

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290487 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.18(22) Дата подачи заявки
2020.02.13

(51) Int. Cl. A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ

(31) PCT/GB2019/052359

(32) 2019.08.21

(33) GB

(86) PCT/GB2020/050332

(87) WO 2021/032937 2021.02.25

(71) Заявитель:

КАЛВИСТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ЛИМИТЕД (GB)

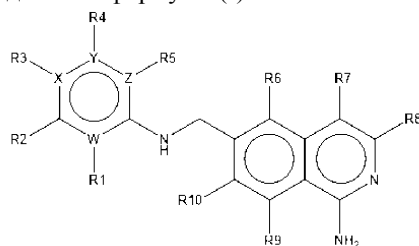
(72) Изобретатель:

Эдвардс Ханна Джой, Эванс Дэвид
Майкл, Маццакани Алессандро,
Обара Алисия Стела, Кларк Дэвид
Эдвард, Гансиа Эмануэла, Питтавей
Рейчел, Ригглесворт Джозеф Уильям
(GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение обеспечивает соединения формулы (I)



Формула (I)

композиции, содержащие данные соединения; применение данных соединений в терапии; и способы лечения пациентов данными соединениями, где R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 и R10 представляют собой, как определено в изобретении.

202290487

A1

A1

202290487

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 570957EA/019

ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ

Настоящее изобретение относится к ингибиторам ферментов, которые представляют собой ингибиторы фактора XIIa (FXIIa), и к фармацевтическим композициям и применению данных ингибиторов.

Уровень техники настоящего изобретения

Соединения настоящего изобретения представляют собой ингибиторы фактора XIIa (FXIIa) и, таким образом, имеют ряд возможных терапевтических применений, в частности в лечении заболеваний или состояний, в которых участвует ингибирование фактора XIIa.

FXIIa представляет собой сериновую протеазу (ЕС 3.4.21.38), полученную из ее зимогенного предшественника, фактора XII (FXII), который экспрессируется геном F12. Одноцепочечный FXII обладает низким уровнем амидолитической активности, которая повышается при взаимодействии с отрицательно заряженными поверхностями и участвует в его активации (см. Invanov et al., Blood. 2017 Mar 16;129(11):1527-1537. doi: 10.1182/blood-2016-10-744110). Протеолитическое расщепление FXII до тяжелой и легкой цепей FXIIa резко увеличивает каталитическую активность. FXIIa, который сохраняет свою полную тяжелую цепь, представляет собой α FXIIa. FXIIa, который сохраняет небольшой фрагмент своей тяжелой цепи, представляет собой β FXIIa. Раздельная каталитическая активность α FXIIa и β FXIIa способствует активации и биохимическим функциям FXIIa. Мутации и полиморфизмы в гене F12 могут изменять расщепление FXII и FXIIa.

FXIIa имеет уникальную и специфическую структуру, которая отличается от многих других сериновых протеаз. Например, Tyr99 в FXIIa указывает на активный сайт, частично блокируя S2 карман и придавая ему закрытую характеристику. Другие сериновые протеазы, содержащие остаток Tyr99 (например, FXa, tPA и FIXa), имеют более открытый S2 карман. Более того, у некоторых трипсиноподобных сериновых протеаз Р4 карман выстлан «ароматической вставкой», которая отвечает за управляемую Р4 активность и селективность соответствующих ингибиторов. Однако FXIIa имеет неполную «ароматическую вставку», что приводит к более открытому Р4 карману. Смотри, например, “Crystal structures of the recombinant β -factor XIIa protease with bound Thr-Arg and Pro-Arg substrate mimetics” М. Pathak et al., Acta. Cryst, 2019, D75, 1-14; “Structures of human plasma β -factor XIIa cocrystallized with potent inhibitors” А Dementiev et al., Blood Advances 2018, 2(5), 549-558; “Design of Small-Molecule Active-Site Inhibitors of the S1A Family Proteases as Procoagulant and Anticoagulant Drugs” Р. М. Fischer, J. Med. Chem., 2018, 61(9), 3799-3822; “Assessment of the protein interaction between coagulation factor XII and corn trypsin inhibitor by molecular docking and biochemical validation” В. К. Hamad et al. Journal of Thrombosis и Haemostasis, 15: 1818-1828.

FXIIa превращает плазменный прекалликреин (РК) в плазменный калликреин

(РКа), что обеспечивает активацию FXII в FXIIa с положительной обратной связью. FXII, РК и высокомолекулярный кининоген (НК) вместе представляют собой контактную систему. Контактная система активируется рядом механизмов, включая взаимодействие с отрицательно заряженными поверхностями, отрицательно заряженными молекулами, развернутыми белками, искусственными поверхностями, инородными тканями (например, биологическими трансплантатами, которые включают биопротезы клапанов сердца, трансплантаты органов/тканей), бактерии и биологические поверхности (включая эндотелий и внеклеточный матрикс), обеспечивающие сборку компонентов контактной системы. Кроме того, контактная система активируется плазмином, и расщепление FXII другими ферментами может способствовать ее активации.

Активация контактной системы приводит к активации калликреин-кининовой системы (ККС), системы комплемента и внутреннего пути свертывания крови (смотри https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?map04610). Кроме того, FXIIa имеет дополнительные субстраты как напрямую, так и опосредованно через РКа, включая рецепторы, активируемые протеиназой (PAR), плазминоген и нейропептид Y (NPY), которые могут способствовать биологической активности FXIIa. Ингибирование FXIIa может обеспечить клинические преимущества лечением заболеваний и состояний, связанных с данными системами, путями, рецепторами и гормонами.

РКа активация PAR2 опосредует нейровоспаление и может способствовать нейровоспалительным заболеваниям, включая рассеянный склероз (смотри Göbel et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Jan 2;116(1):271-276. doi: 10.1073/pnas.1810020116). РКа активация PAR1 и PAR2 на гладкомышечных клетках сосудов связана с гипертрофией сосудов и атеросклерозом (смотри Abdallah et al., J Biol Chem. 2010 Nov 5;285(45):35206-15. doi: 10.1074/jbc.M110.171769). FXIIa активация плазминогена в плазмин способствует фибринолизу (смотри Konings et al., Thromb Res. 2015 Aug;136(2):474-80. doi: 10.1016/j.thromres.2015.06.028). РКа протеолитически расщепляет NPY и тем самым изменяет его связывание с рецепторами NPY (Abid et al., J Biol Chem. 2009 Sep 11;284(37):24715-24. doi: 10.1074/jbc.M109.035253). Ингибирование FXIIa может обеспечить клинические преимущества лечением заболеваний и состояний, вызванных передачей сигналов PAR, метаболизмом NPY и активацией плазминогена.

Опосредованная FXIIa активация KKS приводит к выработке брадикинина (BK), который может опосредовать, например, ангионевротический отек, боль, воспаление, гиперпроницаемость сосудов и расширение сосудов (смотри Kaplan et al., Adv Immunol. 2014;121:41-89. doi: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00002-7; и Hopp et al., J Neuroinflammation. 2017 Feb 20;14(1):39. doi: 10.1186/s12974-017-0815-8). CSL-312, антитело-ингибитор FXIIa, в настоящее время проходит клинические испытания для профилактического предотвращения и лечения как дефицита ингибитора C1, так и нормального наследственного ангионевротического отека (НАО), который приводит к периодическим отекам лица, рук, горла, желудочно-кишечного тракта и гениталий (смотри <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03712228>). Мутации в FXII, которые

облегчают его активацию до FXIIa, были идентифицированы как причина НАО (смотри Björkqvist et al., *J Clin Invest.* 2015 Aug 3;125(8):3132-46. doi: 10.1172/JCI77139; и de Maat et al., *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Nov;138(5):1414-1423.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.021). Поскольку FXIIa опосредует генерацию РК до РКa, ингибиторы FXIIa могут оказывать защитное действие при всех формах ВК-опосредованного ангионевротического отека, включая НАО и ненаследственный брадикинин-опосредованный ангионевротический отек (ВК-АЕнН).

“Наследственный ангионевротический отек” можно определить как любое расстройство, характеризующееся повторяющимися эпизодами брадикинин-опосредованного ангионевротического отека (например, сильный отек), вызванного наследственной генетической дисфункцией/сбоем/мутацией. В настоящее время известны три категории НАО: (i) НАО типа 1, (ii) НАО типа 2, и (iii) нормальный НАО с ингибитором C1 (нормальный НАО C1-инг). Однако работа по определению этиологии НАО продолжается, 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 C1 ингибитором (АЕ-пC1 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-пC1 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 медицинских, биомедицинских и потребительских товарах (Long et al., *Nanotoxicology.* 2016;10(4):501-11. doi: 10.3109/17435390.2015.1088589).

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).

Например, ВК-опосредованный АО может быть вызван тромболитической терапией. Например, 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;STROKEAHA119025260. doi: 10.1161/STROKEAHA.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 вызвать 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., (Pharmacoevidenc 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, так называемый “ангионевротический отек, связанный с эстрогеном”.

Опосредованная контактной системой активация KKS также связана с отеком сетчатки и диабетической ретинопатией (смотри Liu et al., Biol Chem. 2013 Mar;394(3):319-28. doi: 10.1515/hsz-2012-0316). Концентрации FXIIa повышены в стекловидном теле у пациентов с прогрессирующей диабетической ретинопатией и при диабетическом макулярном отеке (ДМО) (смотри Gao et al., Nat Med. 2007 Feb;13(2):181-8. Epub 2007 Jan 28 и Gao et al., J Proteome Res. 2008 Jun;7(6):2516-25. doi: 10.1021/pr800112g). FXIIa участвует в опосредовании как ДМО, независимого от фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (смотри Kita et al., Diabetes. 2015 Oct;64(10):3588-99. doi: 10.2337/db15-0317), так и опосредованного VEGF ДМО (смотри Clermont et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016 May 1;57(6):2390-9. doi: 10.1167/iovs.15-18272). Дефицит FXII защищает от VEGF-индуцированного отека сетчатки у мышей (Clermont et al., ARVO talk 2019). Поэтому было высказано предположение, что ингибирование FXIIa обеспечит терапевтические эффекты при диабетической ретинопатии и отеке сетчатки, вызванном гиперпроницаемостью сосудов сетчатки, включая ДМО, окклюзии вен сетчатки, возрастной дегенерации желтого пятна (AMD).

Как указано выше, контактная система может быть активирована при взаимодействии с бактериями, поэтому FXIIa применяют в лечении сепсиса и бактериального сепсиса (смотри Morrison et al., J Exp Med. 1974 Sep 1;140(3):797-811). Таким образом, ингибиторы FXIIa могут обеспечить терапевтический эффект при лечении сепсиса, бактериального сепсиса и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром).

Опосредованная FXIIa активация KKS и продукция ВК связаны с нейродегенеративными заболеваниями, включая болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, эпилепсию и мигрень (смотри Zamolodchikov et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2015

Mar 31;112(13):4068-73. doi: 10.1073/pnas.1423764112; Simões et al., J Neurochem. 2019 Aug;150(3):296-311. doi: 10.1111/jnc.14793; Göbel et al., Nat Commun. 2016 May 18;7:11626. doi: 10.1038/ncomms11626; и <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108469>). Таким образом, ингибиторы FXIIa могут обеспечить терапевтические преимущества в снижении прогрессирования и клинических симптомов данных нейродегенеративных заболеваний.

FXIIa также вызывает анафилаксию. (смотри Bender et al., Front Immunol. 2017 Sep 15;8:1115. doi: 10.3389/fimmu.2017.01115; и Sala-Cunill et al., J Allergy Clin Immunol. 2015 Apr;135(4):1031-43.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.057). Таким образом, ингибиторы FXIIa могут обеспечить терапевтические преимущества в снижении клинической тяжести и частоты анафилактических реакций.

