испытуемого соединения для определения IC₅₀). Остаточную ферментативную активность (первоначальную скорость реакции) определяли измерением изменения оптического поглощения при 410 нм и определяли величину IC₅₀ для испытуемого соединения.

Данные, полученные в результате данного анализа, показаны в таблице 12.

Таблица 12: данные по ингибированию ферментов

Номер примера	IC ₅₀ (человеческий PKal)	IC ₅₀ (человеческий KLK1) нМ	IC ₅₀ (человеческий FXIa) нМ
1	A	>40000	>40000
2	A	>40000	>40000
3	A	>40000	>40000
4	A	>40000	1030
6	A	>40000	>40000
7	A	>40000	>40000
8	B	>40000	>40000
9	C	>40000	>40000
11	A	>40000	18900
12	A	>40000	>40000
13	A	>40000	>40000
14	A	>40000	28100
15	A	>40000	>40000
16	A	>40000	>40000
17	A	>40000	>40000
18	A	>40000	>40000

Номер примера	IC ₅₀ (человеческий PKal)	IC ₅₀ (человеческий KLK1) нМ	IC ₅₀ (человеческий FXIa) нМ
19	A	>40000	>40000
20	B	>40000	>40000
21	A	>40000	36800
22	A	>40000	>40000
23	A	>40000	>40000
24	A	>40000	23800
25	A	>40000	>40000
26	A	>40000	>40000
27	A	>40000	33900
29	A	>40000	>40000
30	A	>40000	39600
31	A	>40000	34600
32	A	>40000	19600
33	A		
34	A	>40000	>40000
35	C	>40000	>40000
36	A	>4000	>4000
37	A	>40000	>40000
38	A	>40000	>40000
40	B	>40000	>40000
41	A	>40000	>40000

Номер примера	IC ₅₀ (человеческий PKal)	IC ₅₀ (человеческий KLK1) нМ	IC ₅₀ (человеческий FXIa) нМ
42	A	>40000	>40000
43	A	>40000	31800
44	A	>40000	>40000
45	A	>40000	>40000
46	A	>40000	>40000
47	C	>40000	>40000
48	C	>40000	>40000
49	B	>40000	>40000
50	A	>40000	>40000
51	A	>40000	>40000
52	A	>40000	>40000
53	C	>4000	>4000
54	A	>4000	>4000
55	A	>40000	>40000
56	A	>40000	16300
57	A	>40000	28800
58	A	>40000	17000
59	A	>40000	>40000
60	A	>40000	>40000
61	C	>40000	>40000
64	C	>40000	>40000

Номер примера	IC ₅₀ (человеческий PKal)	IC ₅₀ (человеческий KLK1) нМ	IC ₅₀ (человеческий FXIa) нМ
68	B	>40000	>40000
70	B	>40000	>40000
73	C	>40000	11300
82	A	>40000	18200
102	A	>40000	34200
103	C	>40000	>40000
104	C	>40000	>40000
105	A	>40000	30000
106	A	>40000	23100
107	A	>40000	>40000
108	D	>40000	>40000
109	D	>40000	>40000
110	D	>40000	>40000
114	B	>40000	>40000
115	B	>4000	>4000
116	A	>4000	>4000
117	B	>40000	>40000
118	A	>40000	9900
119	A		
120	A	>40000	>40000
121	A	>40000	>40000

Номер примера	IC ₅₀ (человеческий PKal)	IC ₅₀ (человеческий KLK1) нМ	IC ₅₀ (человеческий FXIa) нМ
122	A	>40000	>40000
123	C	>40000	>40000
124	C	>40000	>40000
125	A	>40000	>40000
126	A	>40000	>40000
127	A	>40000	>40000
128	C		
129	B		
130	B		
131	B		
132	B		
133	D	>40000	>40000
134	B	>40000	>40000
135	B	>40000	16296
136	A	>40000	>40000
137	A	>40000	21890
138	B	>40000	>40000
147	B	>40000	>40000
148	B	>40000	>40000
149	B	>40000	>40000
150	B	>40000	>40000

Номер примера	IC ₅₀ (человеческий PKal)	IC ₅₀ (человеческий KLK1) нМ	IC ₅₀ (человеческий FXIa) нМ
151	B	>40000	>40000
152	A	>40000	>40000
153	A	>40000	>40000
155	D	>40000	>40000
156	A	>40000	>40000
157	D	>40000	>40000
158	A	>40000	>40000
159	D	>40000	>40000
160	A	>40000	>40000
161	A	>40000	>40000
RC1	D		
RC2	A	>40000	218
RC3	A	>40000	1920
RC4	A	>40000	127
RC5	A	>40000	970
RC6	A	>40000	1840
RC7	A	>40000	559

Отобранные соединения подвергали дальнейшему скринингу на растворимость в имитации кишечной жидкости натошак (FaSSIF). Растворимость соединения формулы (I) через 24 часа в FaSSIF можно определить, применяя следующий способ испытания:

Приблизительно 1 мг испытуемого соединения точно взвешивали в 2 мл пробирке. Объемы FaSSIF раствора (предварительно нагретого до 37 °С) добавляли в пробирку, получая номинальную концентрацию 1 мг/мл (в виде свободного основания). FaSSIF раствор получали в день применения. Образцы встряхивали перед помещением в Titramax

1000 шейкер в течение 24 ч при 37 °С и приблизительно 500 об/мин. Образцы переносили в эппендорф пробирки и центрифугировали при 15000 g (относительная центробежная сила) в течение 10 мин при 37 °С и анализировали на концентрацию испытуемого соединения LCMS.

Данные, полученные в результате данного анализа, показаны в таблице 13.

Таблица 13: растворимость

Номер примера	FASSIF растворимость 24 ч, мг/мл
1	0,93
2	0,71
4	>1
11	0,73
13	0,86
15	>1
22	0,76
23	0,87
24	0,73
25	1,00
26	>1
27	0,96
30	0,92
34	>1
35	0,51
36	0,88
37	>1
38	0,74

Номер примера	FASSIF растворимость 24 ч, мг/мл
40	>1
41	>1
42	0,87
43	0,80
44	>1
45	0,84
46	>1
50	0,72
51	0,77
54	0,82
55	>1
117	0,90
118	0,93
119	0,96
122	0,73
125	0,65
126	0,88
127	0,81
132	0,56
133	0,05
136	0,73

Номер примера	FASSIF растворимость 24 ч, мг/мл
137	0,81
138	>1
147	>1
148	>1
149	0,91
151	0,75
152	1,00
153	0,95
156	>1
160	0,82
161	>1
RC1	0,04
RC2	0,02
RC3	0,02
RC4	0,17
RC5	0,02
RC6	0,10
RC7	0,01

Фармакокинетические параметры

Фармакокинетические исследования соединений в таблице 14 проводили для оценки фармакокинетики после однократного перорального введения самцам крыс линии Спрега-Доули. Двум крысам давали однократно перорально дозу 5 мг/кг номинальной концентрации 1 мг/мл (5 мг/кг) композиции испытуемого соединения в растворителе 10% ДМСО/10% кремофор/80% SWFI. После дозирования образцы крови собирались в

течение 24 часов. Время отбора составляло 5, 15 и 30 минут, затем 1, 2, 4, 6, 8 и 12 часов. После отбора образцы крови центрифугировали, и фракцию плазмы анализировали на концентрацию испытуемого соединения LCMS. Данные о пероральном воздействии, полученные в ходе данных исследований, показаны ниже:

Таблица 14: данные о пероральном воздействии

Номер примера	Пероральная доза (мг/кг)	Стах (нг/мл)
1	6,1	88
2	6,8	134
13	5	88
15	5,1	78
23	4,9	20
24	5,1	24
37	5,0	38
38	6,1	51
46	5,6	34
54	5,0	154
55	5	136
126	6,3	63
127	5,2	9

Данные рентгеноструктурного анализа

Кристаллические структуры разрешали с помощью молекулярной замены с применением структуры человеческого плазменного калликреина, связанного с бензамидином (код PDB 2ANW) (Tang, Journal of Biological Chemistry, Vol. 280, № 49, pp. 41077-41089, 9 декабря 2005 г.). Остатки нумеруют с применением канонической системы нумерации химоотрипсина. Фигуры 1-20 конструировали Maestro (Schrodinger).

Фигуры 1-3 показывают ключевые взаимодействия примера 1 с плазменным калликреином человека.

Фигуры 4-6 показывают ключевые взаимодействия примера 160 с плазменным калликреином человека.

Фигуры 7-9 показывают ключевые взаимодействия примера 36 с плазменным калликреином человека.

Фигуры 10-12 показывают ключевые взаимодействия примера 11 с плазменным калликреином человека.

Фигуры 13-15 показывают ключевые взаимодействия примера 126 с плазменным калликреином человека.

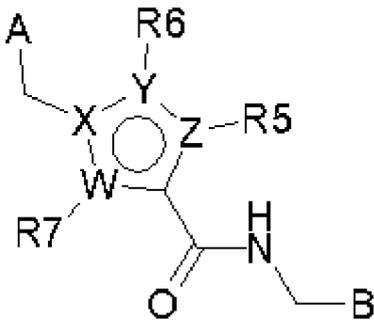
Фигуры 16-18 показывают ключевые взаимодействия RC4 с плазменным калликреином человека.

Фигуры 19 и 20 показывают наложение взаимодействий RC4 с примером 1 с плазменным калликреином.

Фигуры 1-20 показывают, что соединения настоящего изобретения может совершать ряд ключевых взаимодействий с плазменным калликреином. В частности, соединения настоящего изобретения могут осуществлять катионные P_i взаимодействие между Trp215 и гетероатомом в A''. Более того, при связывании с плазменным калликреином соединения настоящего изобретения могут вызывать сдвиг в Trp215, чтобы максимизировать благоприятное катионное P_i взаимодействие. RC4 не обеспечивает данного катионного P_i взаимодействие с Trp215. Не желая быть связанными какой-либо теорией, авторы изобретения считают, что данное катионное P_i взаимодействие способствует эффектам настоящего изобретения, которые, среди прочего, обеспечивают получение соединений с высокой эффективностью и селективностью в отношении ингибирования плазменного калликреина, а также с высокой растворимостью.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



Формула (I)

где

W, X, Y и Z независимо выбраны из C, C(R16)-C, C(R16)=C, C=N, O и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 5- или 6-членный гетероарил;

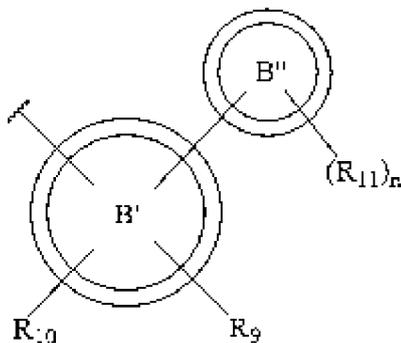
R5, R6 и R7 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN, CF₃, арила, гетероарила^a, N-соединенного пирролидинила, N-соединенного пиперидинила, N-соединенного морфолинила, N-соединенного пиперазинила, -NR13R14, -COOR13, -CONR13R14 и -NR13COR14;

R16 независимо выбран из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN, CF₃, арила, гетероарила^a, N-соединенного пирролидинила, N-соединенного пиперидинила, N-соединенного морфолинила, N-соединенного пиперазинила, -NR13R14, -COOR13, -CONR13R14 и -NR13COR14; или

W, X, Y и Z независимо выбраны из C, C(R16)-C, C(R16)=C, C=N и N, и один из R5, R6, R7 или R16 представляет собой оксо так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 2-пиридон или 4-пиридон;

где другие из R5, R6, R7 и R16 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN, CF₃, арила, гетероарила^a, N-соединенного пирролидинила, N-соединенного пиперидинила, N-соединенного морфолинила, N-соединенного пиперазинила, -NR13R14, -COOR13, -CONR13R14 и -NR13COR14;

B имеет формулу (II), содержащую ароматические кольца B' и B'', которые соединены связью:



Формула (II)

V' представляет собой фенил или пиридил;

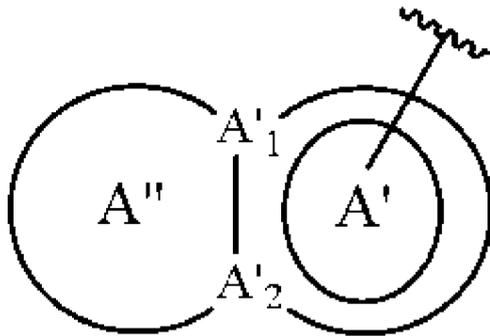
V'' представляет собой пиррол, пиразол, триазол, или тетразол;

n равен 0, 1, или 2;

R_9 и R_{10} независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN и CF_3 ;

каждый R_{11} независимо выбран из алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, -COOR₁₃, -CONR₁₃NR₁₄, CN и CF_3 ;

A представляет собой гетероциклическое кольцо формулы (III), содержащее ароматическое кольцо (A'), конденсированное с неароматическим кольцом (A''):



Формула (III)

$A'1$ и $A'2$ независимо представляют собой C или N;

A' представляет собой гетероарил или фенил, где фенил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF_3 , галогена, CN и CF_3 , и где гетероарил может быть необязательно замещен, как указано ниже;

A'' представляет собой гетероциклоалкил;

необязательно где углеродный кольцевой атом в A'' замещен алкиленом или гетероалкиленом так, что углеродный кольцевой атом в A'' вместе с алкиленом или гетероалкиленом образует циклоалкил или гетероциклоалкил^a, который является спиро к кольцу A'' ; и/или

необязательно где два кольцевых атома в A'' соединены алкиленом или гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена;

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 10 углеродных атомов (C_1-C_{10}), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-10 углеродных атомов (C_3-C_{10}); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6)алкокси, OH, -NR₁₃R₁₄, -COOR₁₃, -CONR₁₃R₁₄, CN, CF_3 , галогена;

алкил^b представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 10 углеродных атомов (C_1-C_{10}), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-10 углеродных атомов (C_3-C_{10}); алкил^b может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6)алкокси, OH, CN, CF_3 , галогена;

алкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 1-5 углеродных атомов (C_1-C_5); алкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C_1-C_6)алкокси, OH, CN, CF_3 , галогена;

арил представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, метилendiокси, этилендиокси, OH, галогена, CN, гетероарила^a, $-(CH_2)_{0-3}-O$ -гетероарила^a, арила^b, $-O$ -арила^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -арила^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -гетероарила^a, $-COOR_{13}$, $-CONR_{13}R_{14}$, $-(CH_2)_{0-3}-NR_{13}R_{14}$, OCF_3 и CF_3 ;

арил^b представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил^b может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила^b, алкокси, OH, галогена, CN и CF_3 ;

гетероалкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-5 углеродных атомов (C_2-C_5), где, по меньшей мере, один из 2-5 углеродных атомов заменен на NR8, S или O; гетероалкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкил (C_1-C_6)алкокси, OH, CN, CF_3 , галогена;

циклоалкил представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо из 3-6 углеродных атомов (C_3-C_6); циклоалкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C_1-C_6)алкокси, OH, CN, CF_3 , галогена;

алкокси представляет собой линейный O-соединенный углеводород из 1-6 углеродных атомов (C_1-C_6) или разветвленный O-соединенный углеводород из 3-6 углеродных атомов (C_3-C_6); алкокси может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, CF_3 и фтора;

галоген представляет собой F, Cl, Br, или I;

гетероарил представляет собой 5- или 6-членный углеродсодержащее ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR8, S и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF_3 , галогена, CN и CF_3 ;

гетероарил^a представляет собой 5, 6, 9 или 10 членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, когда это возможно, 1, 2, 3 или 4 кольцевых члена, независимо выбранные из N, NR12, S и O; гетероарил^a может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF_3 , галогена, CN, арила^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -арила^b, $-(CH_2)_{0-3}-NR_{13}R_{14}$, гетероарил^b, $-COOR_{13}$, $-CONR_{13}R_{14}$ и CF_3 ;

гетероарил^b представляет собой 5, 6, 9 или 10 членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, когда это возможно, 1, 2 или 3 кольцевых члена, независимо выбранные из N, NR12, S и O; где гетероарил^b может быть необязательно

замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила^b, алкокси, ОН, галогена, CN, арила^b, $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ -арила^b и CF_3 ;

гетероциклоалкил представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена, где один или два кольцевых члена независимо выбраны из N, NR8, S, SO, SO_2 и O; где гетероциклоалкил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, OCF_3 , галогена, оксо и CN;

гетероциклоалкил^a представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5 или 6 кольцевых члена, где, по меньшей мере, один кольцевой член независимо выбран из NR8, S, SO, SO_2 и O; гетероциклоалкил^a может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкил (C_1 - C_6)алкокси, ОН, CN, CF_3 , галогена;

R8 независимо выбран из H, алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила^b;

гетероциклоалкил^b представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5 или 6 кольцевых члена, где, по меньшей мере, один кольцевой член независимо выбран из N, NR12, S и O; гетероциклоалкил^b может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C_1 - C_6)алкокси, ОН, CN, CF_3 , галогена;

R12 независимо выбран из H, алкила^b или циклоалкила;

R13 и R14 независимо выбраны из H, алкила^b, арила^b и гетероарила^b, или R13 и R14, вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют углеродсодержащее 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR12, S, SO, SO_2 и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями и которое необязательно моно- или дизамещено заместителями, выбранными из оксо, алкила^b, алкокси, ОН, галогена и CF_3 ;

и его таутомеры, изомеры, стереоизомеры (включая энантиомеры, диастереоизомеры и их рацемические и скалемические смеси), дейтерированные изотопы и фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

2. Соединение формулы (I) по п. 1 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где W, X, Y и Z независимо выбраны из C, C(R16)-C, C(R16)=C, C=N и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 5- или 6-членный гетероарил;

R5, R6 и R7 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, ОН, CN, CF_3 , арила, гетероарила^a, N-соединенного пирролидинила, N-соединенного пиперидинила, N-соединенного морфолинила, N-соединенного пиперазинила, -NR13R14, -COOR13, -CONR13R14 и -NR13COR14;

R16 независимо выбран из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, ОН, CN, CF_3 , арила, гетероарила^a, N-соединенного пирролидинила, N-соединенного пиперидинила, N-соединенного морфолинила, N-соединенного пиперазинила, -NR13R14, -COOR13, -

CONR13R14 и -NR13COR14; или

W, X, Y и Z независимо выбраны из C, C(R16)-C, C(R16)=C, C=N и N, и один из R5, R6, R7 или R16 представляет собой оксо так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 2-пиридон или 4-пиридон;

где другие из R5, R6, R7 и R16 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN, CF₃, арила, гетероарила^a, N-соединенного пирролидинила, N-соединенного пиперидинила, N-соединенного морфолинила, N-соединенного пиперазинила, -NR13R14, -COOR13, -CONR13R14 и -NR13COR14.

3. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов, или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C, C(R16)-C, C(R16)=C, C=N и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 5- или 6-членный гетероарил;

R5, R6 и R7 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN и CF₃;

R16 независимо выбран из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN и CF₃; или

W, X, Y и Z независимо выбраны из C, C(R16)-C, C(R16)=C, C=N и N, и один из R5, R6, R7 или R16 представляет собой оксо так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 2-пиридон или 4-пиридон;

где другие из R5, R6, R7 и R16 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, алкокси, галогена, OH, CN и CF₃.

4. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где W, X, Y и Z независимо выбраны из C, C(R16)-C, C(R16)=C, C=N и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 5- или 6-членный гетероарил.

5. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой 5-членный гетероарил.

6. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль

и/или сольват,

где W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N, так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиразол.

7. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где, по меньшей мере, один из R5, R6, или R7 присутствует и не является H.

8. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R7 представляет собой H.

9. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где один из R5 или R6 отсутствует, и один из R5 или R6 представляет собой алкил, замещенный алкокси, который может быть необязательно замещен, как определено в пункте 1.

10. Соединение формулы (I) по п. 9 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где один из R5 или R6 отсутствует, и один из R5 или R6 представляет собой -CH₂OMe.

11. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где B' представляет собой фенил, который может быть замещен, как определено в пункте 1.

12. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R9 представляет собой галоген, и R10 представляет собой алкокси.

13. Соединение формулы (I) по п. 12 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R9 представляет собой F, и R10 представляет собой -OMe.

14. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В'' представляет собой пиррол, пиразол или триазол.

15. Соединение формулы (I) по п. 14 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В'' представляет собой пиразол, или триазол.

16. Соединение формулы (I) по п. 15 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В'' представляет собой пиразол, который может быть замещен, как определено в пункте 1.

17. Соединение формулы (I) по п. 15 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В'' представляет собой 1,2,3-триазол, который может быть замещен, как определено в пункте 1.

18. Соединение формулы (I) по п. 15 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В'' представляет собой 1,2,4-триазол, который может быть замещен, как определено в пункте 1.

19. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где n равен 1, и R11 выбран из алкила, циклопропила, CN и CF₃.

20. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где А' представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен, как определено в пункте 1.

21. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1-19 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где А' представляет собой гетероарил, который может быть необязательно замещен, как определено в пункте 1.

22. Соединение формулы (I) по п. 21 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где A' представляет собой 5-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен, как определено в пункте 1.

23. Соединение формулы (I) по п. 22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где A' выбран из пиррола или имидазола, который может быть необязательно замещен, как определено в пункте 1.

24. Соединение формулы (I) по п. 21 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где A' представляет собой 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен, как определено в пункте 1.

25. Соединение формулы (I) по п. 24 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где A' представляет собой пиридин, который может быть необязательно замещен, как определено в пункте 1.

26. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где A'' представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5 кольцевых члена, где один или два кольцевых члена независимо выбраны из N, NR₈, S и O, который может быть необязательно замещен, как определено в пункте 1.

27. Соединение формулы (I) по п. 26 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где A'' представляет собой пирролидин, который может быть необязательно замещен, как определено в пункте 1.

28. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1-25 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где A'' представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 6 кольцевых члена, где один или два кольцевых члена независимо выбраны из N, NR₈, S, и O, который может быть необязательно замещен, как определено в пункте 1.

29. Соединение формулы (I) по п. 28 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где А'' представляет собой пиперидин, который может быть необязательно замещен, как определено в пункте 1.

30. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1-25 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где А'' представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 7 кольцевых члена, где один или два кольцевых члена независимо выбраны из N, NR₈, S, и O, который может быть необязательно замещен, как определено в пункте 1.

31. Соединение формулы (I) по п. 30 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где А'' представляет собой азепан, который может быть необязательно замещен, как определено в пункте 1.

32. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где углеродный кольцевой атом в А'' замещен алкиленом так, что углеродный кольцевой атом в А'' вместе с алкиленом образует циклоалкил, который является спиро к кольцу А'', который может быть необязательно замещен, как определено в пункте 1.

33. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где углеродный кольцевой атом в А'' замещен алкиленом так, что углеродный кольцевой атом в А'' вместе с алкиленом образует циклопропан, который является спиро к кольцу А'', который может быть необязательно замещен, как определено в пункте 1.

34. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1-31 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где два кольцевых атома в А'' соединены алкиленом или гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена.

35. Соединение, выбранное из:

N-({6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамида;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(3-метил-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамида;

N-{[6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамида;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамида;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамида;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{[6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{[6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{[6-(4-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил]метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

N-({6-[4-(дифторметил)-1,2,3-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамида;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-(3-цианопиразол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-изопропил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-({6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-2-фтор-3-метоксифенил}метил)-1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(2-этил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)метил]-N-({2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

1-[(6-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[2-(²H₃)метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]метил}пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(3-изопропил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{2'-метил-1',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-илметил}пиразол-4-карбоксамид;

1-{2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-илметил}-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-({5-метил-4H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид;

3-(дифторметил)-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(7-метил-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-3-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-изопропил-1,3-дигидроизоиндол-5-ил)метил]-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;

N-({2-хлор-6-[3-(дифторметил)-1,2,4-триазол-1-ил]-3-метоксифенил}метил)-3-(метоксиметил)-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-1-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]метил}-5-[(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид;

и их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

36. Соединение по любому из пунктов 1-35.

37. Фармацевтически приемлемая соль соединения по любому из пунктов 1-35.

38. Фармацевтически приемлемый сольват соединения по любому из пунктов 1-35.

39. Фармацевтически приемлемый сольват соли соединения по любому из пунктов 1-35.

40. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение по п. 36, его фармацевтически приемлемую соль по п. 37, фармацевтически приемлемый сольват по п. 38, или фармацевтически приемлемый сольват его соли по п. 39; и

(ii) фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

41. Соединение по п. 36 или фармацевтическая композиция по п. 40 для применения в медицине.

42. Применение соединения по п. 36 или фармацевтической композиции по п. 40 в получении лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, в котором участвует активность плазменного калликреина.

43. Способ лечения заболевания или состояния, в котором участвует активность плазменного калликреина, включающий введение нуждающемуся субъекту терапевтически эффективного количества соединения по п. 36 или фармацевтической композиции по п. 40.

44. Соединение по п. 36 или фармацевтическая композиция по п. 40, для применения в способе лечения заболевания или состояния, в котором участвует активность плазменного калликреина.

45. Применение по п. 42, способ по п. 43 или соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 44, где, заболевание или состояние, в котором участвует активность плазменного калликреина, представляет собой брадикинин-опосредованный ангионевротический отек.

46. Применение по п. 45, способ по п. 45 или соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 45, где брадикинин-опосредованный ангионевротический отек представляет собой наследственный ангионевротический отек.