Роль FXIIa в коагуляции была определена более 50 лет назад и широко документирована в публикациях с применением биохимических, фармакологических, генетических и молекулярных исследований (смотри Davie et al., Science. 1964 Sep 18;145(3638):1310-2). Опосредованная FXIIa активация XI (FXI) запускает внутренний путь свертывания крови. Кроме того, FXIIa может повышать коагуляцию независимым от FXII образом (смотри Radcliffe et al., Blood. 1977 Oct;50(4):611-7; и Puy et al., J Thromb Haemost. 2013 Jul;11(7):1341-52. doi: 10.1111/jth.12295). Исследования как на людях, так и в экспериментальных моделях животных продемонстрировали, что дефицит FXII удлиняет активированное частичное протромбиновое время (АЧТВ) без неблагоприятного влияния на гемостаз (смотри Renné et al., J Exp Med. 2005 Jul 18;202(2):271-81; и Simão et al., Front Med (Lausanne). 2017 Jul 31;4:121. doi: 10.3389/fmed.2017.00121). Фармакологическое ингибирование FXIIa также удлиняет АЧТВ без усиления кровотечения (смотри Worm et al., Ann Transl Med. 2015 Oct;3(17):247. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.09.07). Эти данные свидетельствуют о том, что ингибирование FXIIa может оказывать терапевтическое действие против тромбоза без ингибирования кровотечения. Следовательно, ингибиторы FXIIa можно применять для лечения ряда протромботических состояний, включая венозную тромбоэмболию (ВТЭ); тромбоз, связанный с раком; осложнения, вызванные механическими и биопротезными клапанами сердца, катетерами, экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО), вспомогательными устройствами для левого желудочка (LVAD), диализом, искусственным кровообращением (ИК); серповидно-клеточной анемией, эндопротезированием суставов, тромбозом, индуцированным tPA, синдромом Педжета-Шреттера и синдромом Бадда-Шари. Ингибитор FXIIa можно применять для лечения и/или предотвращения тромбоза, отека и воспаления, связанных с данными состояниями.

Поверхности медицинских изделий, соприкасающиеся с кровью, могут вызвать тромбоз. Ингибиторы FXIIa также могут быть пригодны для лечения или профилактики тромбоэмболии за счет снижения склонности устройств, которые вступают в контакт с кровью, приводить к свертыванию крови. Примеры устройств, контактирующих с кровью, включают сосудистые трансплантаты, стенты, внутренние катетеры, внешние катетеры, ортопедические протезы, протезы сердца и системы экстракорпорального

кровообращения.

Доклинические исследования показали, что FXIIa способствует развитию инсульта и его осложнений после ишемического инсульта, и геморрагических осложнений. (смотри Barbieri et al., *J Pharmacol Exp Ther.* 2017 Mar;360(3):466-475. doi: 10.1124/jpet.116.238493; Krupka et al., *PLoS One.* 2016 Jan 27;11(1):e0146783. doi: 10.1371/journal.pone.0146783; Leung et al., *Transl Stroke Res.* 2012 Sep;3(3):381-9. doi: 10.1007/s12975-012-0186-5; Simão et al., *Blood.* 2017 Apr 20;129(16):2280-2290. doi: 10.1182/blood-2016-09-740670; и Liu et al., *Nat Med.* 2011 Feb;17(2):206-10. doi: 10.1038/nm.2295). Следовательно, ингибирование FXIIa может улучшить клинические неврологические исходы при лечении пациентов с инсультом.

Было показано, что дефицит FXII снижает образование атеросклеротических поражений у мышей $\text{Apoe}^{-/-}$ (Didiasova et al., *Cell Signal.* 2018 Nov; 51:257-265. doi: 10.1016/j.cellsig. 2018.08.006). Таким образом, ингибиторы FXIIa можно применять для лечения атеросклероза.

Было показано, что FXIIa либо напрямую, либо опосредованно через PKa, активирует систему комплемента (Ghebrehiwet et al., *Immunol Rev.* 2016 Nov;274(1):281-289. doi: 10.1111/imr.12469). ВК увеличивает комплемент C3 в сетчатке, и увеличение комплемента C3 в стекловидном теле связано с ДМО (Murugesan et al., *Exp Eye Res.* 2019 Jul 24;186:107744. doi: 10.1016/j.exer.2019.107744). И FXIIa, и PKa активируют систему комплемента (смотри Irmischer et al., *J Innate Immun.* 2018;10(2):94-105. doi: 10.1159/000484257; и Ghebrehiwet et al., *J Exp Med.* 1981 Mar 1;153(3):665-76).

Соединения, которые считаются ингибиторами FXIIa, описаны Rao et al. ("Factor XIIa Inhibitors" WO2018/093695), Hicks et al. ("Factor XIIa Inhibitors" WO2018/093716), Breslow et al. ("Aminotriazole immunomodulators for treating autoimmune diseases" WO2017/123518) и Ponda et al. ("Aminacylindazole immunomodulators for treatment of autoimmune diseases" WO2017/205296 и "Pyranopyrazole and pyrazolopyridine immunomodulators for treatment of autoimmune diseases" WO2019/108565). FXII/FXIIa ингибиторы, как говорят, были описаны Nolte et al. ("Factor XII inhibitors for the administration with medical procedures comprising contact with artificial surfaces" WO2012/120128).

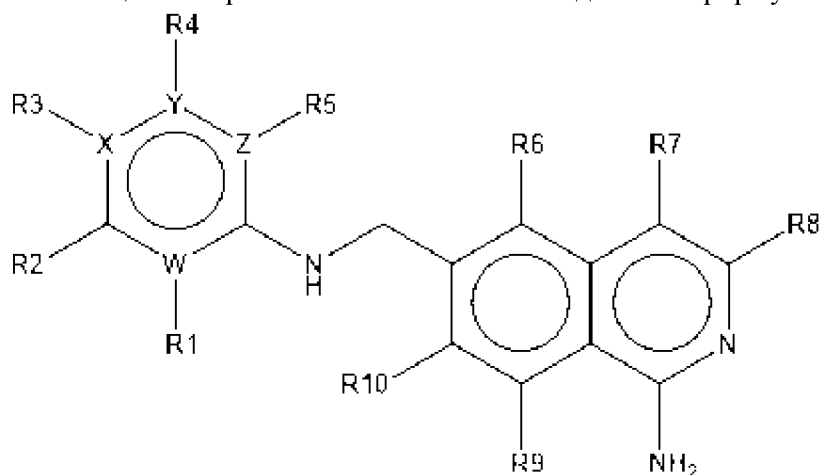
Однако, остается потребность в разработке новых ингибиторов FXIIa, которые будут пригодны в лечения широкого спектра заболеваний, в частности ангионевротического отека; НАО, включая: (i) НАО типа 1, (ii) НАО типа 2, и (iii) нормального НАО с ингибитором C1 (нормальный НАО C1-инг); ВК-АЕпН, в том числе АЕ-пC1 инг, АСЕ- и tРА-индуцированный ангионевротический отек; гиперпроницаемость сосудов; инсульт, включая ишемические и геморрагические случаи; отек сетчатки; диабетическую ретинопатию; ДМЭ; окклюзию вен сетчатки; ВДМ; нейровоспаление; нейровоспалительные/нейродегенеративные расстройства, такие как РС (рассеянный склероз); другие нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, эпилепсия и мигрень; сепсис; бактериальный сепсис; воспаление; анафилаксию; тромбоз;

тромбоэмболию, вызванную повышенной склонностью медицинских изделий, контактирующих с кровью, вызывать свертывание крови; протромботические состояния, включая диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС), венозную тромбоэмболию (ВТЭ), онкологический тромбоз, осложнения, вызванные механическими и биопротезными клапанами сердца, осложнения, вызванные катетерами, осложнения, вызванные ЭКМО, осложнения, вызванные LVAD, осложнения, вызванные диализом, осложнения вызванные СРВ, серповидно-клеточной анемией, эндопротезированием суставов, тромбозом, индуцированным tPA, синдромом Педжета-Шреттера и синдромом Бадда-Шари; и атеросклероз. В частности, остается потребность в разработке новых ингибиторов FXIIa.

Описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к серии аминовых производных, которые представляют собой ингибиторы фактора XIIa (FXIIa). Соединения настоящего изобретения являются потенциально пригодными в лечении заболеваний или состояний, в которых участвует ингибирование фактора XIIa. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям ингибиторов, к применению композиций в качестве терапевтических агентов и к способам лечения, применяя данную композицию.

Настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I),



Формула (I)

где:

W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N так что кольцо, содержащее W, X, Y, и Z, выбрано из бензола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина и триазина;

R1, R4 и R5 независимо отсутствуют, или независимо выбраны из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅;

когда X представляет собой C, один из R2 и R3 представляет собой -L-V-R₁₃, и другой из R2 и R3 выбран из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅; или когда X представляет собой N, R2 представляет собой -L-V-R₁₃, и R3 отсутствует;

R6, R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅;

L выбран из связи, алкилена и -C(O)-;

V отсутствует или выбран из O и NR12;

R12 выбран из H и алкила^b;

R13 представляет собой (CH₂)₀₋₃(гетероциклил);

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 4 углеродных атомов (C₁-C₄), или разветвленный насыщенный углеводород из 3 или 4 углеродных атомов (C₃-C₄); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₃)алкокси, -OH, -CN, -NR14R15, -NHCOCH₃, галоген, -COOR12 и -CONR14R15;

алкил^b представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 4 углеродных атомов (C₁-C₄), или разветвленный насыщенный углеводород из 3 или 4 углеродных атомов (C₃-C₄); алкил^b может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из -OH, -CN, -NHCOCH₃ и галогена;

алкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 1-4 углеродных атомов (C₁-C₄), или разветвленный двухвалентный насыщенный углеводород, содержащий 3-4 углеродных атомов (C₃-C₄);

алкокси представляет собой линейный O-соединенный углеводород из 1-3 углеродных атомов (C₁-C₃) или разветвленный O-соединенный углеводород из 3-4 углеродных атомов (C₃-C₄); алкокси может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из -OH, -CN, -CF₃, -N(R12)₂ и фтора;

галоген представляет собой F, Cl, Br или I;

гетероциклил представляет собой 4-, 5-, или 6- членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее один или два кольцевых члена, которые выбраны из N, NR16 и O; гетероциклил может быть необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, оксо, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR12 и -CONR14R15;

R14 и R15 независимо выбраны из H и алкила^b;

R16 выбран из H и алкила;

и его таутомеры, изомеры, стереоизомеры (включая энантиомеры, диастереоизомеры и их рацемические и скалемические смеси), дейтерированные изотопы и фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

Соединения настоящего изобретения разработаны как ингибиторы FXIIa. Как указано выше, FXIIa имеет уникальный и специфический сайт связывания, и возникает потребность в низкомолекулярных ингибиторах FXIIa.

Настоящее изобретение также обеспечивает пролекарство соединения, как определено в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

Настоящее изобретение также обеспечивает N-оксид соединения, как определено в настоящем изобретении, или его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

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 заместители можно называть как их свободная несвязанная структура (например, пиперидин), так и связанная структура (например, пиперидинил). Никакая разница не предполагается.

Ясно, что соединения настоящего изобретения содержат несколько заместителями. Когда любой из данных заместителей определяют более конкретно в настоящем изобретении, также применимы заместители/необязательные заместители данных групп, если не указано иначе. Например, R13 может представлять собой $-(CH_2)_{0-3}$ гетероцикл, который более конкретно может представлять собой пиперидинил. В данном случае, пиперидинил может быть необязательно замещен тем же способом, как “гетероцикл”.

Ясно, что “алкилен” имеет две свободные валентности т.е., он является двухвалентным, то есть способен связываться дважды. Например, когда два соседних кольцевых атома в A'' соединены алкиленом, образуя циклопентан, алкилен будет представлять собой $CH_2CH_2CH_2-$.

Ясно, что когда любая переменная (например, алкил) 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.

Как применяют в настоящем изобретении термин “брадикинин-опосредованный ангионевротический отек» означает 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” означает любой брадикинин-опосредованный ангионевротический отек, вызванный наследственной генетической дисфункцией, дефектом или мутацией. Как результат, термин «НАО» включает, в меньшей степени, НАО типа 1, НАО типа 2 и нормальный НАО с ингибитором C1 (нормальный НАО C1-инг).

Настоящее изобретение также описывают прилагаемыми пронумерованными вариантами осуществления

Как указано выше, в формуле (I), W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N так что кольцо, содержащее W, X, Y, и Z, выбрано из бензола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина и триазина.

W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, выбрано из бензола, пиридина и пиазина.

В частности, каждый W, X, Y и Z может независимо представлять собой C так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой бензол.

Альтернативно, W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиридин.

Альтернативно, W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиридазин.

Альтернативно, W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиримидин.

Альтернативно, W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиазин.

Альтернативно, W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой триазин.

Когда W представляет собой N, R1 отсутствует.

Когда X представляет собой N, R3 отсутствует.

Когда Y представляет собой N, R4 отсутствует.

Когда Z представляет собой N, R5 отсутствует

В комбинации с возможными вариантами W, X, Y Z, описанными выше, R1, R4 и R5 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена -COOR₁₂, и -CONR₁₄R₁₅.

Как описано выше, когда W представляет собой N, R1 отсутствует. Альтернативно, когда W представляет собой C, R1 можно выбрать из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅.