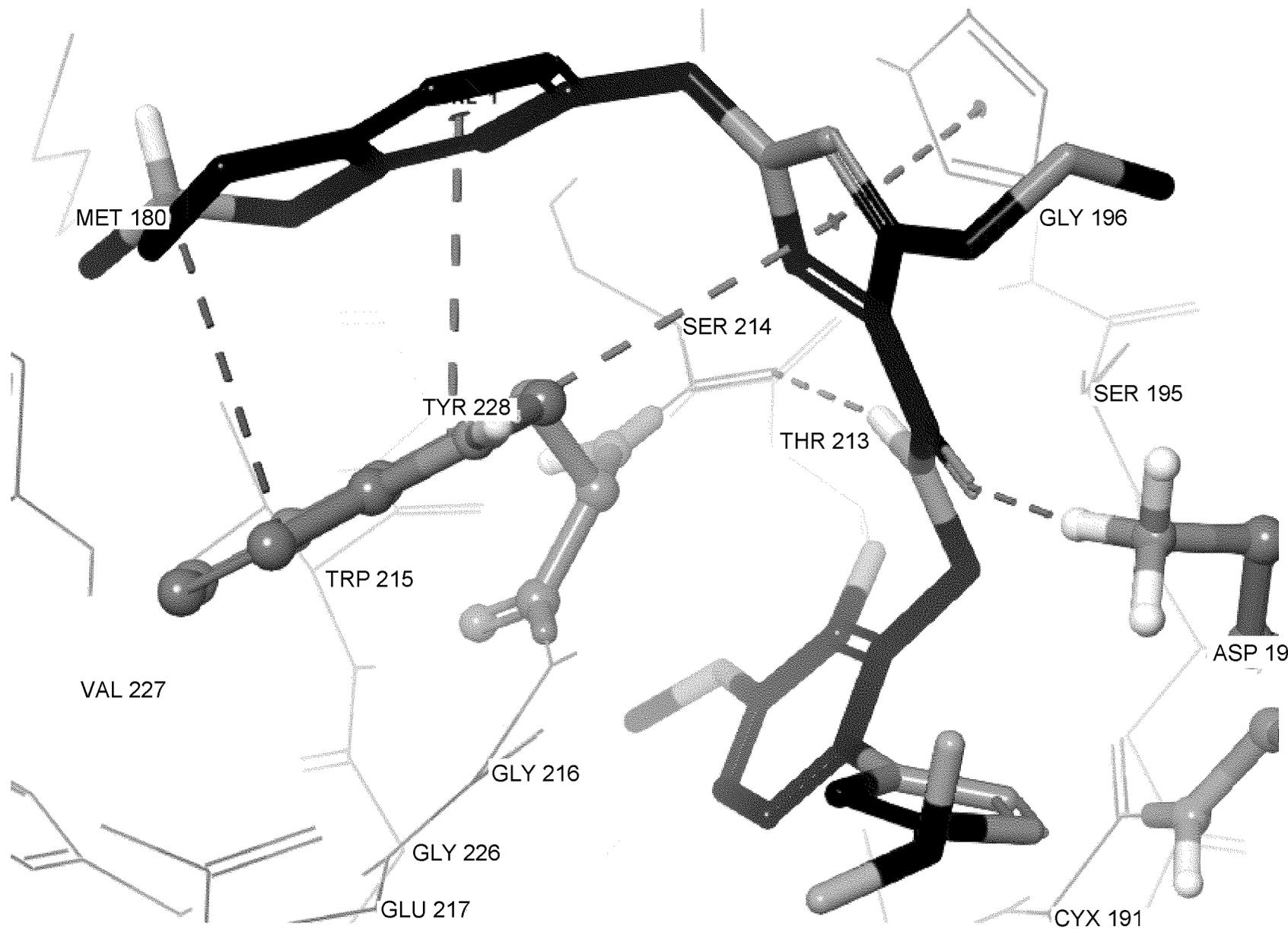
47. Применение по п. 45, способ по п. 45, или соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 45, где брадикинин-опосредованный ангионевротический отек является неврожденным.

48. Применение по п. 45, способ по п. 45 или соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 45, где брадикинин-опосредованный ангионевротический отек представляет собой наследственный ангионевротический отек или острый наследственный брадикинин-опосредованный ангионевротический отек.

49. Применение по п. 42, способ по п. 43 или соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 44, где заболевание или состояние в котором участвует активность плазменного калликреина выбрано из нарушения остроты зрения, диабетической ретинопатии, диабетического макулярного отека, диабета, панкреатита, кровоизлияния в мозг, нефропатии, кардиомиопатии, невропатии, воспалительного

заболевания кишечника, артрита, воспаления, септического шока, гипотонии, рака, респираторного дистресс-синдрома взрослых, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, операций в условиях искусственного кровообращения и кровотечения после хирургии.

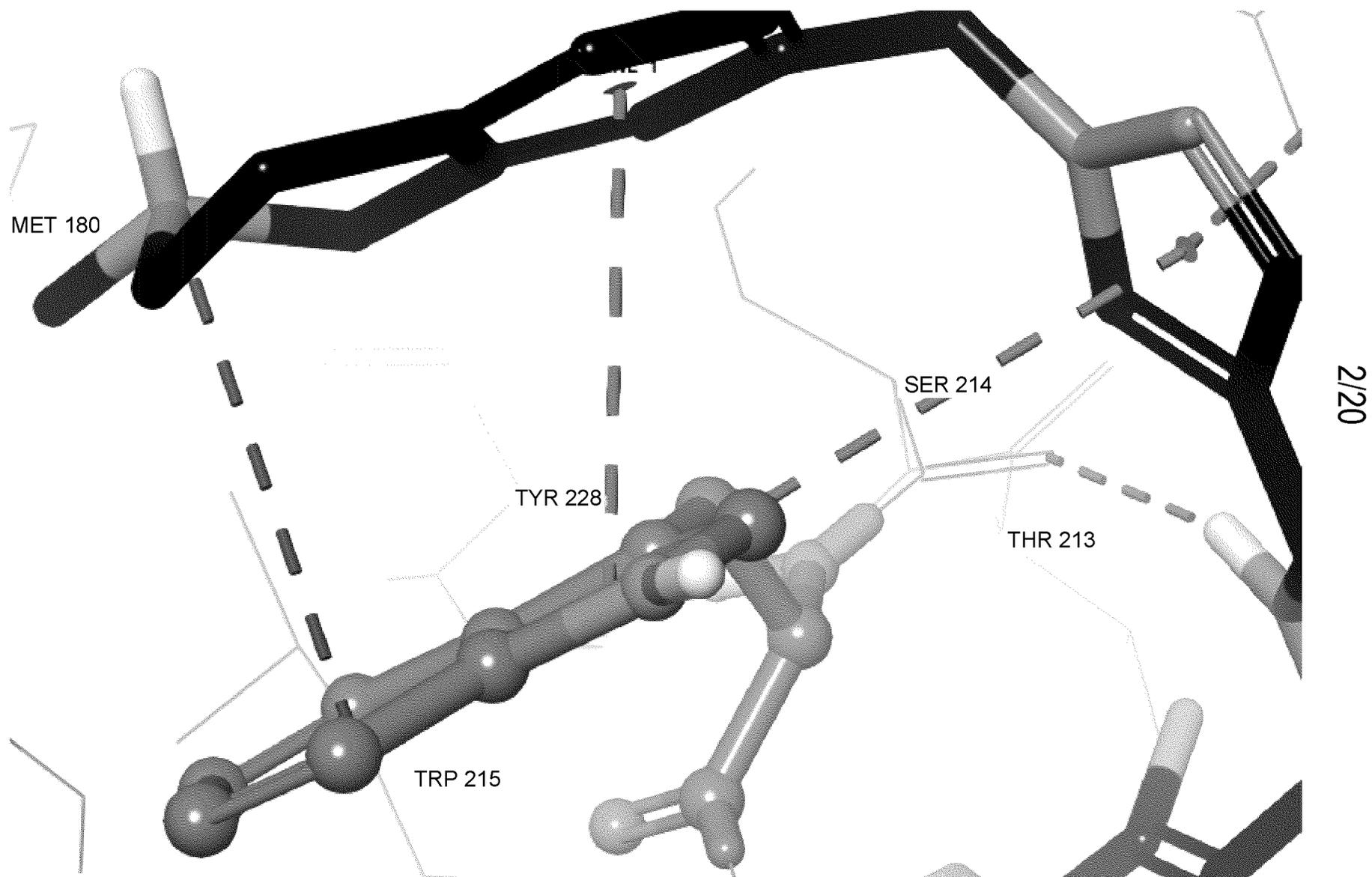
Фиг.1



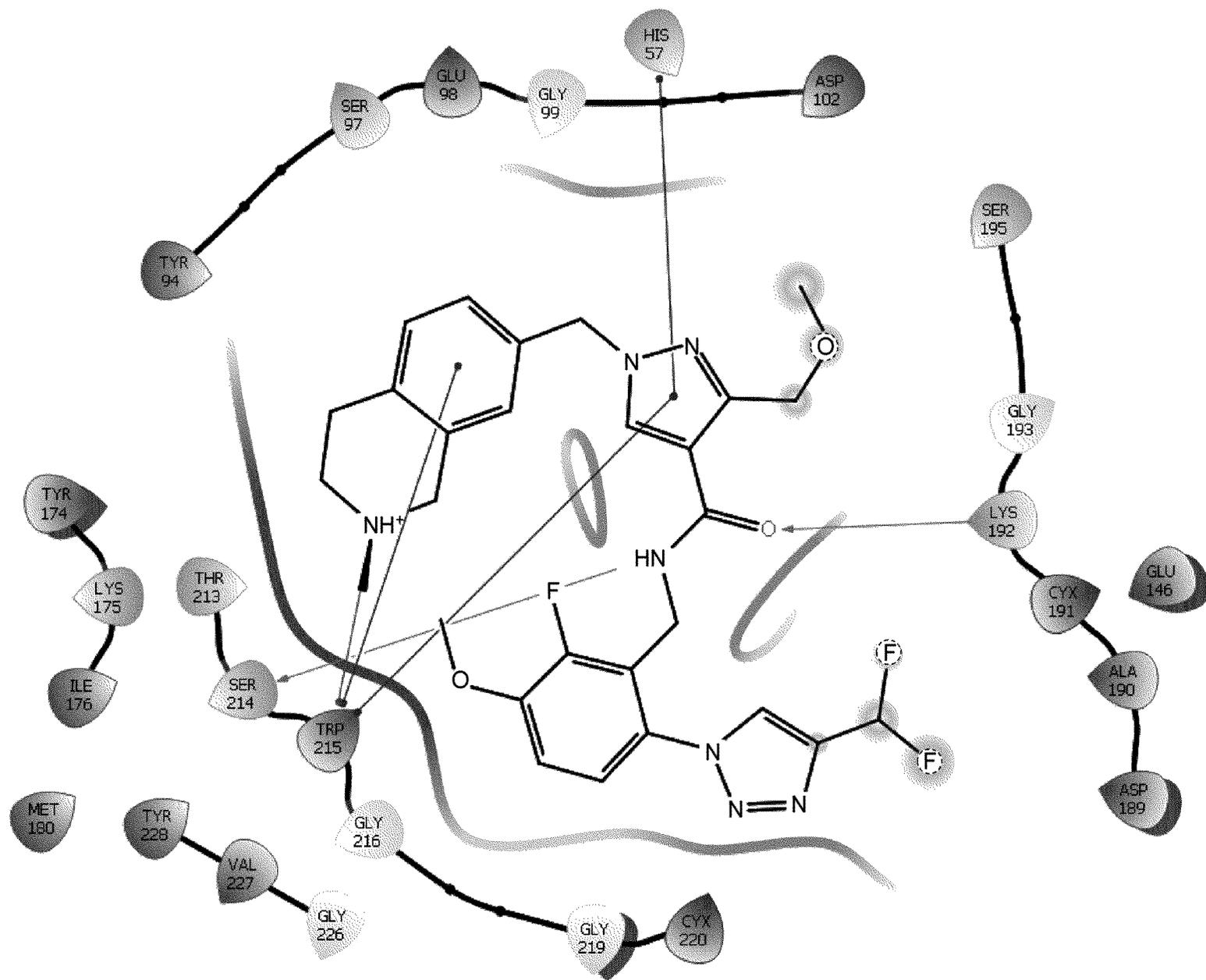
1/20

570955

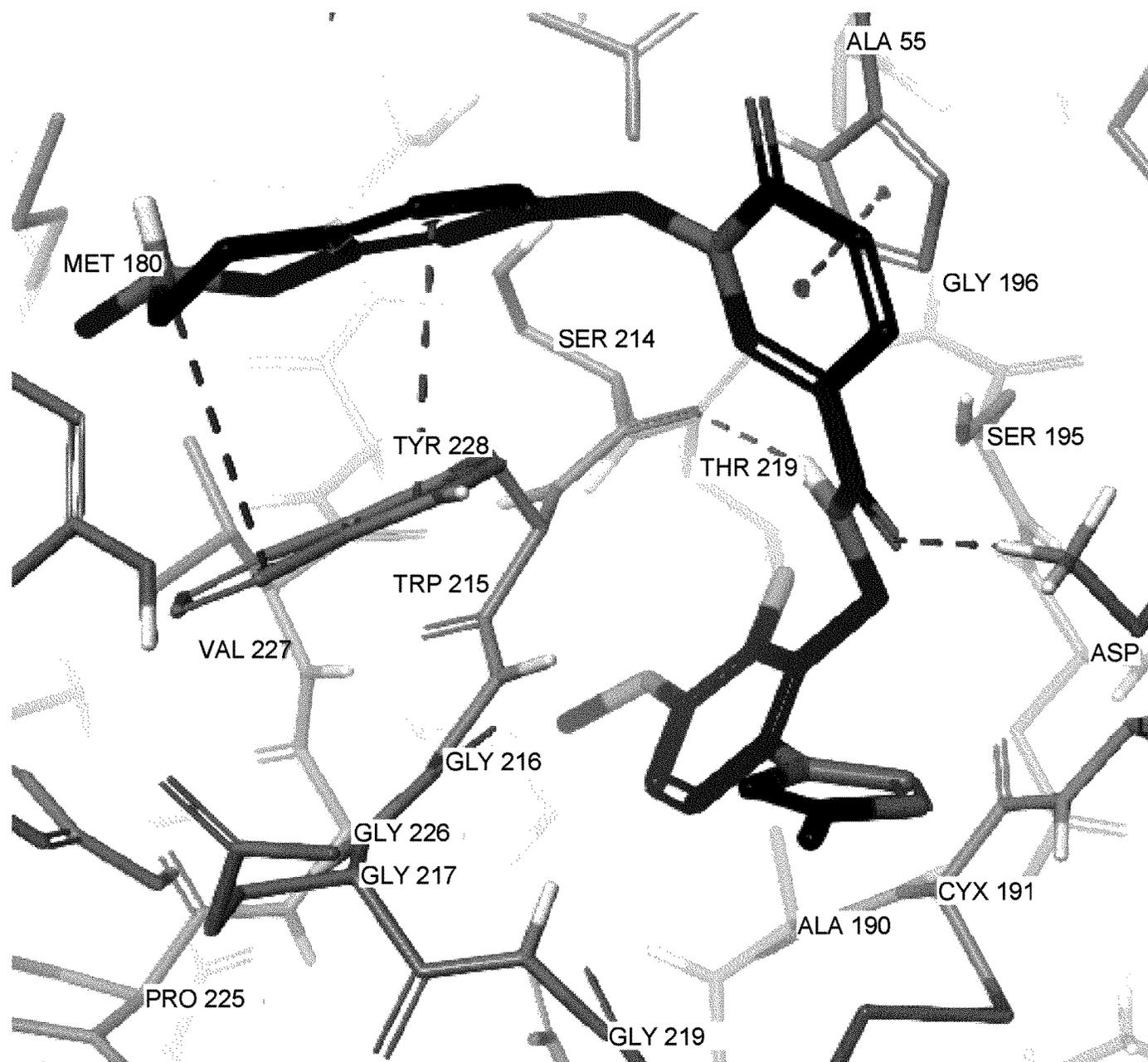
ФИГ.2



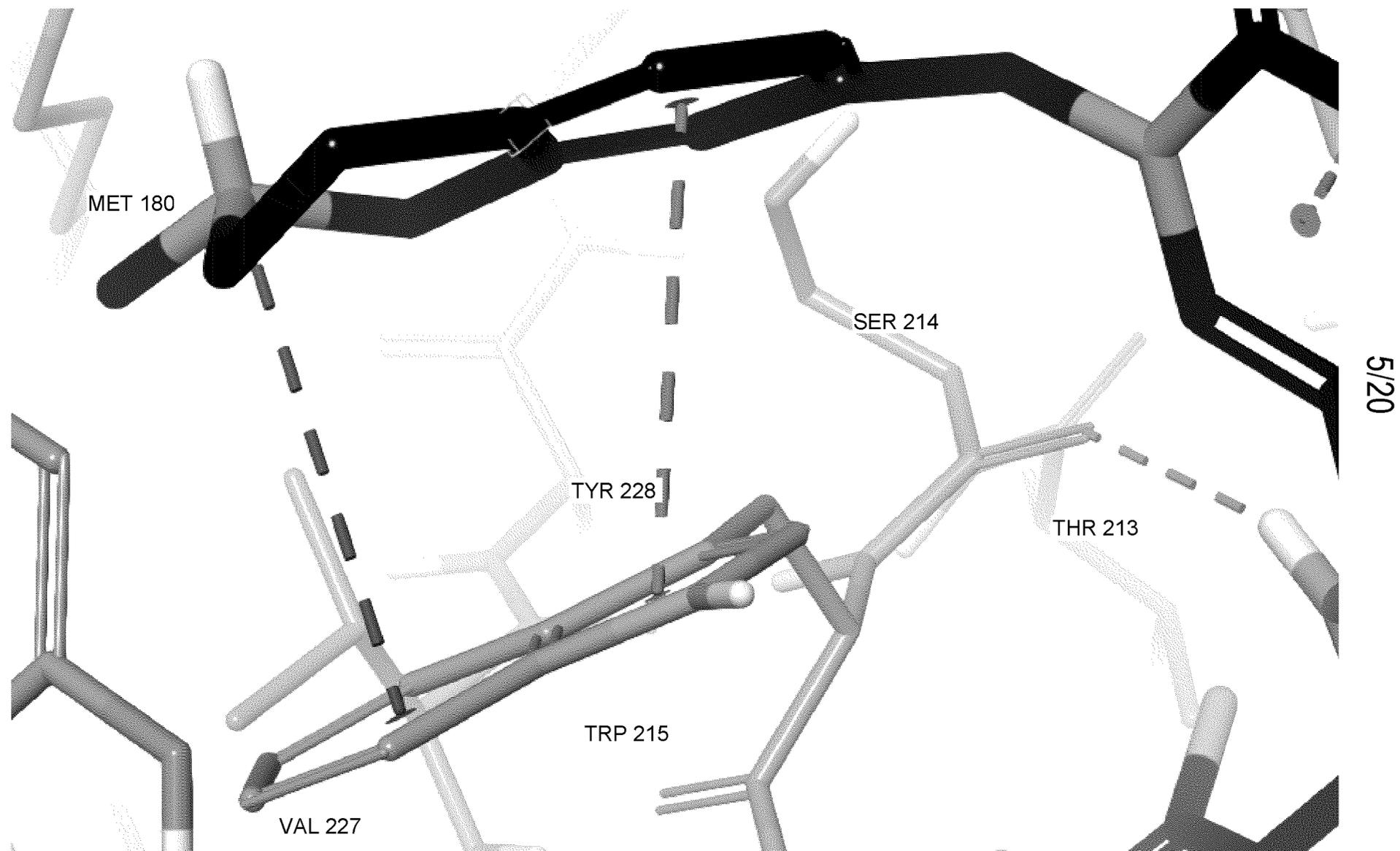