R1 может представлять собой H. Альтернативно, R1 может представлять собой алкил, в частности метил или этил. Альтернативно, R1 может представлять собой алкокси, в частности метокси. Альтернативно, R1 может представлять собой -OH. Альтернативно, R1 может представлять собой -CF₃. Альтернативно R1 может представлять собой -CN. Альтернативно R1 может представлять собой галоген, в частности Cl или F. Альтернативно, R1 может представлять собой -COOR₁₂. Альтернативно, R1 может представлять собой -CONR₁₄R₁₅, в частности, -CONH₂.

Как описано выше, когда Y представляет собой N, R4 отсутствует. Альтернативно, когда Y представляет собой C, R4 можно выбрать из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅.

R4 может представлять собой H. Альтернативно, R4 может представлять собой алкил, в частности метил или этил. Альтернативно, R4 может представлять собой алкокси, в частности метокси. Альтернативно, R4 может представлять собой -OH. Альтернативно, R4 может представлять собой -CF₃. Альтернативно R4 может представлять собой -CN. Альтернативно R4 может представлять собой галоген, в частности Cl или F. Альтернативно, R4 может представлять собой -COOR₁₂. Альтернативно, R4 может

представлять собой -CONR14R15, в частности, -CONH₂.

Как описано выше, когда Z представляет собой N, R4 отсутствует. Альтернативно, когда Z представляет собой C, R5 можно выбрать из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR12 и -CONR14R15.

R5 может представлять собой H. Альтернативно, R5 может представлять собой алкил, в частности метил или этил. Альтернативно, R5 может представлять собой алкокси, в частности метокси. Альтернативно, R5 может представлять собой -OH. Альтернативно, R5 может представлять собой -CF₃. Альтернативно R5 может представлять собой -CN. Альтернативно R5 может представлять собой галоген, в частности Cl или F. Альтернативно, R5 может представлять собой -COOR12. Альтернативно, R5 может представлять собой -CONR14R15, в частности, -CONH₂.

Предпочтительно, R1, R4 и R5 независимо отсутствуют или представляют собой H.

В комбинации с определениями выше для W, X, Y, Z, R1, R4 и R5, когда X представляет собой C, один из R2 и R3 представляет собой -L-V-R13, и второй из R2 и R3 выбран из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR12, и -CONR14R15; или когда X представляет собой N, R2 представляет собой -L-V-R13, и R3 отсутствует;

В одном варианте осуществления, X представляет собой C, R2 выбран из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR12, и -CONR14R15 и R3 представляет собой -L-V-R13. В данном варианте осуществления, R2 может представлять собой H или алкил, в частности метил или этил. Предпочтительно, R2 представляет собой H.

Альтернативно, X представляет собой C, R2 представляет собой -L-V-R13, и R3 выбран из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR12 и -CONR14R15, и R3 представляет собой -L-V-R13. В данном варианте осуществления, R3 может представлять собой H или алкил, в частности метил или этил. Предпочтительно, R2 представляет собой H.

Предпочтительно, когда X представляет собой C, R2 выбран из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR12 и -CONR14R15 и R3 представляет собой -L-V-R13. В данных предпочтительных вариантах осуществления, R2 предпочтительно представляет собой H.

В группе -L-V-R13, L выбран из связи, алкилена и -C(O)-; V отсутствует или выбран из O и NR12, где R12 выбран из H и алкила^b; и R13 представляет собой (CH₂)₀₋₃(гетероцикл).

Предпочтительно L представляет собой связь или метилен.

Предпочтительно V отсутствует или O.

R13 представляет собой (CH₂)₀₋₃(гетероцикл), предпочтительно CH₂(гетероцикл) или -(гетероцикл).

Предпочтительные гетероциклические группы включают 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее один или два кольцевых члена, которые выбраны из N, NR16 и O; гетероцикл может быть необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, оксо, -CF₃, -OH, -CN,

галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅. Предпочтительно, гетероциклил представляет собой пиперидинил *т.е.*, 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее один NR₁₆. Предпочтительно, R₁₆ представляет собой CH₃.

В некоторых вариантах осуществления, L представляет собой связь, V представляет собой O, и R₁₃ представляет собой CH₂(гетероциклил), где гетероциклил может быть замещен, как определено выше, предпочтительно где гетероциклил представляет собой 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее NR₁₆, где R₁₆ представляет собой алкил, предпочтительно метил. В частности, предпочтительно, чтобы гетероциклил в R₁₃ представлял собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероциклила, предпочтительно где N атом пиперидинила замещен алкильной группой, предпочтительно метилом.

В альтернативных вариантах осуществления, L представляет собой связь, V представляет собой O, и R₁₃ представляет собой гетероциклил, где гетероциклил может быть замещен, как определено выше, предпочтительно где гетероциклил представляет собой 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее NR₁₆, где R₁₆ представляет собой алкил, предпочтительно метил. В частности, предпочтительно, чтобы гетероциклил в R₁₃ представлял собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероциклила, предпочтительно где N атом пиперидинила замещен алкильной группой, предпочтительно метилом.

В следующих вариантах осуществления, L представляет собой алкилен, предпочтительно метилен, V представляет собой O, и R₁₃ представляет собой гетероциклил, где гетероциклил может быть замещен, как определено выше, предпочтительно где гетероциклил представляет собой 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее NR₁₆, где R₁₆ представляет собой алкил, предпочтительно метил. В частности, предпочтительно, чтобы гетероциклил в R₁₃ представлял собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероциклила, предпочтительно где N атом пиперидинила замещен алкильной группой, предпочтительно метилом.

Как описано выше, R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₀ независимо выбраны из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅.

Предпочтительно R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₀ независимо выбраны из H и алкила, предпочтительно H.

В одном варианте осуществления, все R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₀ являются одинаковыми и все представляют собой H.

R₁₄ и R₁₅ независимо выбраны из H и алкила^b. R₁₄ и R₁₅ могут быть одинаковыми или отличными. В одном варианте осуществления, R₁₄ и R₁₅ являются одинаковыми и представляют собой H.

R₁₆ выбран из H и алкила. Предпочтительно R₁₆ представляет собой алкил, в частности, -CH₃.

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

Y и Z, выбрано из бензола, пиридина и пиразина; R1, R4 и R5 независимо отсутствуют или H; X представляет собой C; R2 выбран из H, алкила, алкокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, галогена, $-\text{COOR}_{12}$ и $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$, предпочтительно H или алкил, более предпочтительно H; R3 представляет собой $-\text{L}-\text{V}-\text{R}_{13}$, где L представляет собой связь, V представляет собой O, и R13 представляет собой CH_2 (гетероциклил), где гетероциклил может быть замещен, как определено выше, предпочтительно где гетероциклил представляет собой 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее NR_{16} , где R16 представляет собой алкил, предпочтительно метил; и где R6, R7, R8, R9 и R10 все являются одинаковыми и все представляют собой H. В частности, предпочтительно, чтобы гетероциклил в R13 представлял собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероциклила, предпочтительно где N атом пиперидинила замещен алкильной группой, предпочтительно метилом.

W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, выбрано из бензола, пиридина и пиразина; R1, R4 и R5 независимо отсутствуют или H; X представляет собой C; R2 выбран из H, алкила, алкокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, галогена, $-\text{COOR}_{12}$ и $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$, предпочтительно H или алкил, предпочтительно H; R3 представляет собой $-\text{L}-\text{V}-\text{R}_{13}$, где L представляет собой связь, V представляет собой O, и R13 представляет собой гетероциклил, где гетероциклил может быть замещен, как определено выше, предпочтительно где гетероциклил представляет собой 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее NR_{16} , где R16 представляет собой алкил, предпочтительно метил; и где R6, R7, R8, R9 и R10 все являются одинаковыми и все представляют собой H. В частности, предпочтительно, чтобы гетероциклил в R13 представлял собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероциклила, предпочтительно где N атом пиперидинила замещен алкильной группой, предпочтительно метилом.

W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, выбрано из бензола, пиридина и пиразина; R1, R4 и R5 независимо отсутствуют или H; X представляет собой C; R2 выбран из H, алкила, алкокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, галогена, $-\text{COOR}_{12}$ и $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$, предпочтительно H или алкил, предпочтительно H; и R3 представляет собой $-\text{L}-\text{V}-\text{R}_{13}$, где L представляет собой алкилен, предпочтительно метилен, V представляет собой O, и R13 представляет собой гетероциклил, где гетероциклил может быть замещен, как определено выше, предпочтительно где гетероциклил представляет собой 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее NR_{16} , где R16 представляет собой алкил, предпочтительно метил; и где R6, R7, R8, R9 и R10 все являются одинаковыми и все представляют собой H. В частности, предпочтительно, чтобы гетероциклил в R13 представлял собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероциклила, предпочтительно где N атом пиперидинила замещен алкильной группой, предпочтительно метилом.

Предпочтительно, W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой бензол; R1, R4 и R5 все представляют собой

H; X представляет собой C; R2 выбран из H, алкила, алкокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, галогена, $-\text{COOR}_{12}$ и $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$, предпочтительно H или алкил, предпочтительно H; и R3 представляет собой $-\text{L}-\text{V}-\text{R}_{13}$, где L представляет собой связь, V представляет собой O, и R13 представляет собой гетероциклил, где гетероциклил может быть замещен, как определено выше, предпочтительно где гетероциклил представляет собой 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее NR16, где R16 представляет собой алкил, предпочтительно метил; и где R6, R7, R8, R9 и R10 все являются одинаковыми и все представляют собой H. В частности, предпочтительно, чтобы гетероциклил в R13 представлял собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероциклила, предпочтительно где N атом пиперидинила замещен алкильной группой, предпочтительно метилом.

Предпочтительно, W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиридин; R1, R4 и R5 независимо отсутствуют или H; X представляет собой C; R2 выбран из H, алкила, алкокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, галогена, $-\text{COOR}_{12}$ и $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$, предпочтительно H или алкил, предпочтительно H; R3 представляет собой $-\text{L}-\text{V}-\text{R}_{13}$, где L представляет собой связь, V представляет собой O, и R13 представляет собой гетероциклил, где гетероциклил может быть замещен, как определено выше, предпочтительно где гетероциклил представляет собой 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее NR16, где R16 представляет собой алкил, предпочтительно метил; и где R6, R7, R8, R9 и R10 все являются одинаковыми и все представляют собой H. В частности, предпочтительно, чтобы гетероциклил в R13 представлял собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероциклила, предпочтительно где N атом пиперидинила замещен алкильной группой, предпочтительно метилом.

Предпочтительно, W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиридин; R1, R4 и R5 независимо отсутствуют или H; X представляет собой C; R2 выбран из H, алкила, алкокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, галогена, $-\text{COOR}_{12}$ и $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$, предпочтительно H или алкил, предпочтительно H; R3 представляет собой $-\text{L}-\text{V}-\text{R}_{13}$, где L представляет собой алкилен, предпочтительно метилен, V представляет собой O, и R13 представляет собой гетероциклил, где гетероциклил может быть замещен, как определено выше, предпочтительно где гетероциклил представляет собой 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее NR16, где R16 представляет собой алкил, предпочтительно метил; и где R6, R7, R8, R9 и R10 все являются одинаковыми и все представляют собой H. В частности, предпочтительно, чтобы гетероциклил в R13 представлял собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероциклила, предпочтительно где N атом пиперидинила замещен алкильной группой, предпочтительно метилом.

Предпочтительно, W, X, Y и Z можно независимо выбрать из C и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиридин; R1, R4 и R5 независимо отсутствуют или H; X представляет собой C; R2 выбран из H, алкила, алкокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, -

CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅, предпочтительно Н или алкил, предпочтительно Н; R₃ представляет собой -L-V-R₁₃, где L представляет собой связь, V представляет собой О, и R₁₃ представляет собой CH₂(гетероцикл), где гетероцикл может быть замещен, как определено выше, предпочтительно где гетероцикл представляет собой 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее NR₁₆, где R₁₆ представляет собой алкил, предпочтительно метил; и где R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₀ все являются одинаковыми и все представляют собой Н. В частности, предпочтительно, чтобы гетероцикл в R₁₃ представлял собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероцикла, предпочтительно где N атом пиперидинила замещен алкильной группой, предпочтительно метилом.