ФИГ.3



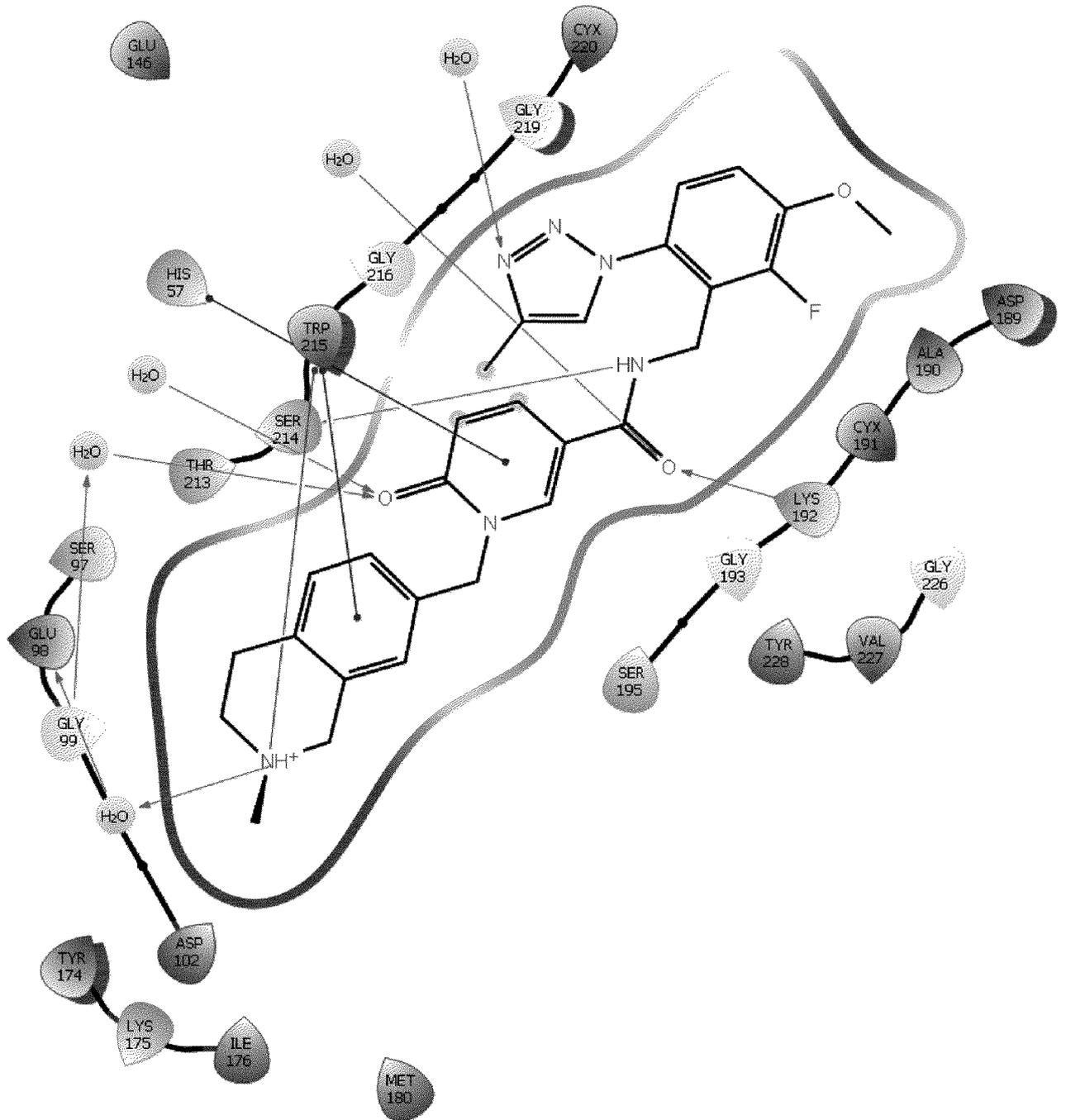
Фиг.4



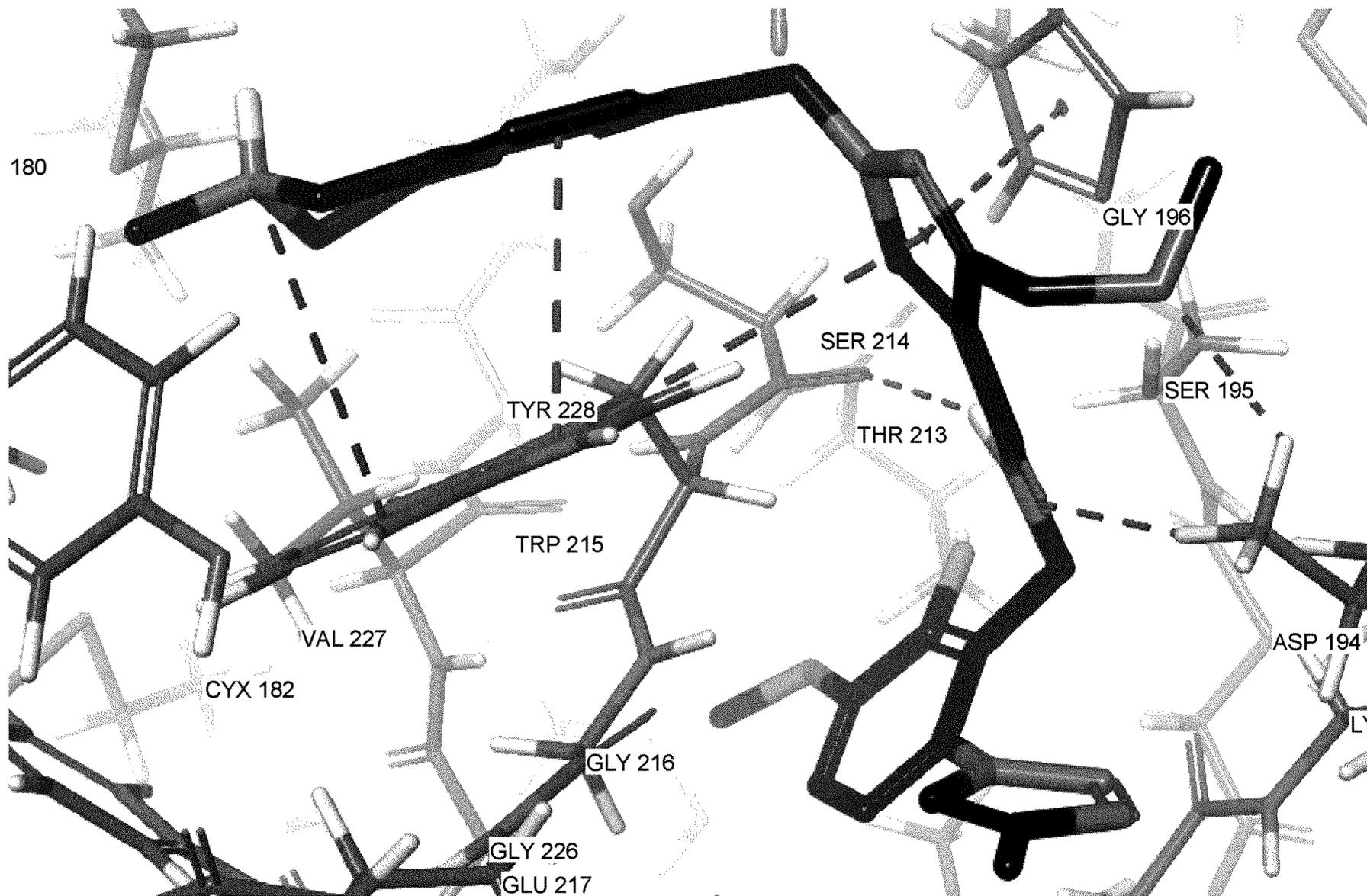
Фиг.5



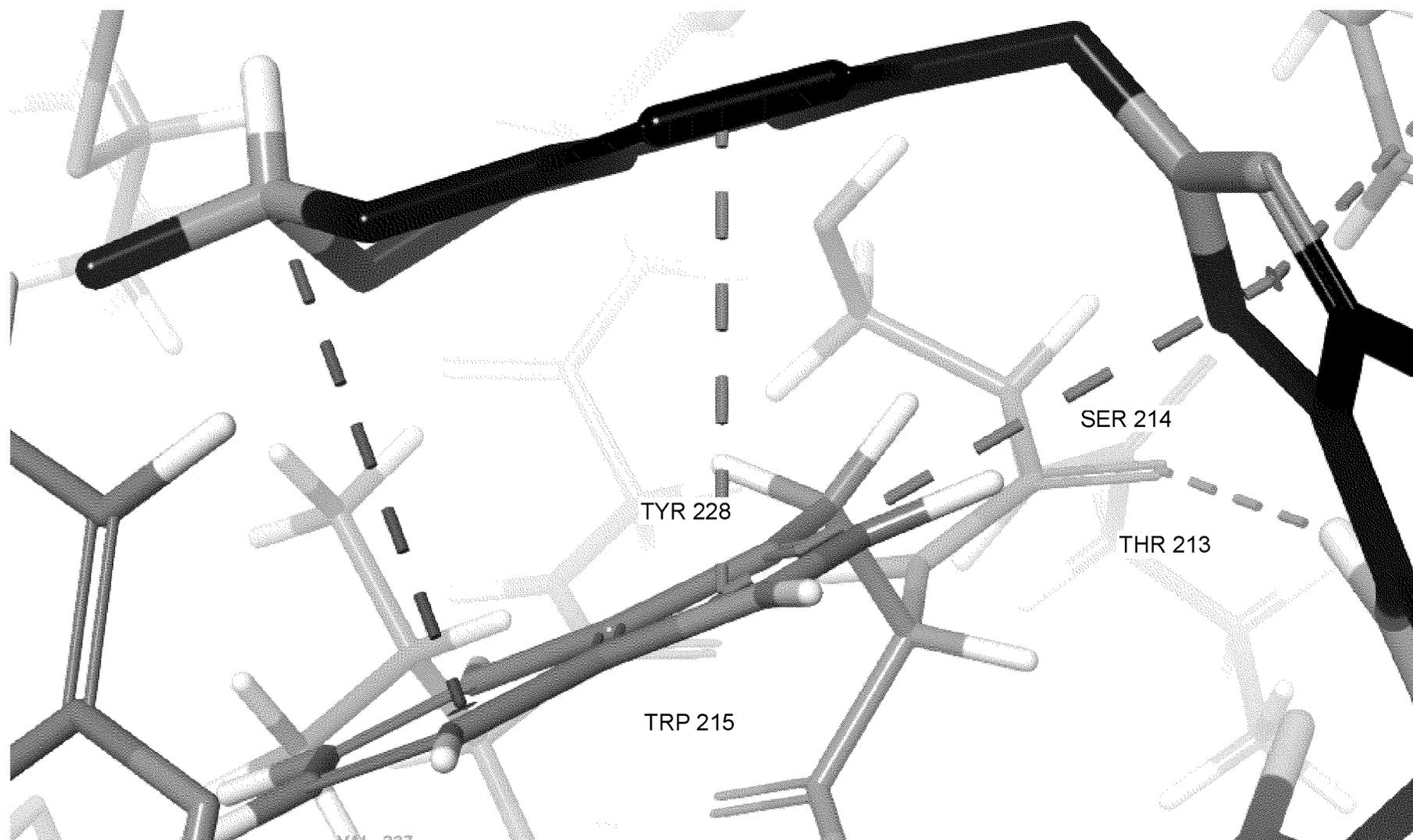
ФИГ.6



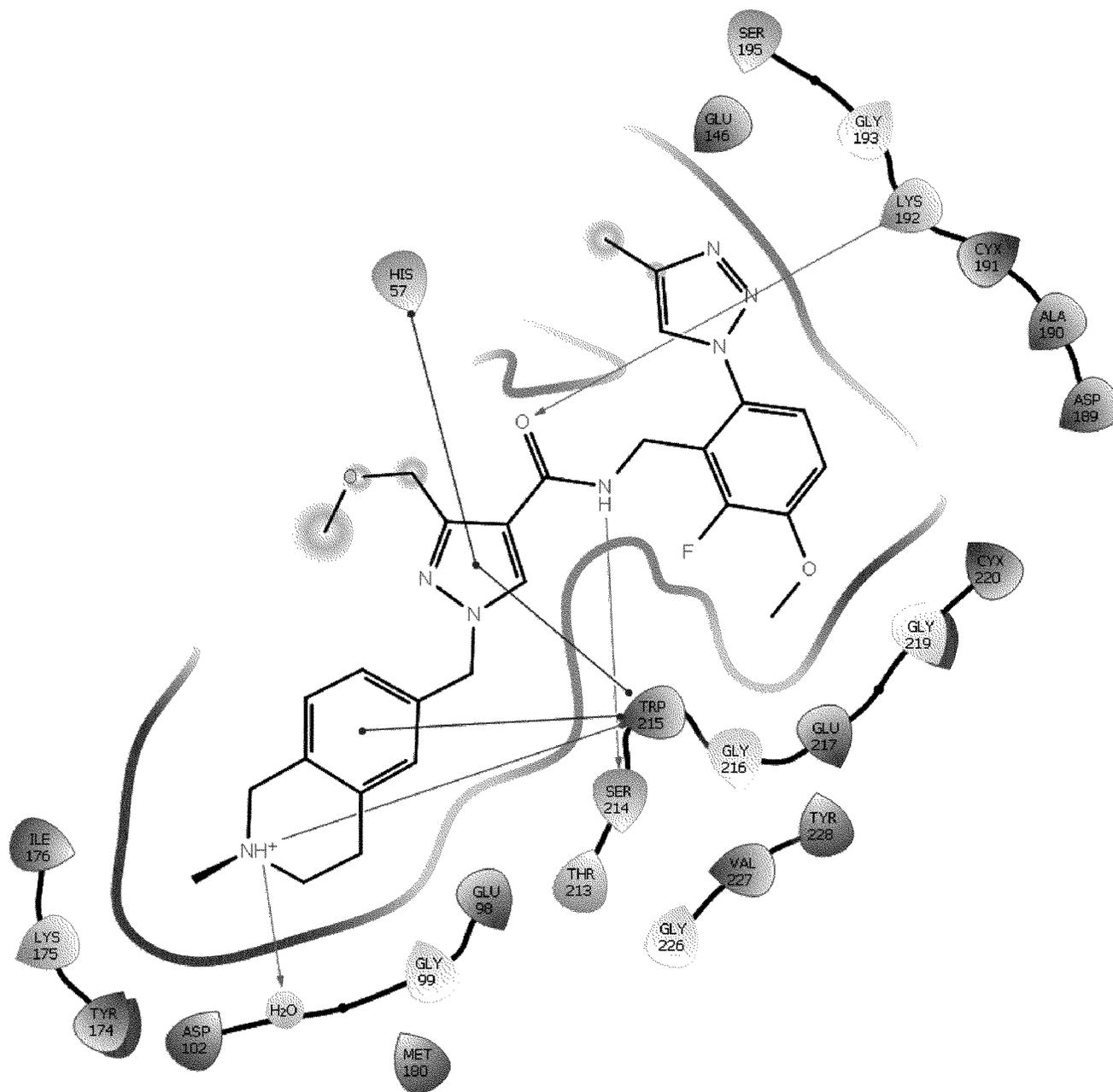
Фиг.7



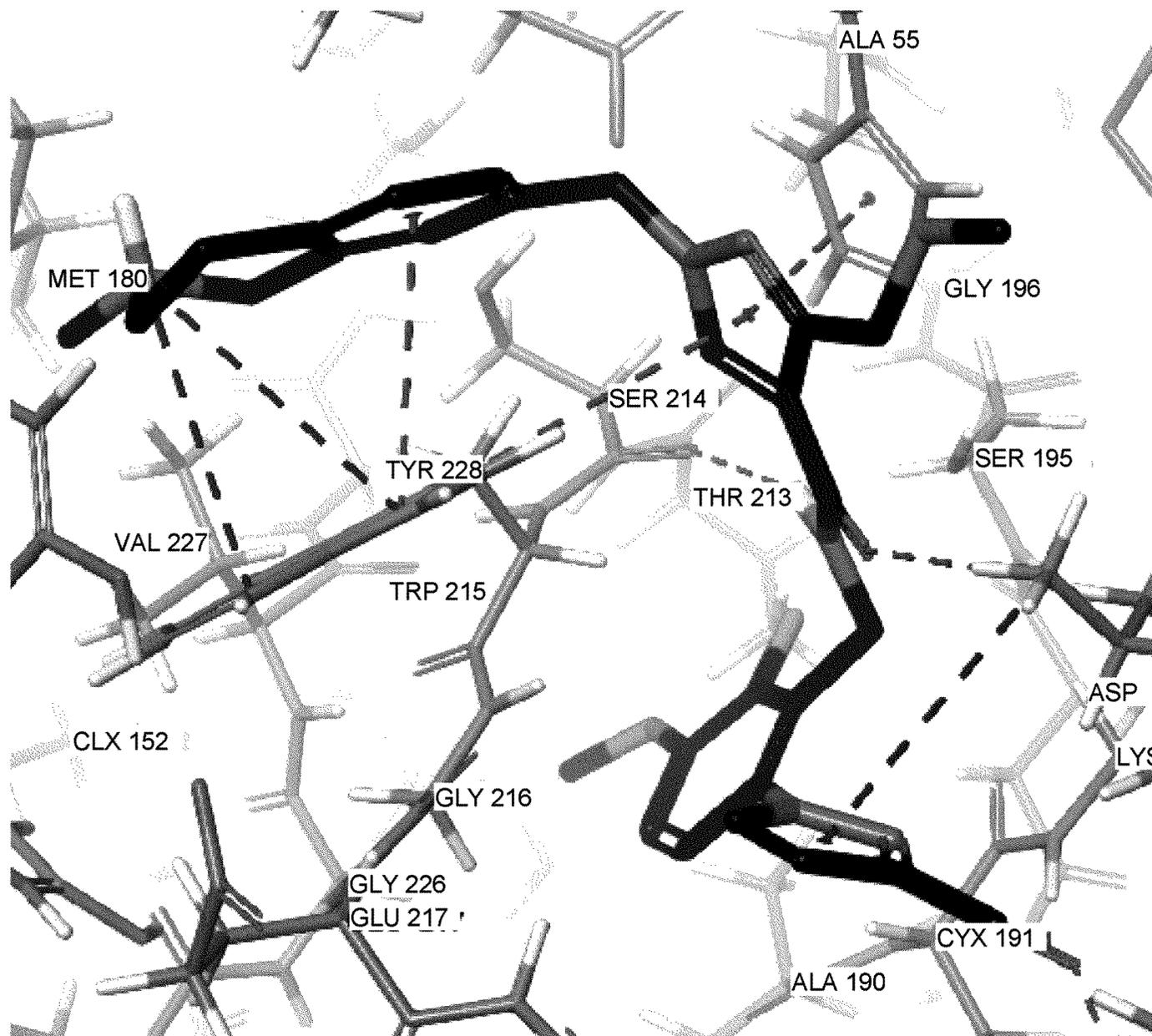
ФИГ.8



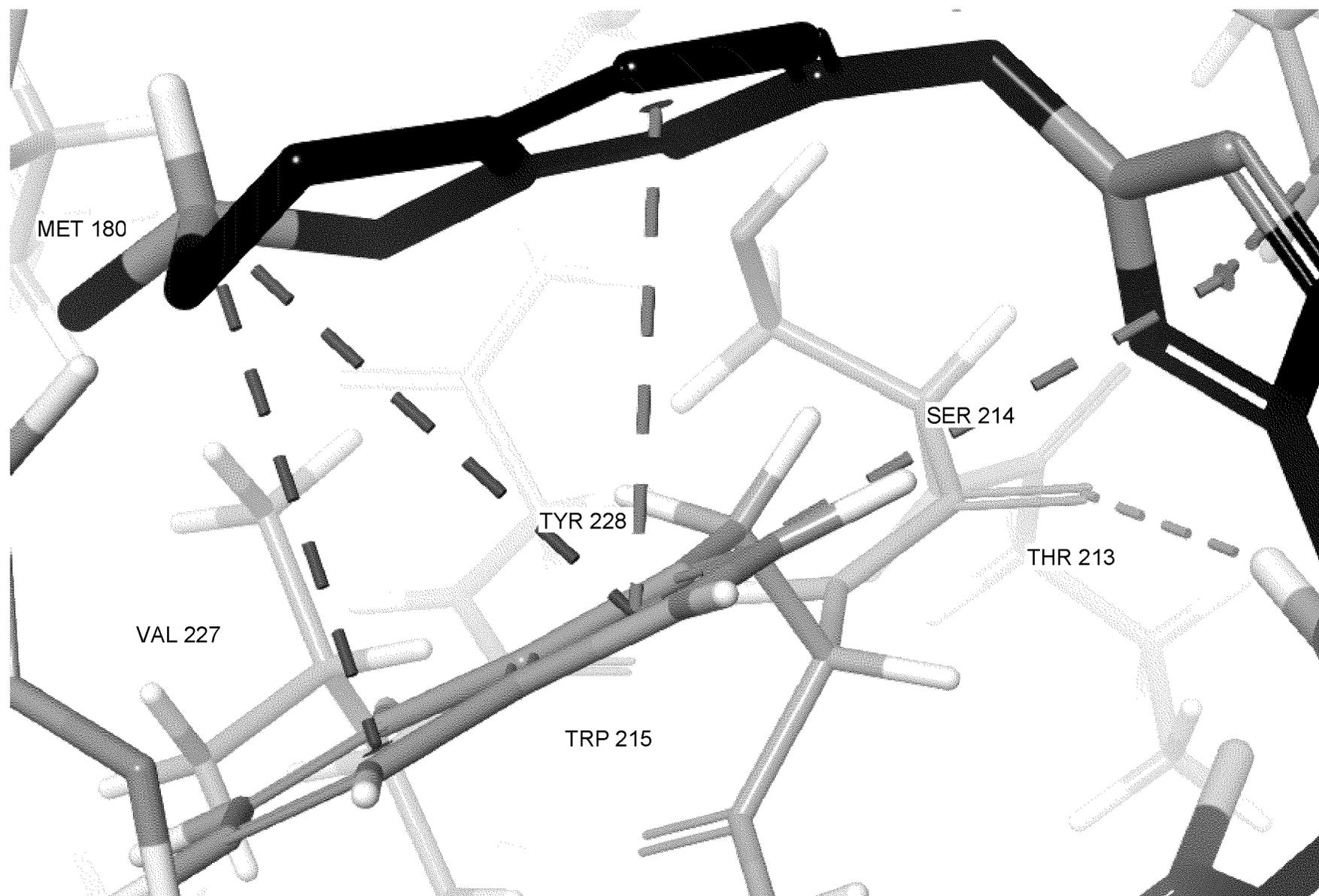
ФИГ.9



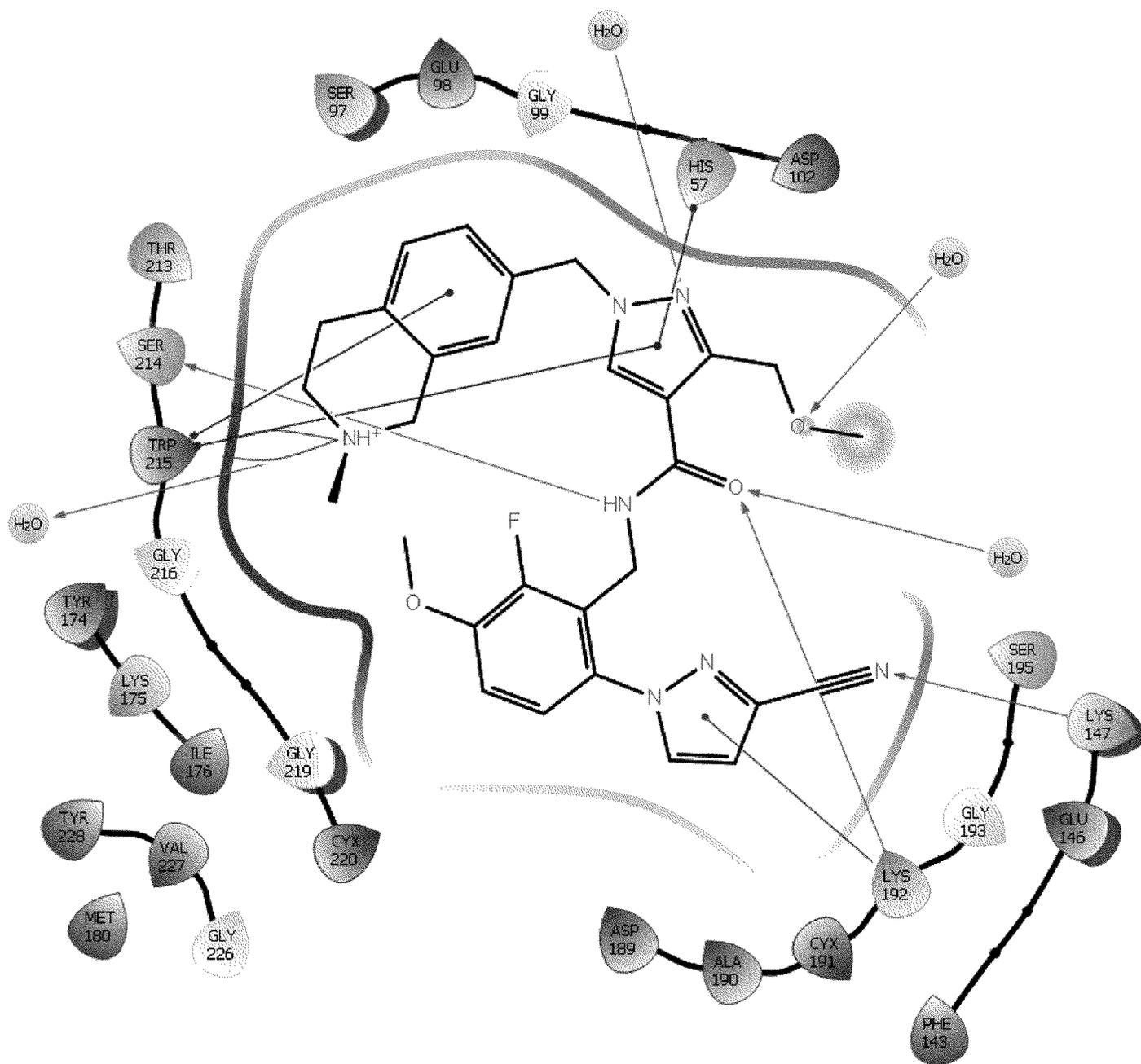
ФИГ.10



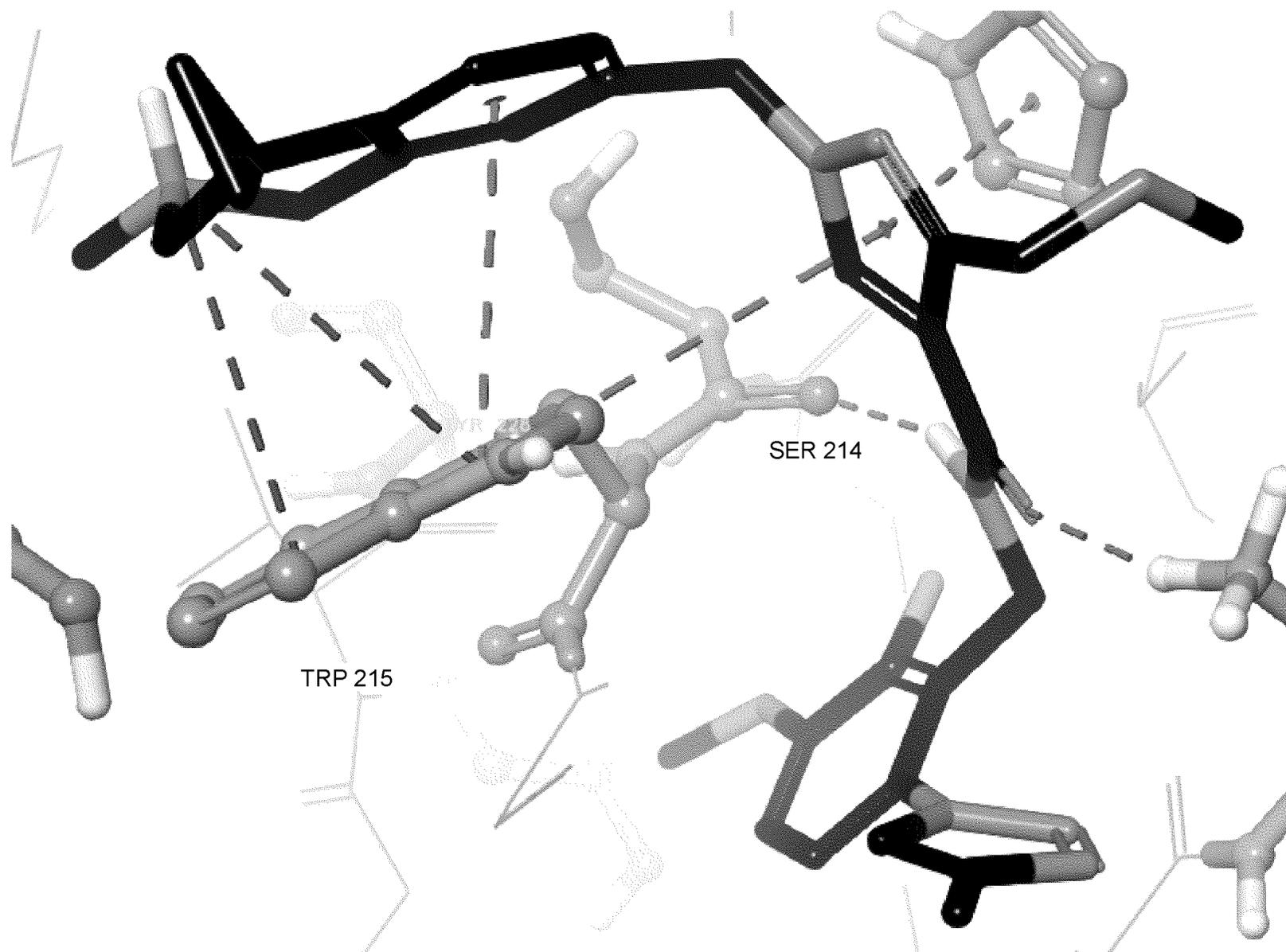