Предпочтительно, W, X, Y и Z можно независимо выбрать из С и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиридин; R₁, R₄ и R₅ независимо отсутствуют или Н; X представляет собой С; R₃ выбран из Н, алкила, алкокси, -CF₃, -ОН, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅, предпочтительно Н или алкил, предпочтительно Н; R₂ представляет собой -L-V-R₁₃, где L представляет собой связь, V представляет собой О, и R₁₃ представляет собой гетероцикл, где гетероцикл может быть замещен, как определено выше, предпочтительно где гетероцикл представляет собой 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее NR₁₆, где R₁₆ представляет собой алкил, предпочтительно метил и где R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₀ все являются одинаковыми и все представляют собой Н. В частности, предпочтительно, чтобы гетероцикл в R₁₃ представлял собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероцикла, предпочтительно где N атом пиперидинила замещен алкильной группой, предпочтительно метилом.

Предпочтительно, W, X, Y и Z можно независимо выбрать из С и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пирозин; R₁, R₄ и R₅ независимо отсутствуют или Н; X представляет собой С; R₂ выбран из Н, алкила, алкокси, -CF₃, -ОН, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅, предпочтительно Н или алкил, предпочтительно Н; R₃ представляет собой -L-V-R₁₃, где L представляет собой связь, V представляет собой О, и R₁₃ представляет собой CH₂(гетероцикл), где гетероцикл может быть замещен, как определено выше, предпочтительно где гетероцикл представляет собой 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее NR₁₆, где R₁₆ представляет собой алкил, предпочтительно метил и где R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₀ все являются одинаковыми и все представляют собой Н. В частности, предпочтительно, чтобы гетероцикл в R₁₃ представлял собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероцикла, предпочтительно где N атом пиперидинила замещен алкильной группой, предпочтительно метилом.

Предпочтительно, W, X, Y и Z можно независимо выбрать из С и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пирозин; R₁, R₄ и R₅ независимо отсутствуют или Н; X представляет собой С; R₂ выбран из Н, алкила, алкокси, -CF₃, -ОН, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅, предпочтительно Н или алкил, предпочтительно

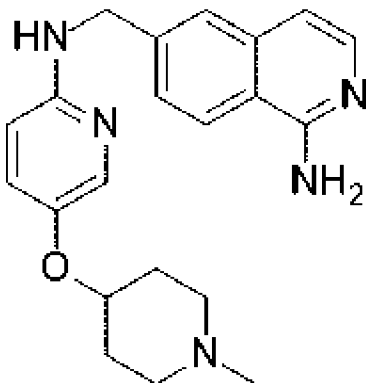
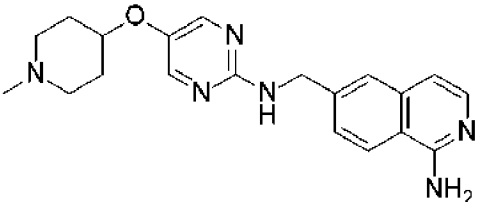
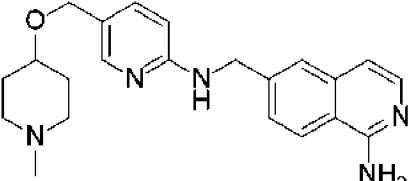
H; R3 представляет собой -L-V-R13, где L представляет собой связь, V представляет собой O, и R13 представляет собой гетероцикл, где гетероцикл может быть замещен, как определено выше, предпочтительно где гетероцикл представляет собой 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее NR16, где R16 представляет собой алкил, предпочтительно метил; и где R6, R7, R8, R9 и R10 все являются одинаковыми и все представляют собой H. В частности, предпочтительно, чтобы гетероцикл в R13 представлял собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероцикла, предпочтительно где N атом пиперидинила замещен алкильной группой, предпочтительно метилом.

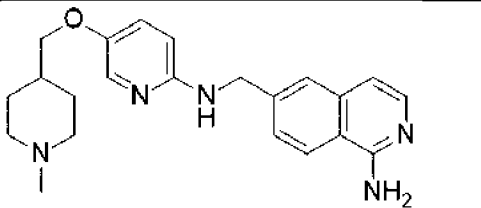
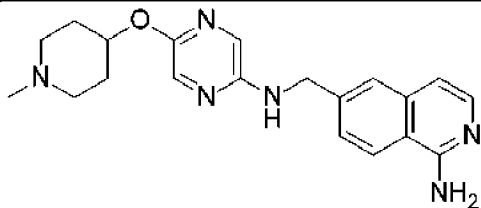
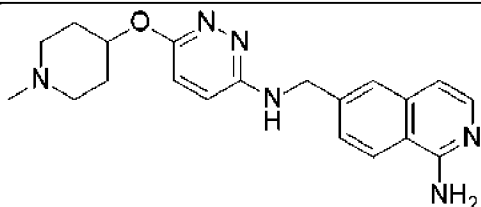
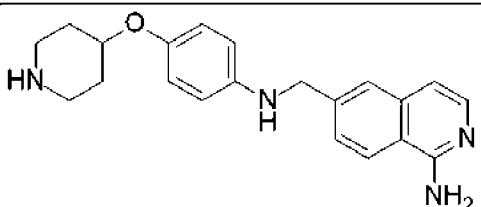
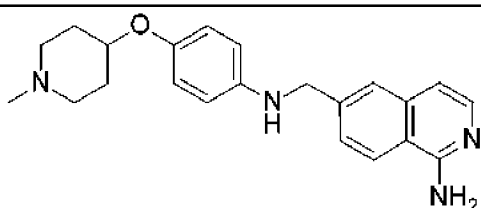
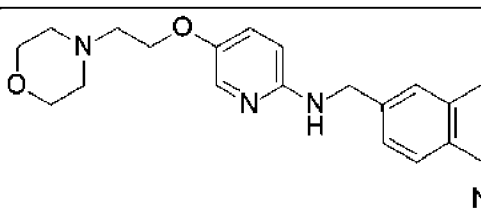
Настоящее изобретение также включает, но не ограничивается, соединения ниже в таблице 1 или таблице 2, и их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

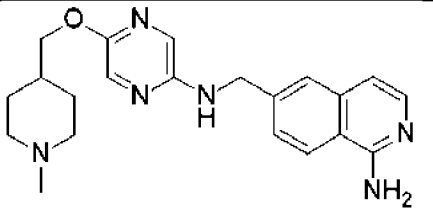
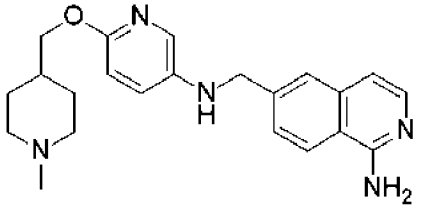
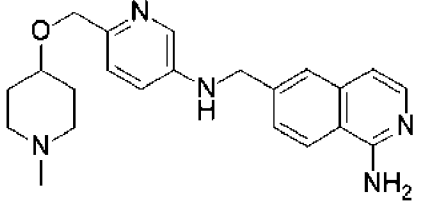
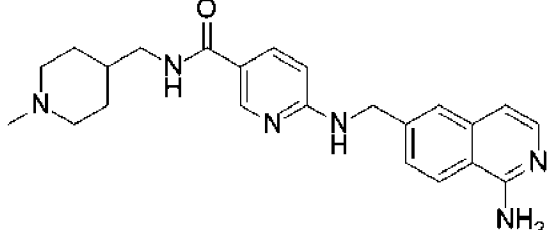
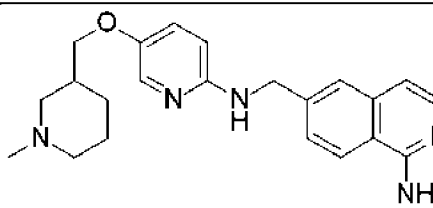
Соединения настоящего изобретения можно выбрать из таблицы 1, и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

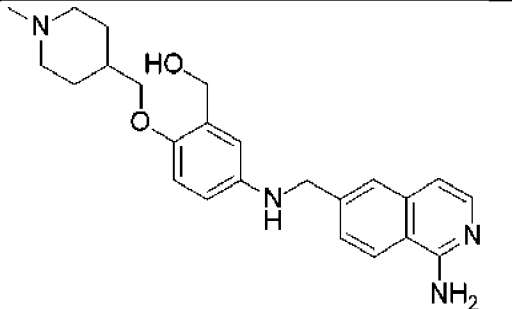
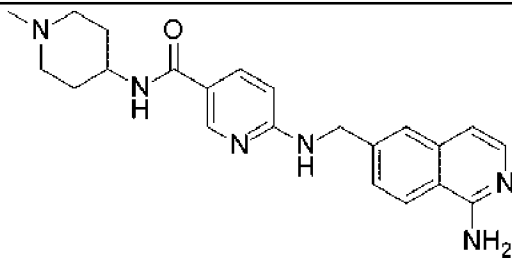
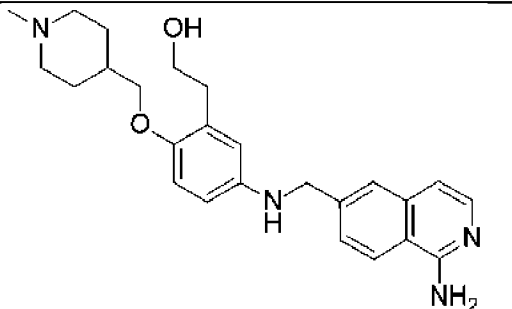
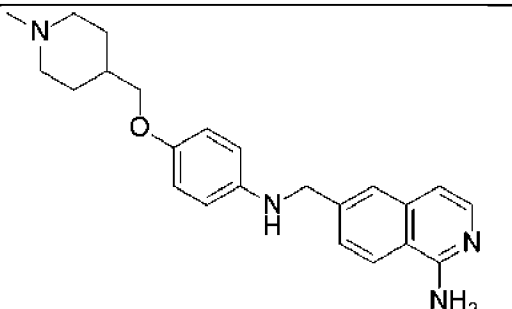
Соединения настоящего изобретения можно выбрать из таблицы 2, и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

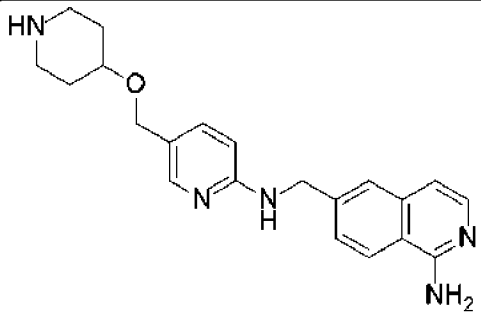
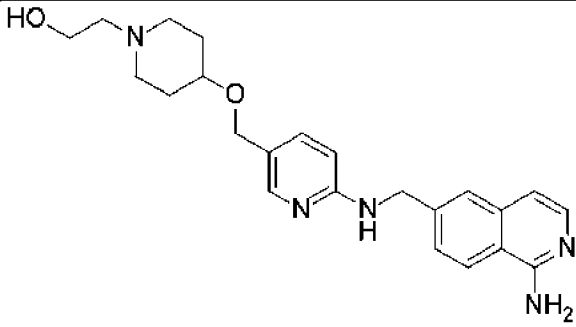
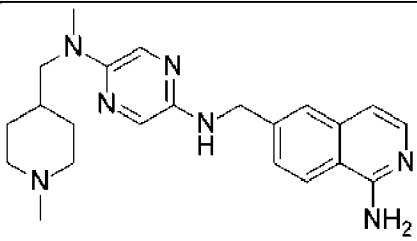
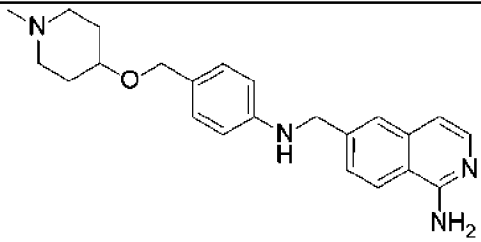
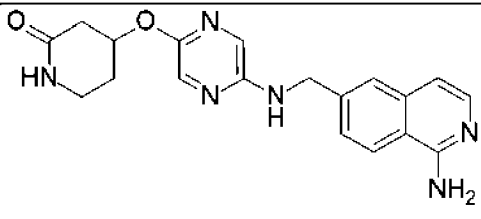
Таблица 1

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{21}H_{25}N_5O$	18,01
 $C_{20}H_{24}N_6O$	18,02
 $C_{22}H_{27}N_5O$	18,03

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{22}H_{27}N_5O$	18,04
 $C_{20}H_{24}N_6O$	18,05
 $C_{20}H_{24}N_6O$	18,06
 $C_{21}H_{24}N_4O$	18,07
 $C_{22}H_{26}N_4O$	18,08
 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	18,09

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{21}H_{26}N_6O$	18,10
 $C_{22}H_{27}N_5O$	18,11
 $C_{22}H_{27}N_5O$	18,12
 $C_{23}H_{28}N_6O$	18,13
 $C_{22}H_{27}N_5O$	18,14