ФИГ.11



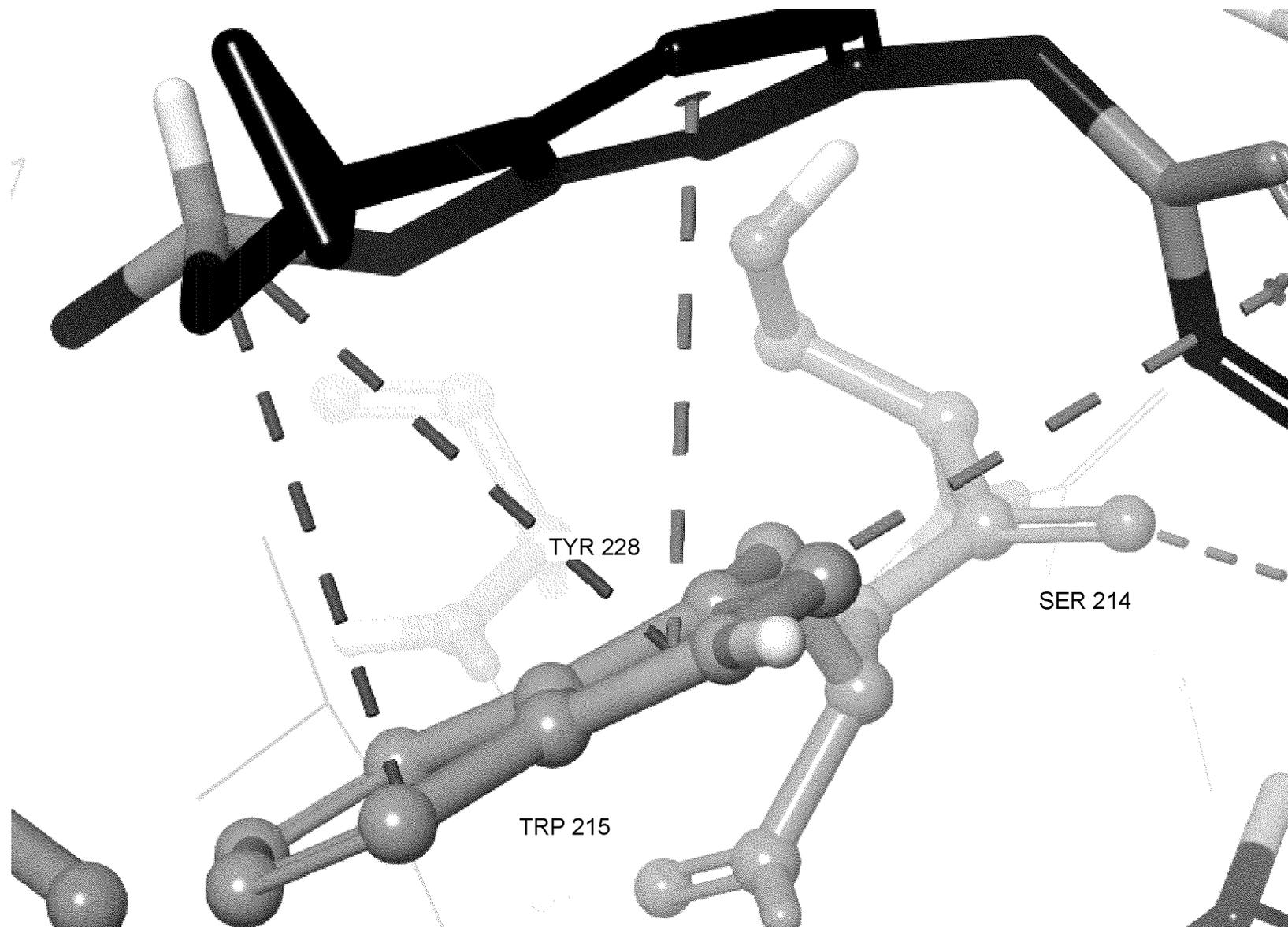
ΦИГ.12



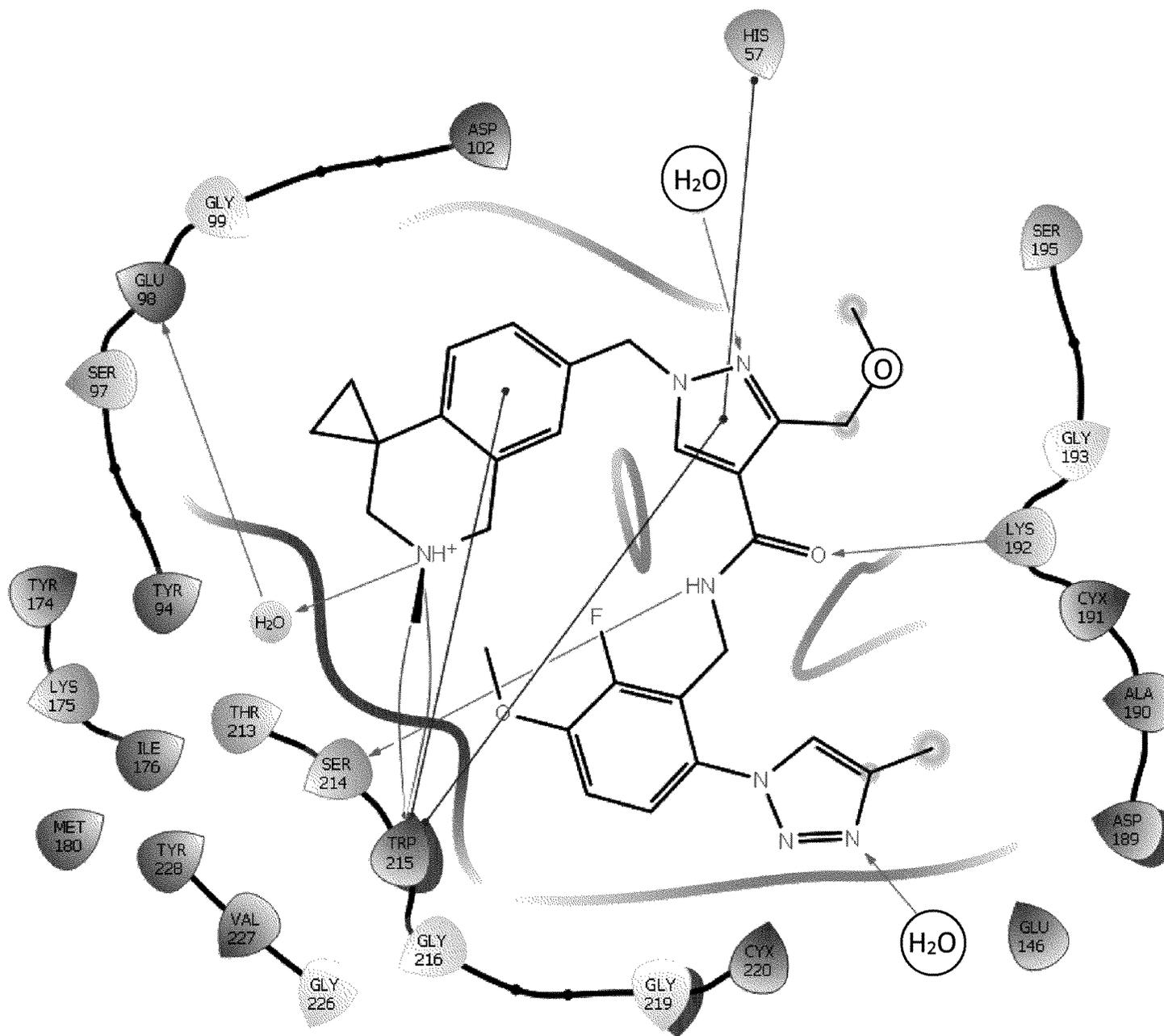
ФИГ.13



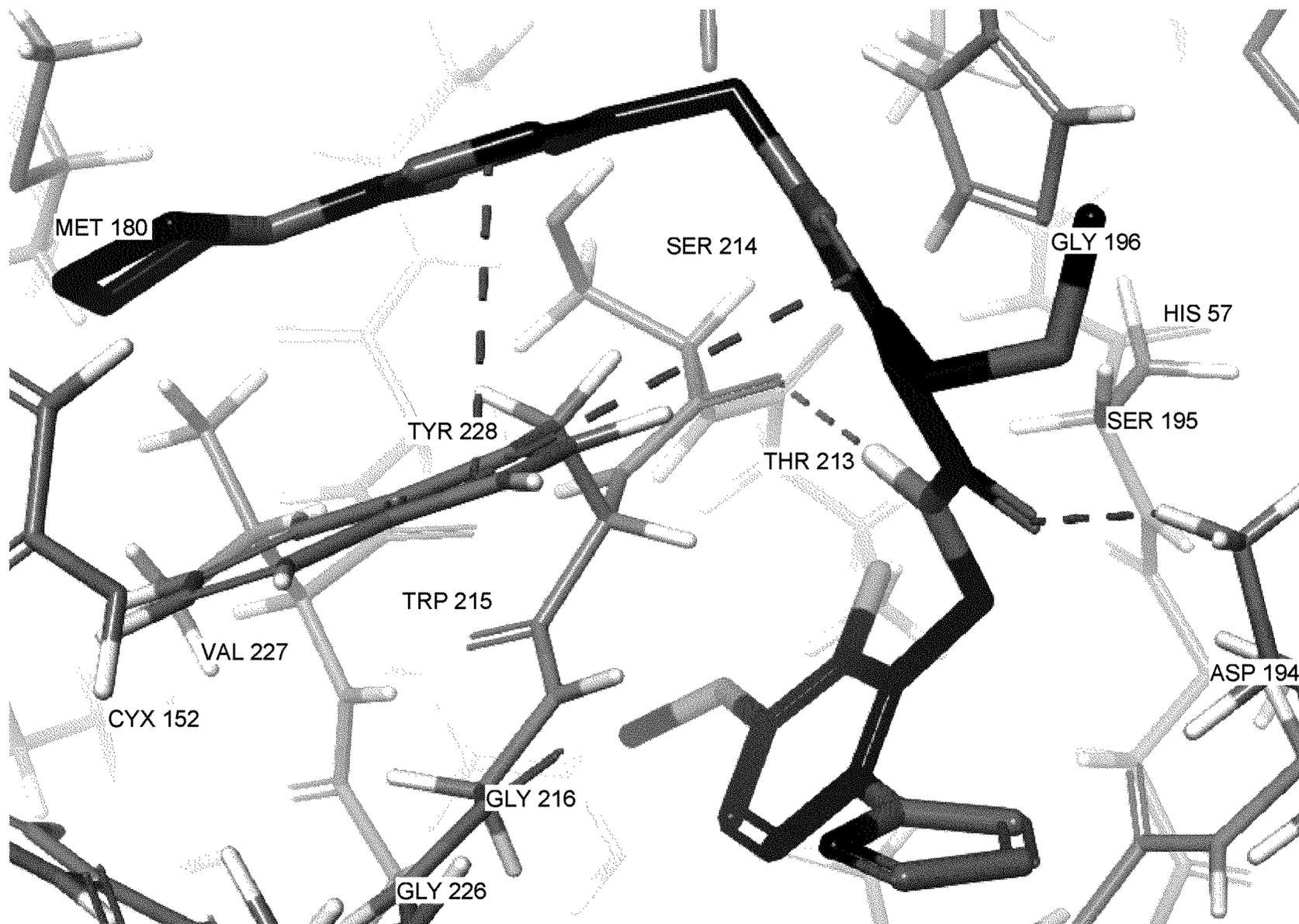
ФИГ.14



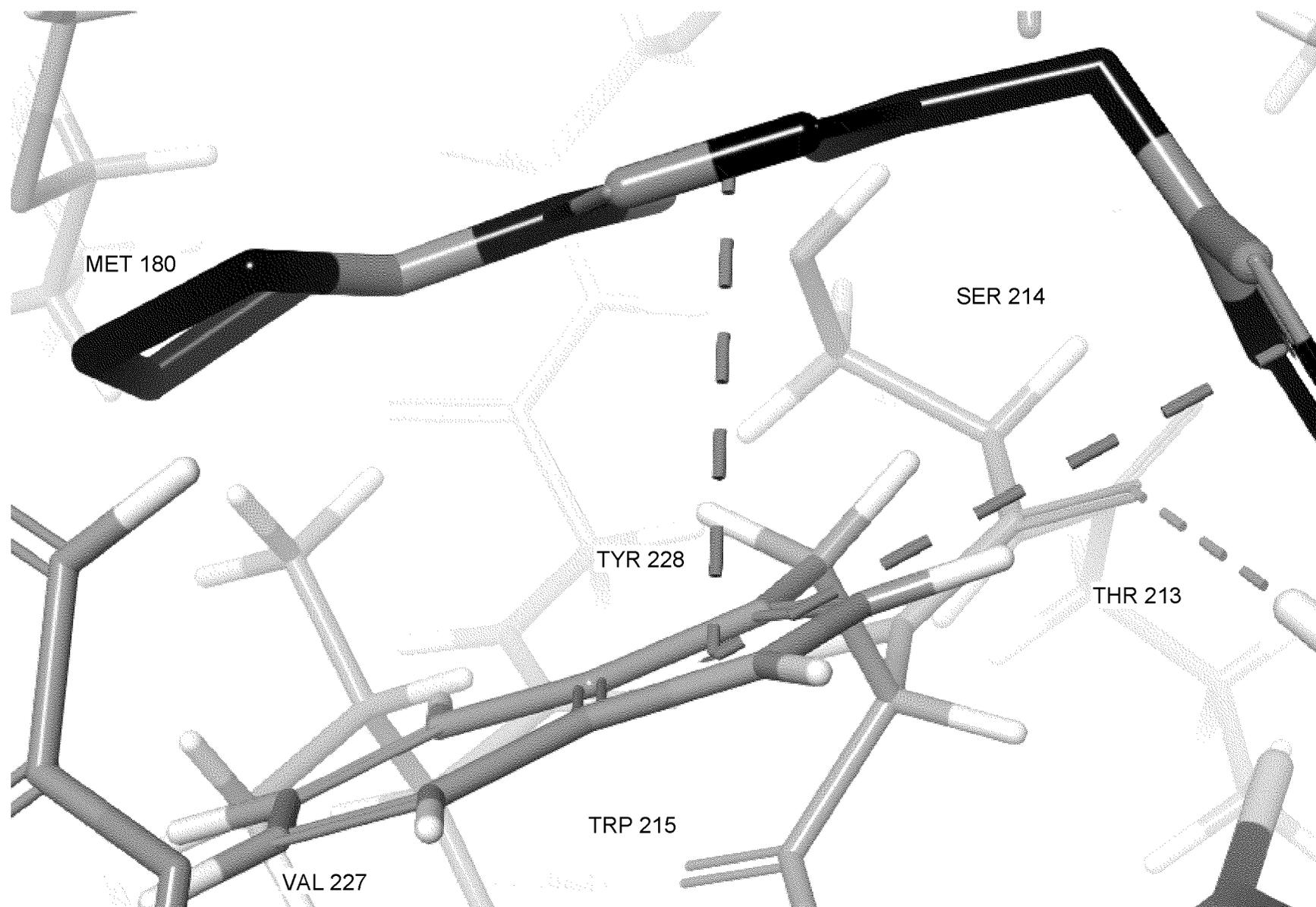
ФИГ.15



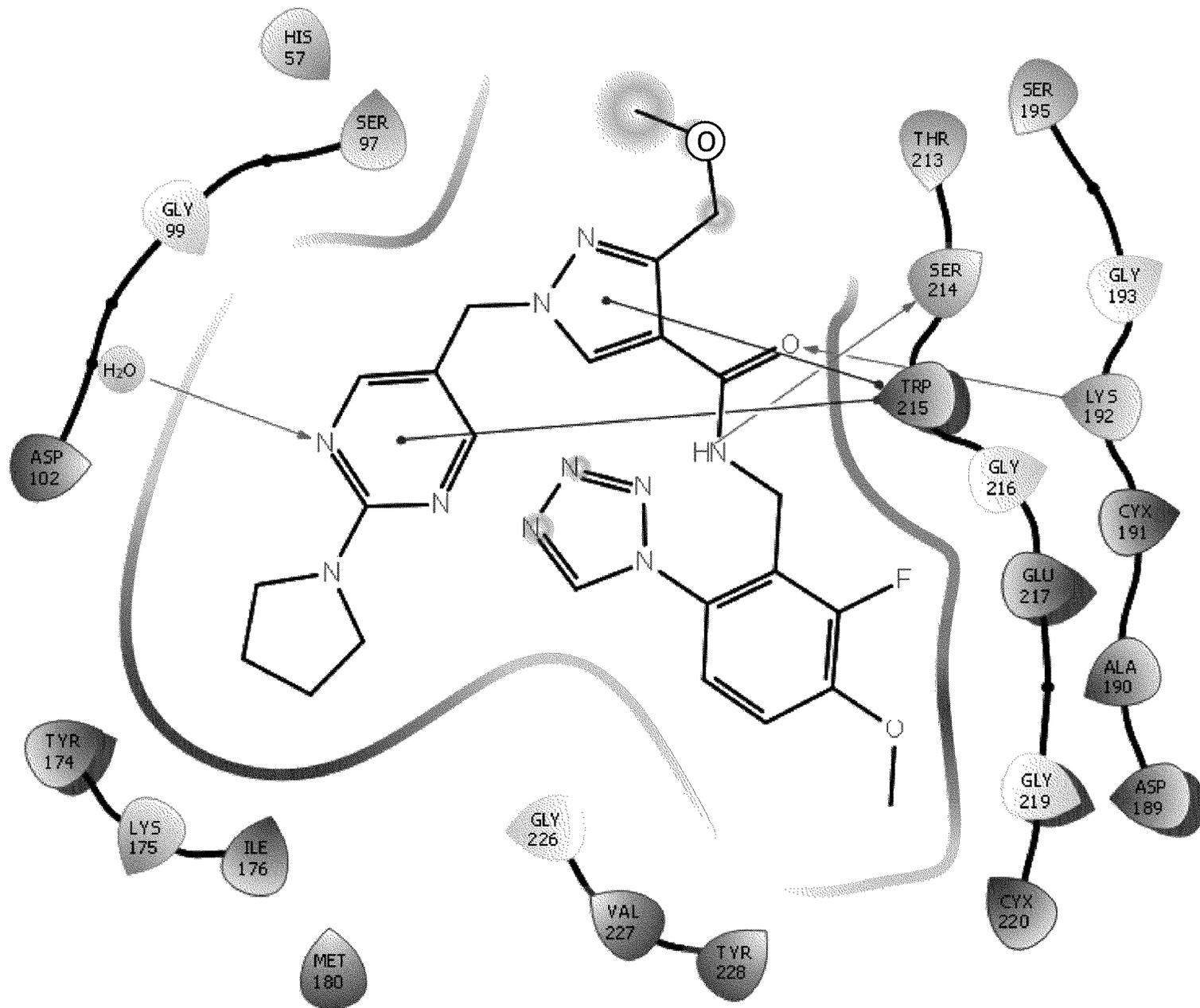
ФИГ.16



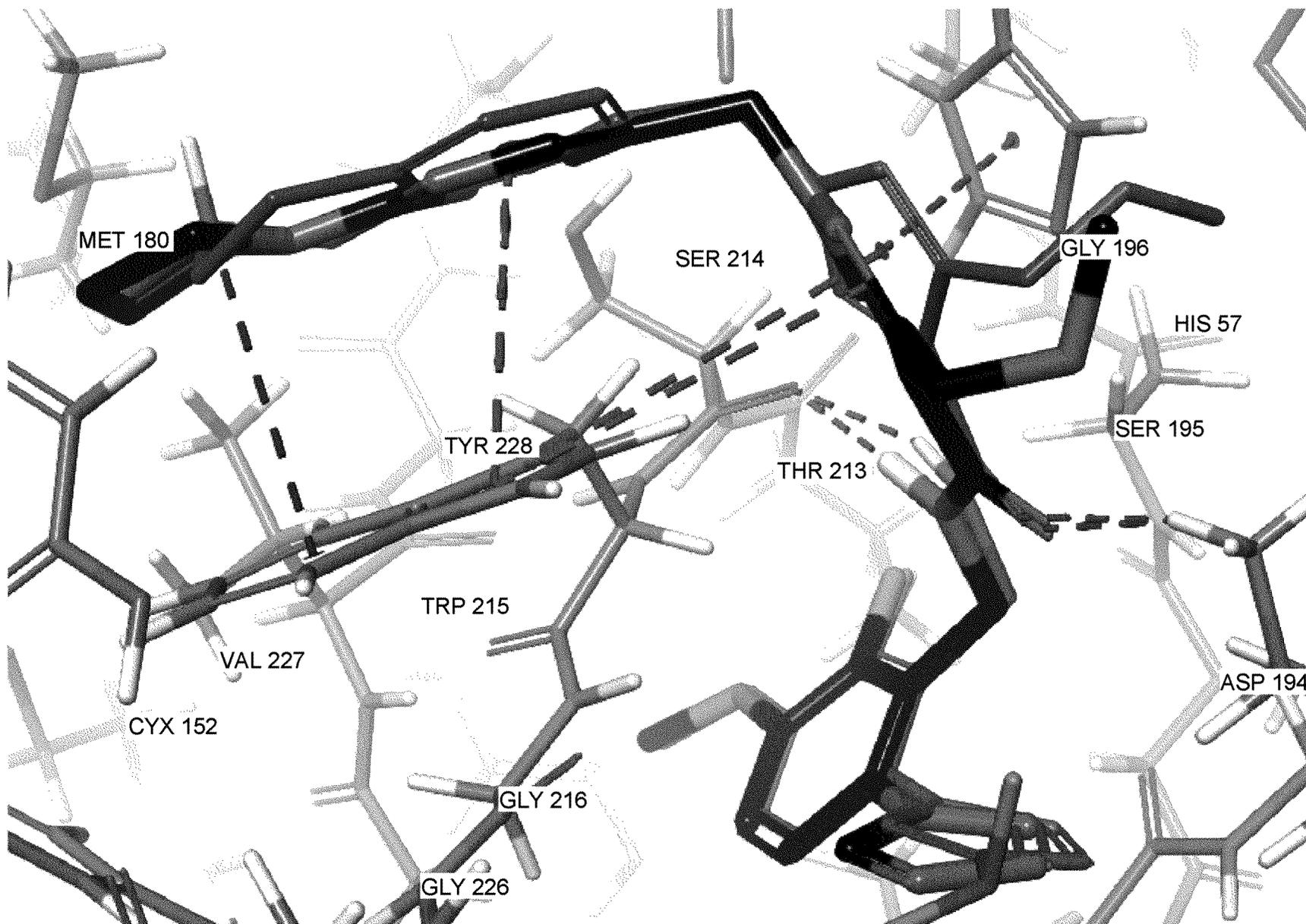
Фиг.17



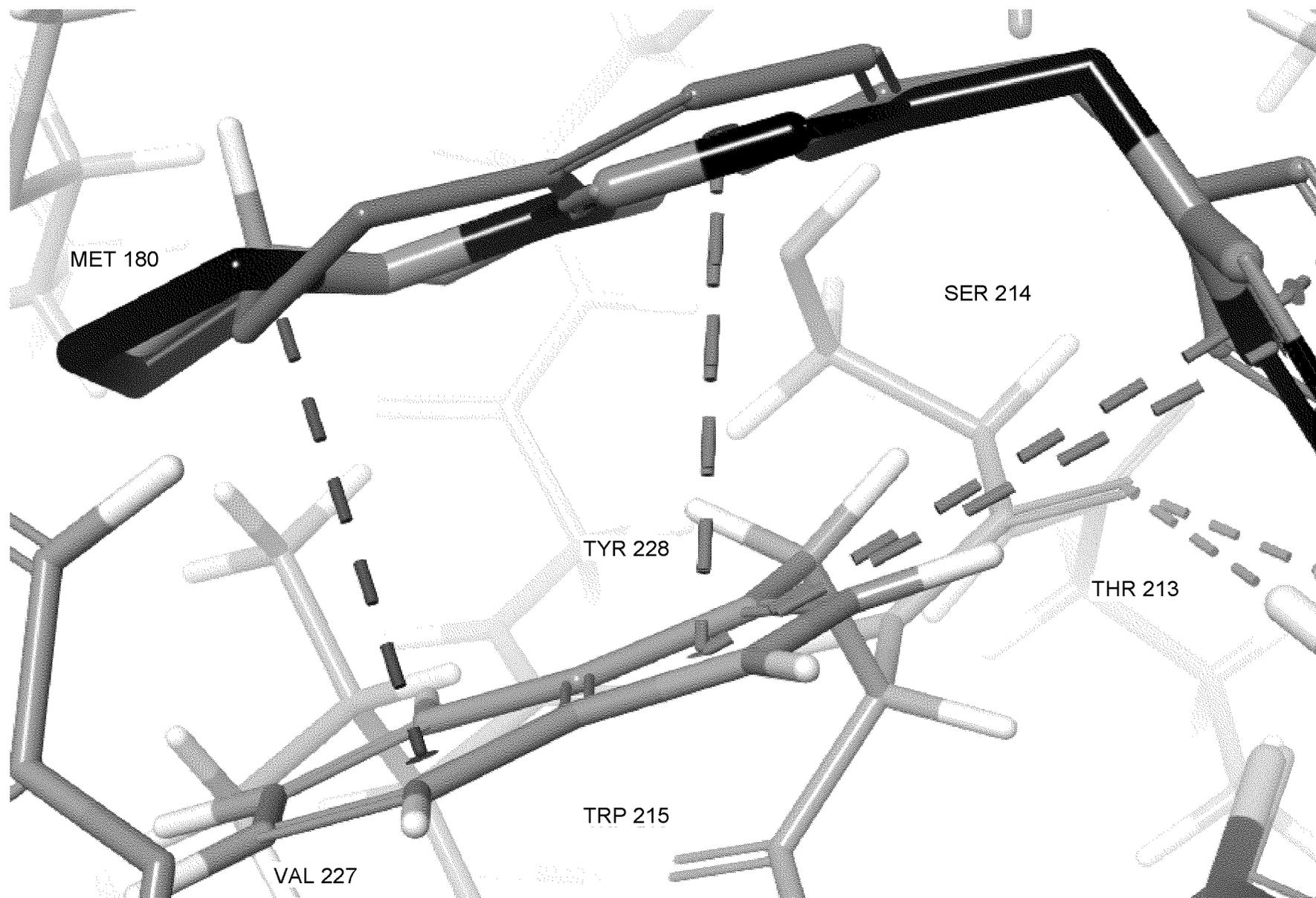
Фиг.18



ФИГ.19



ФИГ.20



20/20