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{24}H_{30}N_4O_2$	18,15
 $C_{22}H_{26}N_6O$	18,16
 $C_{25}H_{32}N_4O_2$	18,17
 $C_{23}H_{28}N_4O$	18,18

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{21}H_{25}N_5O$	18,19
 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	18,20
 $C_{22}H_{29}N_7$	18,21
 $C_{23}H_{28}N_4O$	18,22
 $C_{19}H_{20}N_6O_2$	18,23

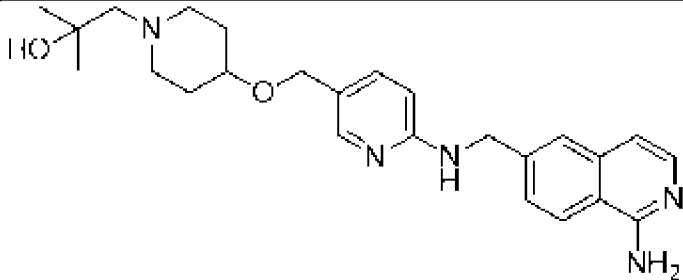
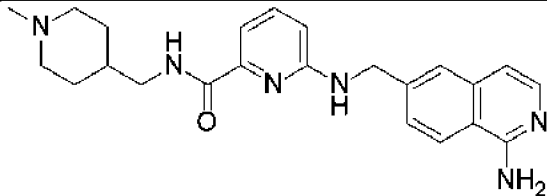
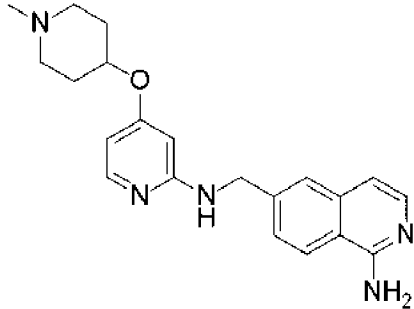
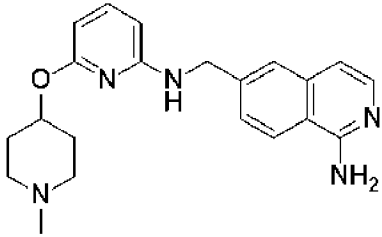
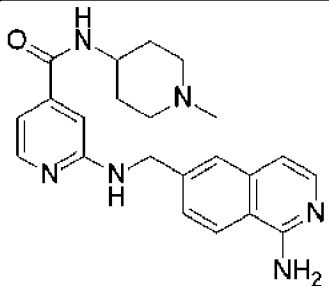
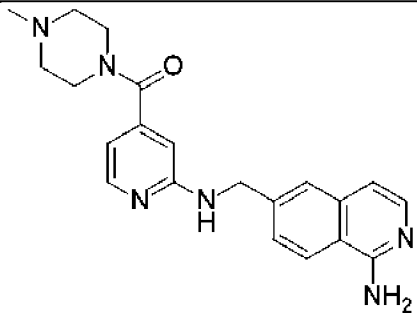
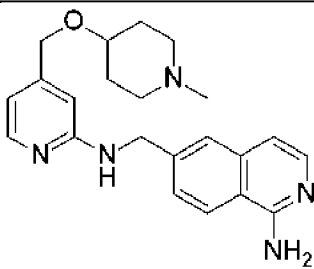
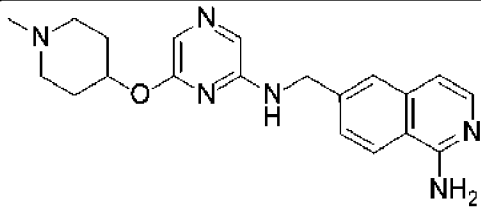
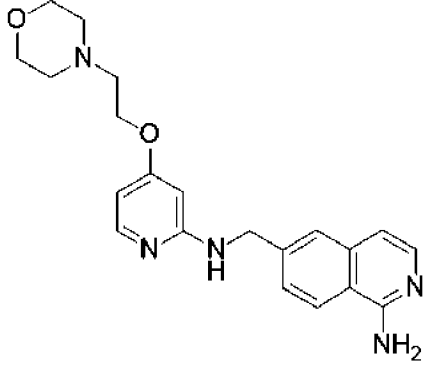
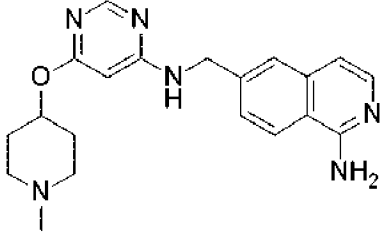
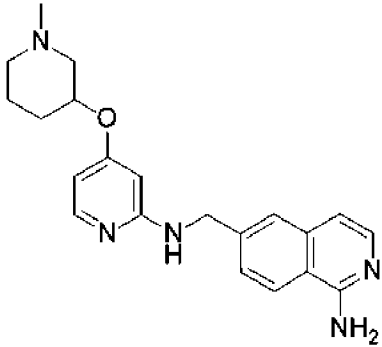
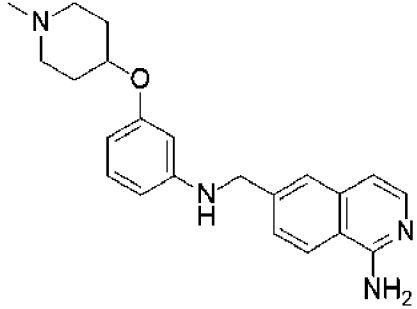
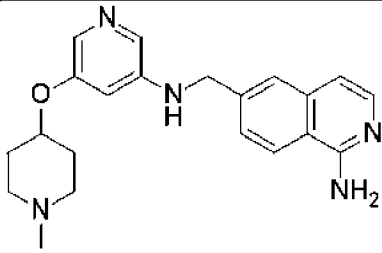
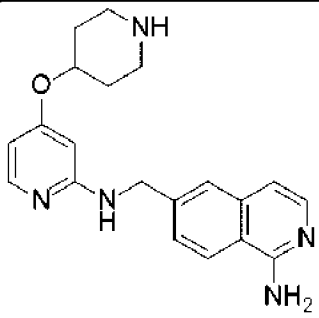
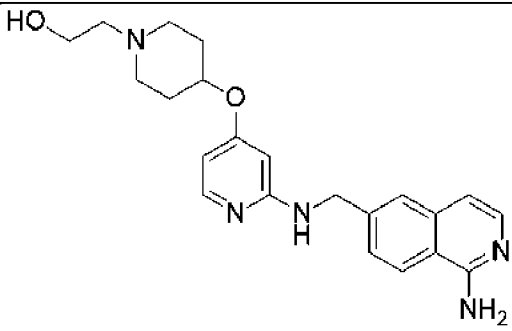
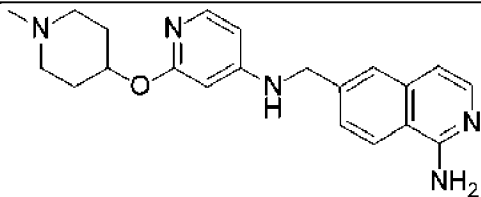
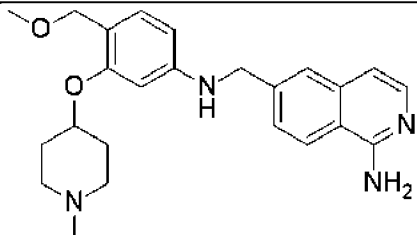
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{25}H_{33}N_5O_2$	18,24

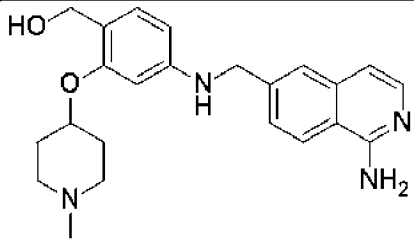
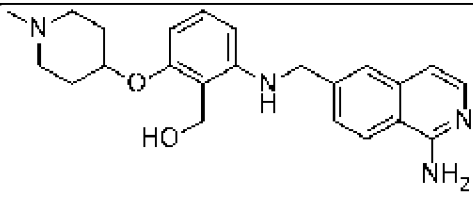
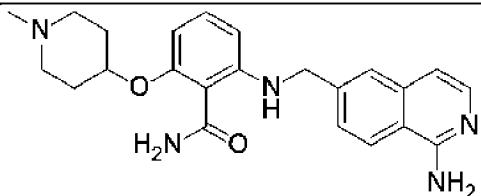
Таблица 2

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{23}H_{28}N_6O$	18,201
 $C_{21}H_{25}N_5O$	18,202
 $C_{21}H_{25}N_5O$	18,203

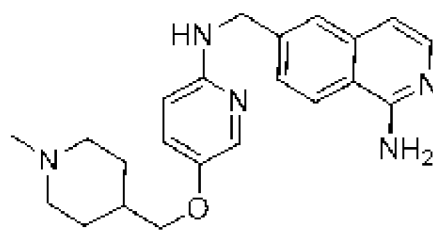
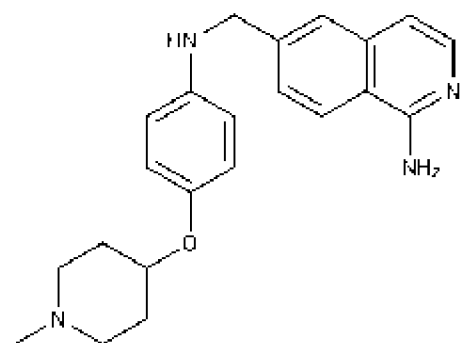
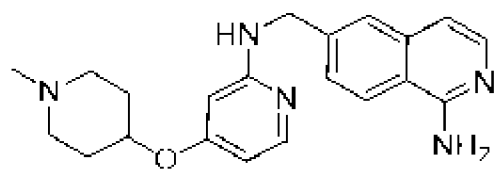
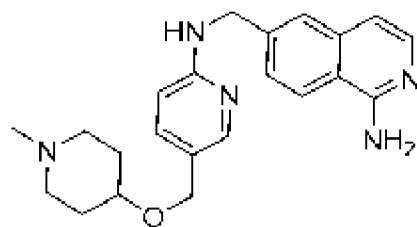
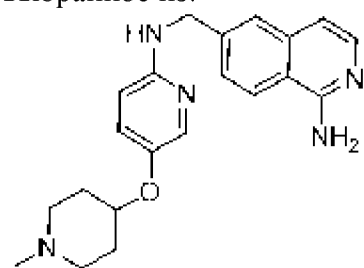
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{22}H_{26}N_6O$	18,204
 $C_{21}H_{24}N_6O$	18,205
 $C_{22}H_{27}N_5O$	18,206
 $C_{20}H_{24}N_6O$	18,207

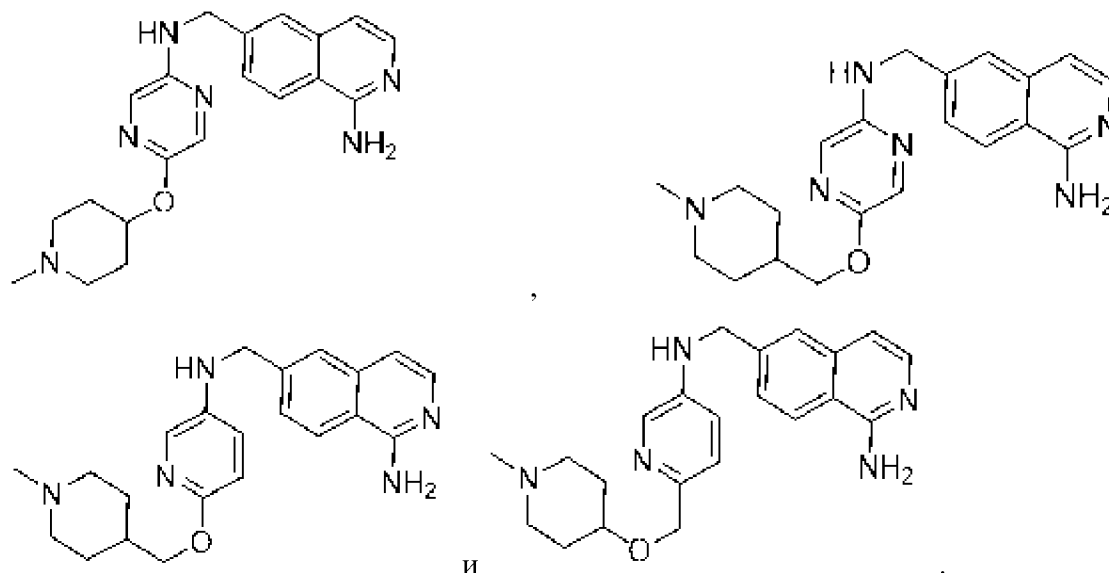
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	18,208
 $C_{20}H_{24}N_6O$	18,209
 $C_{21}H_{25}N_5O$	18,210
 $C_{22}H_{26}N_4O$	18,211

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{21}H_{25}N_5O$	18,212
 $C_{20}H_{23}N_5O$	18,213
 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	18,214
 $C_{21}H_{25}N_5O$	18,215
 $C_{24}H_{30}N_4O_2$	18,216

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{23}H_{28}N_4O_2$	18,217
 $C_{23}H_{28}N_4O_2$	18,218
 $C_{23}H_{27}N_5O_2$	18,219

Предпочтительно, соединение формулы (I) представляет собой соединение, выбранное из:





И его фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

Соединения настоящего изобретения можно выбрать из примеров 18.03, 18.04, 18.05, 18.08, 18.1, 18.11, 18.12, 18.15, 18.17, 18.18, 18.202, 18.01, 18.06, 18.07, 18.14, 18.206, 18.209, 18.21, 18.211 и 18.212; и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

Предпочтительно, соединения настоящего изобретения можно выбрать из примеров 18.03, 18.04, 18.05, 18.08, 18.1, 18.11, 18.12, 18.15, 18.17, 18.18 и 18.202; и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

Терапевтические применения

Как указано выше, соединения (или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты), и фармацевтические композиции, содержащие соединения (или его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты) настоящего изобретения представляют собой ингибиторы FXIIa. Поэтому они являются пригодными в лечении болезненных состояний, причинным фактором которых является FXIIa.

Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает соединение настоящего изобретения (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), или фармацевтическую композицию, содержащую соединение настоящего изобретения (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), для применения в медицине.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединения настоящего изобретения (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) или фармацевтической композиции, содержащей соединение настоящего изобретения (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват) в получении лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, в котором участвует активность FXIIa.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, в котором участвует активность FXIIa, включающий введение нуждающемуся субъекту терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) или фармацевтической композиции, содержащей соединение настоящего изобретения (или его фармацевтически

приемлемую соль и/или сольват).

Как обсуждалось выше, FXIIa может опосредовать превращение плазменного калликреина из плазменного прекалликреина. Плазменный калликреин может вызвать расщепление кининогена с высокой молекулярной массой с образованием брадикинина, который представляет собой сильнодействующий воспалительный гормон. Ингибирование FXIIa может ингибировать (или даже предотвращать) продукцию плазменного калликреина. Таким образом, заболевание или состояние, в котором участвует активность FXIIa, могут представлять собой ангионевротический отек, опосредованный брадикинином.

Ангионевротический отек, опосредованный брадикинином, может быть ненаследственным. Например, ненаследственный ангионевротический отек, опосредованный брадикинином, можно выбрать из ненаследственного ангионевротического отека с нормальным ингибитором C1 (AE-nC1 инг), который может быть вызван окружающей средой, гормонами или лекарственными средствами; приобретенный ангионевротический отек; ангионевротический отек, связанный с анафилаксией; ангионевротический отек, индуцированный ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACE или ace); ангионевротический отек, индуцированный ингибитором дипептидилпептидазы-4; и tPA-индуцированный ангионевротический отек (ангионевротический отек, индуцированный тканевым активатором плазминогена).

Альтернативно и предпочтительно, ангионевротический отек, опосредованный брадикинином, может быть наследственным ангионевротическим отеком (НАО), 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 НАО с нормальным C1 ингибитором (нормальный C1 инг НАО).

Заболевание или состояние, в котором задействована активность FXIIa, можно выбрать из гиперпроницаемости сосудов, инсульта, включая ишемический инсульт, и геморрагических осложнений; отека сетчатки; диабетической ретинопатии; ДМЭ; окклюзии вен сетчатки; и АМД. Данные состояния также могут быть опосредованы брадикинином.

Как обсуждалось выше, FXIIa может активировать FXIa, вызывая каскад коагуляции. Тромботические расстройства связаны с данным каскадом. Таким образом, заболевание или состояние, при котором проявляется активность FXIIa, может представлять собой тромботическое расстройство. Более конкретно, тромботическое расстройство может представлять собой тромбоз; тромбоземболию, вызванную повышенной склонностью медицинских изделий, контактирующих с кровью, к вызыванию свертывания крови; протромботические состояния, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), венозная тромбоземболия (ВТЭ), тромбоз, связанный с раком, осложнения, вызванные механическими и

биопротезными клапанами сердца, осложнения, вызванные катетерами, осложнения, вызванные ЕСМО, осложнения, вызванные LVAD, осложнения, вызванные диализом, осложнения, вызванные СРВ, серповидно-клеточной анемией, эндопротезированием суставов, тромбозом, индуцированным tPA, синдромом Педжета-Шреттера и синдромом Бадда-Шари; и атеросклероз.

Поверхности медицинских изделий, соприкасающиеся с кровью, могут вызвать тромбоз. Соединения (или их фармацевтически приемлемые соли и/или их сольваты) и фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть нанесены на поверхности устройств, которые вступают в контакт с кровью, для снижения риска вызова тромбоза устройством. Например, они могут снизить склонность данных устройств к свертыванию крови и, следовательно, вызыванию тромбоза. Примеры устройств, контактирующих с кровью, включают сосудистые трансплантаты, стенты, внутренние катетеры, наружные катетеры, ортопедические протезы, протезы сердца и системы экстракорпорального кровообращения.

Другие болезненные состояния, для которых FXIIa является причинным фактором, включают: нейровоспаление; нейровоспалительные/нейродегенеративные расстройства, такие как РС (рассеянный склероз); другие нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, эпилепсия и мигрень; сепсис; бактериальный сепсис; воспаление; гиперпроницаемость сосудов; и анафилаксию.

Комбинационная терапия

Соединения настоящего изобретения (или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты) можно вводить в комбинации с другими терапевтическими агентами. Подходящие комбинационные терапии включают любое соединение настоящего изобретения (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват) в комбинации с одним или более агентами, выбранными из агентов, которые ингибируют тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эндотелиальный фактор роста (VEGF), интегрин $\alpha 5 \beta 1$, стероиды, другие агенты, ингибирующие FXIIa, и другие ингибиторы воспаления.

Некоторые конкретные примеры терапевтических агентов, которые можно комбинировать с соединениями настоящего изобретения, включают терапевтические агенты, описанные в EP2281885A и S. Patel in Retina, 2009 Jun;29(6 Suppl):S45-8.

Другие подходящие комбинационные терапии включают соединение настоящего изобретения (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват) в сочетании с или более агентами, выбранными из агентов, которые лечат НАО (как обычно определено в настоящем изобретении), например, антагонисты брадикинина B2, такие как икатибант (Firazyr®); ингибиторы плазменного калликреина, такие как экаллантид (Калбитор®) и ланаделумаб (Тахзиро®); или ингибитор C1 эстеразы, такой как Cinryze® и Haegarda® и Berinert® и Ruconest®.

Другие подходящие комбинированные терапии включают соединение настоящего изобретения (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват) в сочетании с

или более одним агентом, выбранным из агентов, которые являются антитромботическими средствами (как указано выше), например, другие ингибиторы фактора XIIa, агонисты рецептора тромбина, ингибиторы тромбина, ингибиторы фактора VIIa, ингибиторы фактора Xa, ингибиторы фактора XIa, ингибиторы фактора IXa, аденозиндифосфатные антиагреганты (например, антагонисты P2Y₁₂), антагонисты рецепторов фибриногена (например, для лечения или предотвращения нестабильной стенокардии или для предотвращения реокклюзии после ангиопластики и рестеноза) и аспирин) и ингибиторы агрегации тромбоцитов.

Когда применяют комбинационную терапию, соединения настоящего изобретения и указанные комбинационные агенты могут находиться в одной или различных фармацевтических композициях, и их можно вводить отдельно, последовательно или одновременно.

Соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации с лазерным лечением сетчатки. Известна комбинация лазерной терапии 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, "алкокси" представляет собой линейный О-соединенный углеводород из 1-3 углеродных атомов (C₁-C₃) или разветвленный О-соединенный углеводород из 3-4 углеродных атомов (C₃-C₄); алкокси может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из -ОН, -CN, -CF₃, -N(R₁₂)₂ и фтор. Примеры данной алкокси группы включают, но не ограничиваются, C₁-метокси, C₂-этокси и C₃-н-пропокси для линейного алкокси, и C₃-изопропокси, и C₄-втор-бутокси и трет-бутокси для разветвленного алкокси, необязательно замещенного, как указано выше. Более конкретно, алкокси может представлять собой линейные группы из 1-3 углеродных атомов (C₁-C₃). Более конкретно, алкокси может представлять собой разветвленные группы из 3-4 углеродных атомов (C₃-C₄), необязательно замещенных, как указано выше.

Как указано выше, "алкил" представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 4 углеродных атомов (C₁-C₄), или разветвленный насыщенный углеводород из 3 или 4 углеродных атомов (C₃-C₄); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₃)алкокси, -ОН, -CN, -NR₁₄R₁₅, -NHCOCH₃, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅. Как указано выше "алкил^b" представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 4 углеродных атомов (C₁-C₄), или разветвленный насыщенный углеводород из 3 или 4 углеродных атомов (C₃-C₄); алкил^b может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из -ОН, -CN, -NHCOCH₃ и галогена; Примеры данных алкильных или алкильных^b групп включают, но не ограничиваются, C₁-метил, C₂-этил, C₃-пропил и C₄-н-бутил, C₃-изопропил, C₄-втор-бутил, C₄-изобутил и C₄-трет-бутил, необязательно замещенные, как указано выше. Более

конкретно, “алкил” или “алкил^b” может представлять собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 4 углеродных атомов (C₁-C₄), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-4 углеродных атомов (C₃-C₄), необязательно замещенный, как указано выше.

Как указано выше, “алкилен” представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 1-4 углеродных атомов (C₁-C₄), или разветвленный двухвалентный насыщенный углеводород, содержащий 3-4 углеродных атомов (C₃-C₄). Более конкретно, алкилен может представлять собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-4 углеродных атомов (C₂-C₄), более конкретно содержащий 2-3 углеродных атома (C₂-C₃), необязательно замещенный, как указано выше.

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

Как указано выше “гетероциклил” представляет собой 4-, 5-, или 6- членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее один или два кольцевых члена, которые выбраны из N, NR₁₆ и O; гетероциклил может быть необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, оксо, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅. Гетероциклил может представлять собой 4-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее один или два кольцевых члена, которые выбраны из N, NR₁₆ и O; гетероциклил может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, оксо, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅. Примеры данных гетероциклильных групп включают азетидинил и оксетанил, необязательно замещенный, как определено выше. Альтернативно, гетероциклил может представлять собой 5-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее один или два кольцевых члена, которые выбраны из N, NR₁₆ и O; гетероциклил может быть необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, оксо, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅. Примеры данных гетероциклильных групп включают пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиразолидинил, имидазолидинил и 3-диоксоланил, необязательно замещенные, как определено выше. Альтернативно, гетероциклил может представлять собой 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее один или два кольцевых члена, которые выбраны из N, NR₁₆ и O; гетероциклил может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, оксо, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅. Примеры данных гетероциклильных групп включают пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и 1,4-диоксанил, необязательно замещенные, как определено выше.

Термин “О-соединенный”, такой как в “О-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 $-(CH_2)_{1-3}$ (гетероцикл), "-" обозначает место присоединения заместительной группы к остальной части молекулы.

Как ясно из приведенных выше определений, и во избежание каких-либо сомнений поясняем, что «Y» определен выше и не включает иттрий.

"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, диэтаноламин 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, фумараты, 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, см. "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,

кетон- 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 обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую 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, внутрибрюшинное, интратекальное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, интрастернальное, внутричерепное, внутримышечное, интрасиновиальное и подкожное введение. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольчатые (включая микроиглы) инжекторы, безыгольные инжекторы 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 апиrogenная 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 согласно способам следующих схем и примерам, применяя подходящие материалы, 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 порядка, в котором осуществляют стадии синтеза в следующих подготовительных процедурах.

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, гидрокси, amino, 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 amino, 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 гидроксигруппа защищают бензиловым эфиром, условия удаления данной защитной групп включают гидрирование с палладиевым катализатором в атмосфере водорода.

Соединения общей формулы I можно получить, применяя общепринятые синтетические способы, например, но не ограничиваясь, способы, показанные на схемах 1-5

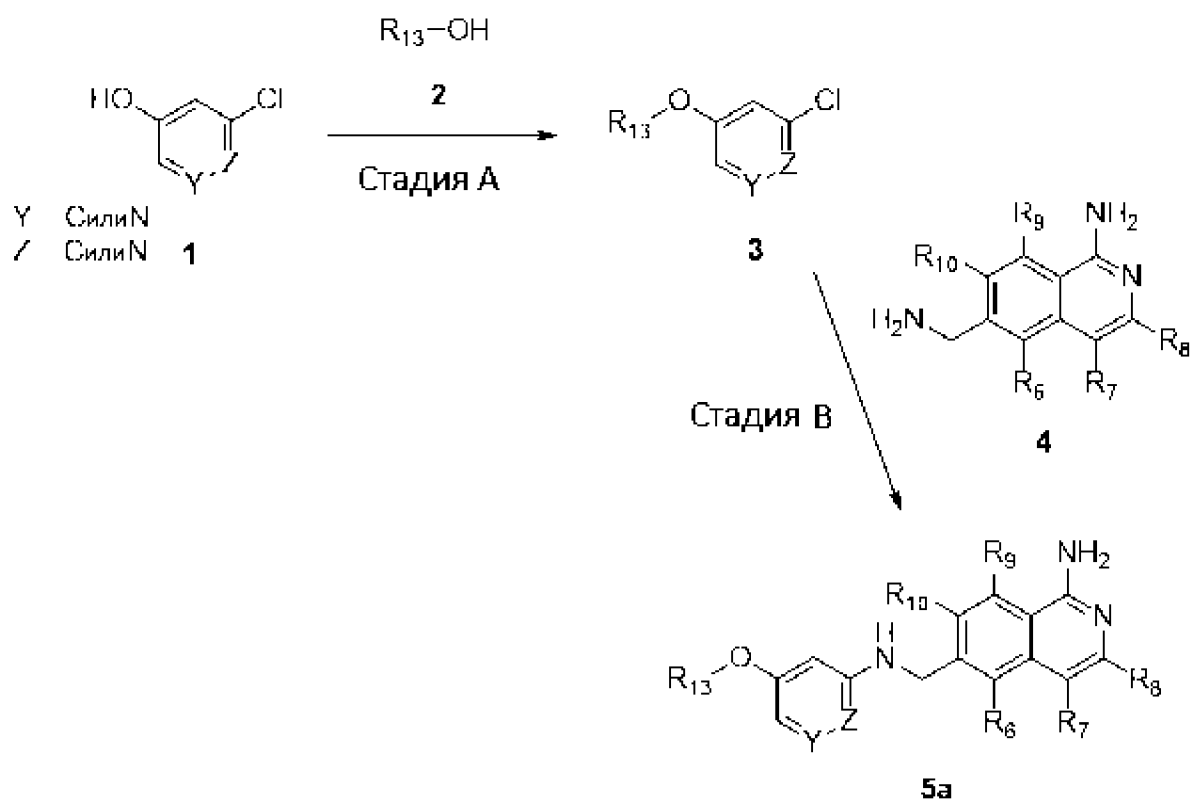


Схема 1

Ариловый (или гетероарильный) спирт **1** реагирует со спиртом **2** в условиях реакции Мицунобу, давая фенольный эфир **3** (стадия А). Способы данных превращений являются известными в данной области техники, например, применяя DIAD и трифенилфосфин в THF. Хлорид, или альтернативно бромид, **3** реагирует с амином **4** в условиях конденсации по Бухвальду (стадия В). Данную конденсацию по Бухвальду проводят, например, применяя BrettPhos Pd G3 катализатор в присутствии основания, такого как NaOtBu или гексаметилдисилазид калия (KHMDs), в растворителе, таком как 1,4-диоксан. Амин **4** можно получить из легко доступных исходных соединений, применяя способы, известные в данной области техники, как описано в WO2016083816.

Когда заместитель, соединенный с кислородом, находится рядом с азотом в центральном кольце, возможны альтернативные условия. Например, как показано на схемах 2a и 2b, стандартная реакция алкилирования посредством формального депротонирования представляет собой предпочтительный путь. Способы данных превращений являются известными в данной области техники, например, применяя NaN в качестве основания, альтернативно N, N-диизопропилэтиламин, карбонат калия или карбонат цезия; в растворителе, таком как DMF, диоксан или ацетонитрил (стадия С).

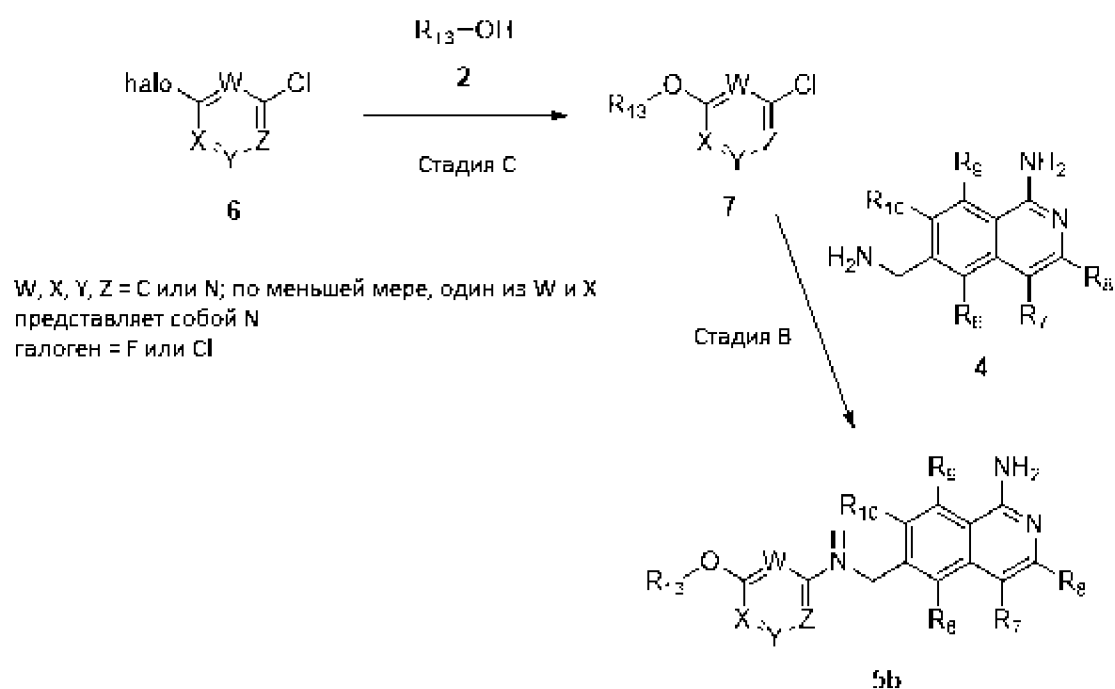


Схема 2а

На схеме 2а, гетероарилфторид или хлорид, **6** реагирует со спиртом **2** в присутствии, например, NaH, в растворителе, таком как DMF (стадия С). Вышеупомянутая конденсация по Бухвальду (стадия В) завершает синтез.

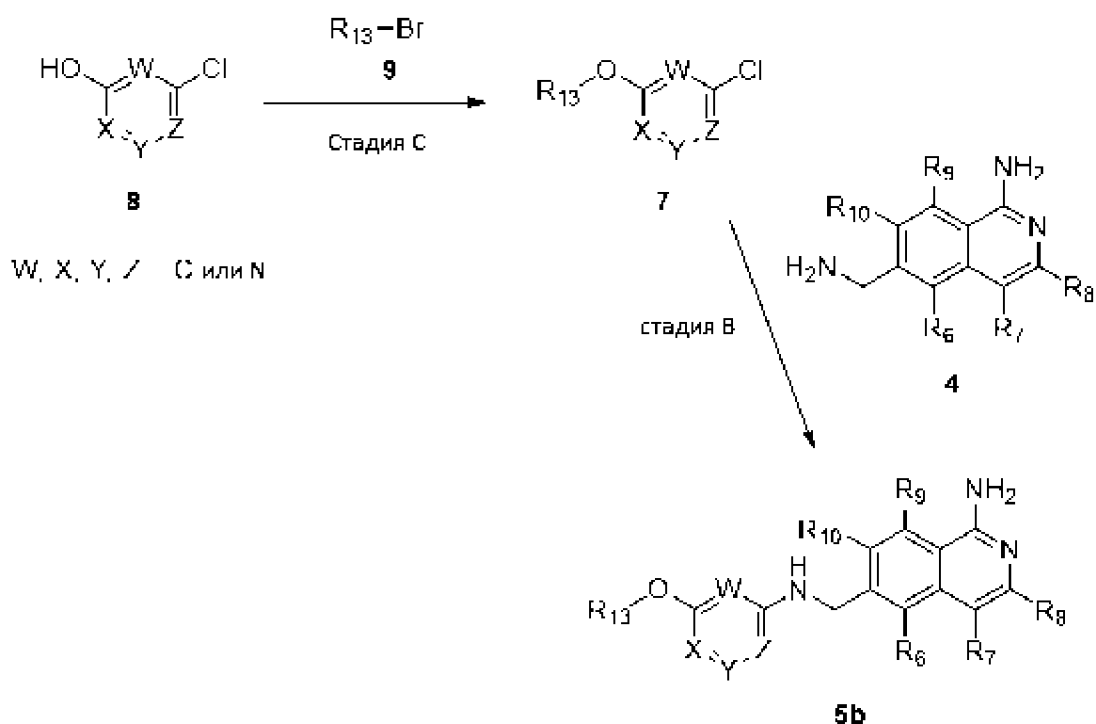


Схема 2b

На схеме 2b, в тех же условиях, что на схеме 2а, ариловый или гетероарильный спирт **8** может реагировать с алкилбромидом **9** (стадия С). Вышеупомянутая конденсация по Бухвальду (стадия В) завершает синтез

В примерах, когда есть бензиловый CH_2 , можно применять условия, аналогичные условиям на схеме 2а, как показано на схеме 3.

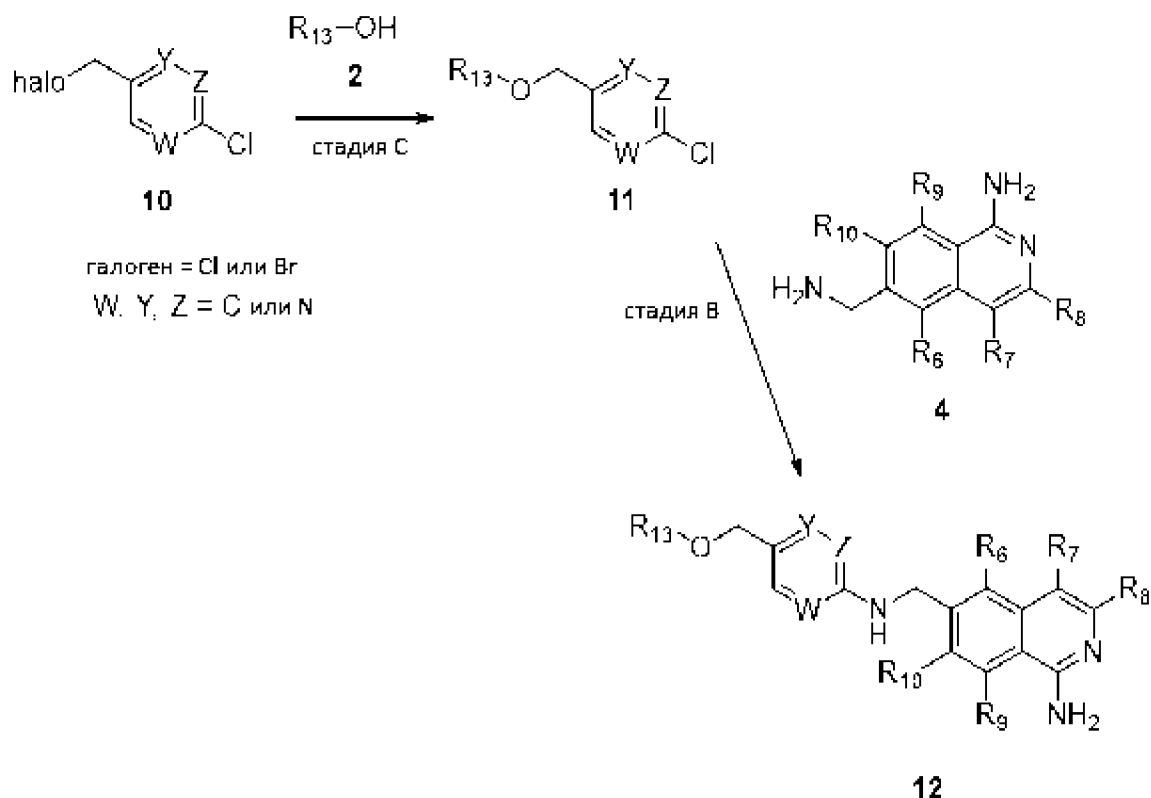


Схема 3

Алкилгалогенид **10** реагирует со спиртом **2**, применяя вышеупомянутые стандартные условия алкилирования, например, в присутствии NaH (стадия С). Гетероарилхлорид подвергают вышеупомянутой конденсации по Бухвальду, завершая синтез (стадия В).

Дальнейшие модификации можно осуществлять на промежуточных соединениях, как показано на схеме 4а, или в качестве финальной стадии на схеме 4b.

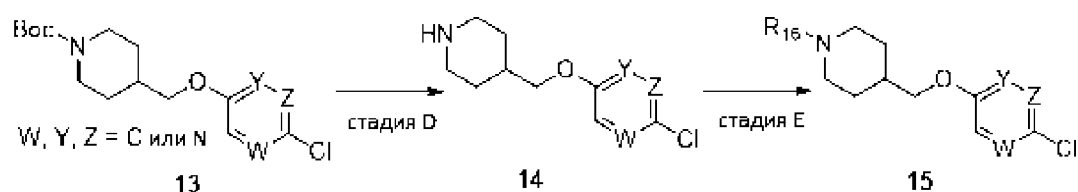


Схема 4а

На схеме 4а удаляют Boc защитную группу (стадия D), применяя кислые условия, такие как трифторуксусная кислота или HCl, получая амин **14**. Обычно данное промежуточное соединение выделяют в виде соли кислоты, например, трифторацетата или HCl. Алкилирование амина **14** (стадия E) можно осуществлять, применяя стандартные условия для данного превращения. Например, амин **14** обрабатывают формальдегидом (в воде) в подходящем растворителе, с последующим добавлением восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия, получая соединение **15**. Альтернативные

алкилирования можно осуществлять применением подходящих алканолов, например, амин **14** обрабатывают алканолом, например, ацетоном, в органическом растворителе, таком как DCM, с последующим добавлением восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия, получая соединение **15**. Альтернативные восстанавливающие агенты включают боргидрид натрия и цианоборгидрид натрия.

Подобные превращения возможны на завершающей стадии синтеза, как показано на схеме 4b.

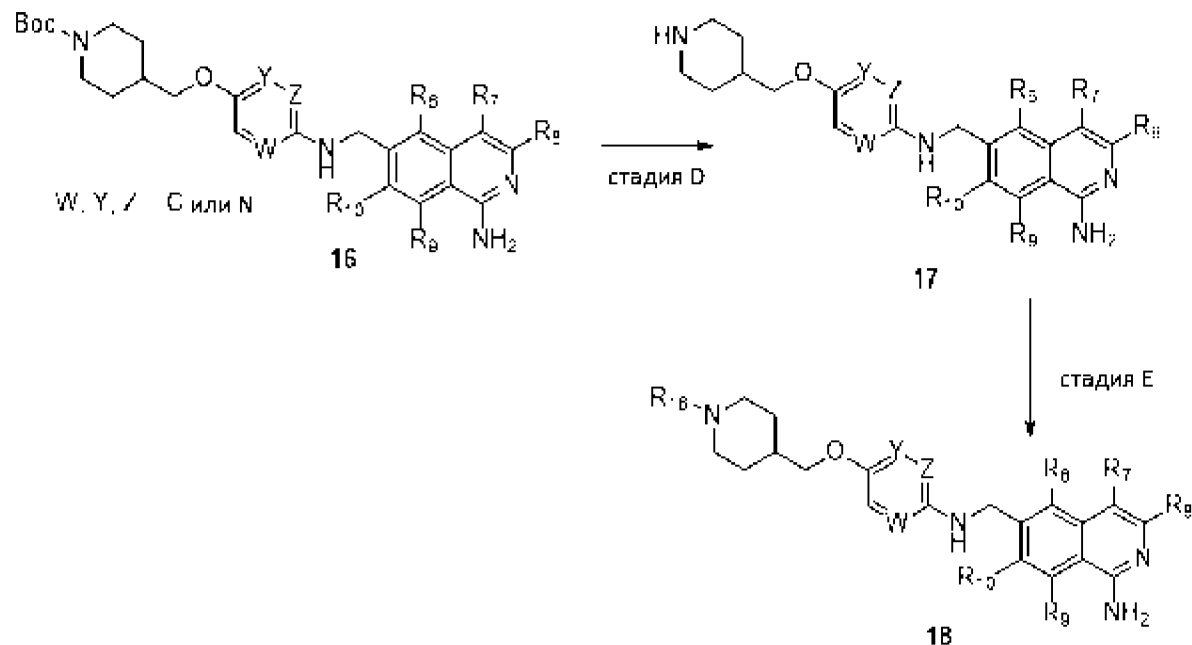


Схема 4b

На схеме 4b Boc защищенный амин **16** деблокируют, применяя стандартные кислые условия, получая амин **17** (стадия D), с последующим алкилированием в вышеупомянутых условиях, описанных для схемы 4a (стадия E).

Когда присутствует амидная группа, есть альтернативные доступные способы получения, как описано на схемах 5a и 5b.

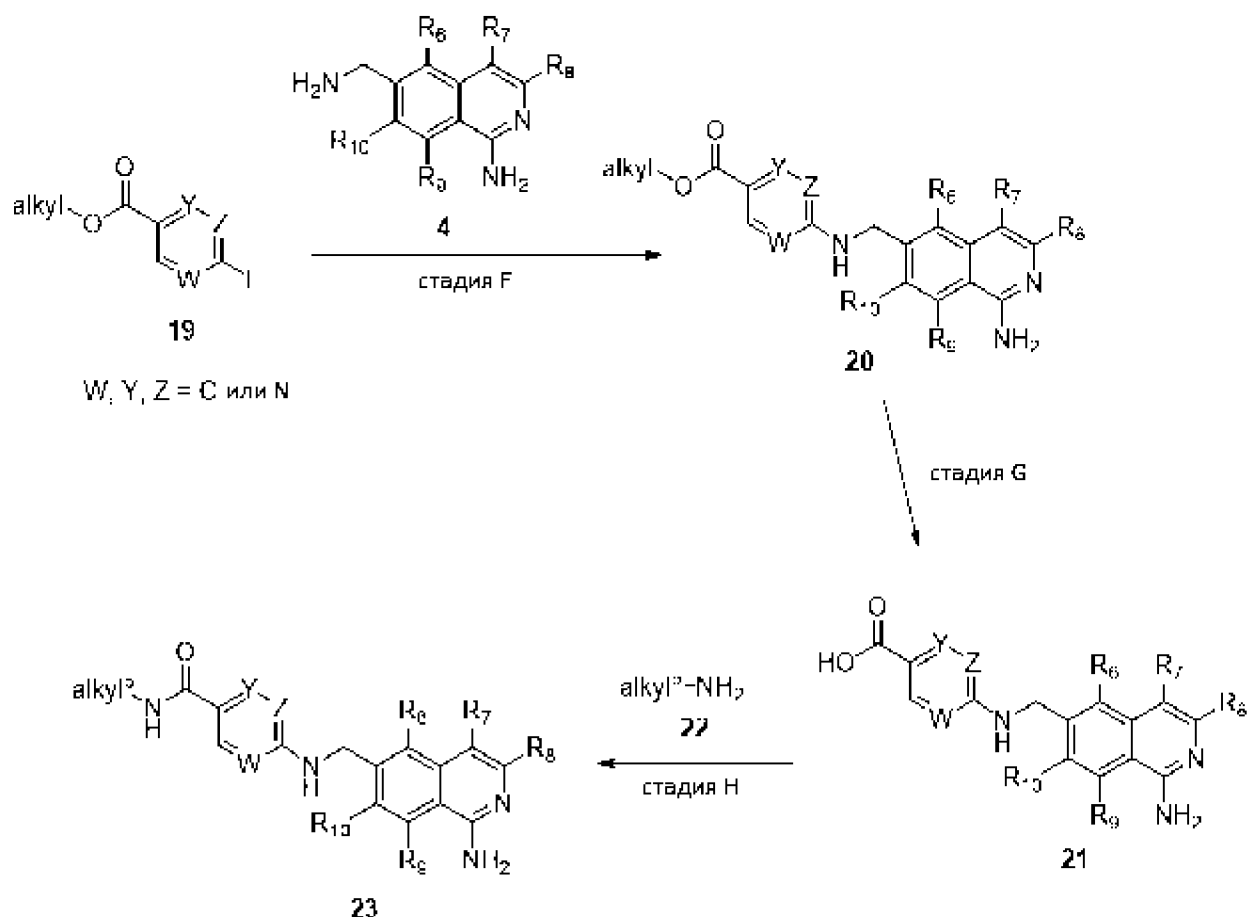


Схема 5а

Гетероарилфторид **19** реагирует с амином **4** в стандартных условиях алкилирования для данного превращения (стадия F). Обычно, нагревание в присутствии основания, такого как карбонат калия или DIPEA, и в растворителе, таком как DMF, NMP или 1,4-диоксан, или термически или применяя микроволновое облучение. Эфир **20** гидролизуют (стадия G), применяя стандартные литературные условия, такие как NaOH, KOH, LiOH или TMSOK. Кислоту (или соль) **21** конденсировали с амином (или солью) **22**, получая соединение **23** (стадия H). Данную конденсацию обычно проводят, применяя стандартные условия конденсации, такие как гидроксibenзотриазол (HOBt) и карбодиимид, такой как водорастворимый карбодиимид, в присутствии органического основания. Другие стандартные способы конденсации включает реакцию кислот с аминами в присутствии гексафторфосфата 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния (HBTU) или гексафторфосфата бензотриазол-1-ил-окситриспиридинофосфония (PyBOP) или гексафторфосфата бром-триспиридинофосфония (PyBroP) или гексафторфосфата (V) 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония (HATU), или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) в присутствии органических оснований, таких как триэтиламин, диизопропилэтиламин или N-метилморфолин. Альтернативно, образование амида можно осуществлять 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 добавлять амин.

Кислоту **21** можно также получить из нитрила **24**, как показано на схеме 5b.

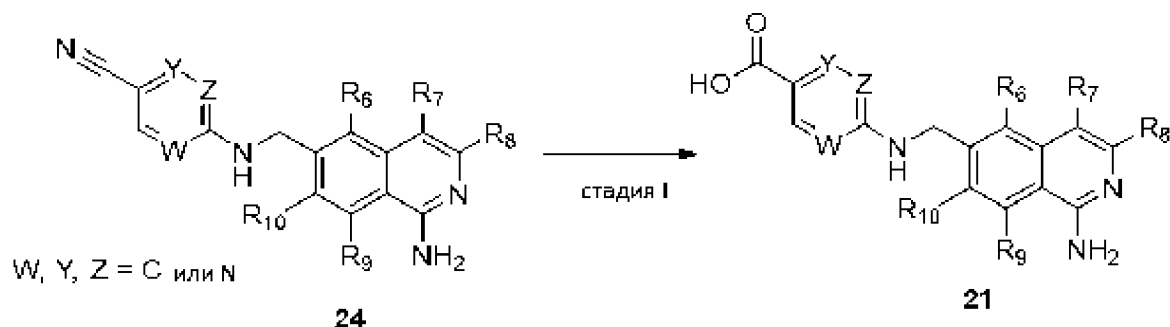


Схема 5b

Применяя стандартные условия для данного превращения, нитрил **24** превращают в кислоту **21** (стадия I). Условия кислотного и основного гидролиза являются хорошо известными в литературе. Обычно общий способ (стадия I) применяет основание, такое как KOH, в растворителе, таком как этанол.

Примеры

Настоящее изобретение иллюстрируют следующими неограничивающими примерами, в которых применяют следующие сокращения и определения:

Aq	Водный раствор
AIBN	Азобисизобутиронитрил
Boc	трет-Бutoксикарбонил
BrettPhos Pd G3	метансульфонат [(2-ди-циклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II)
tBu	Трет-бутил
CDI	1,1'-Карбонилдиимидазол
DCM	Дихлорметан
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
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-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5- <i>b</i>]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	Минут
MS	Масс-спектр
Ms	Метансульфонил
NMR	Спектр ядерного магнитного резонанса
NMP	N-Метил-2-пирролидон
Петролейный эфир	Фракция петролейного эфира, кипящая при 60-80 °С
Ph	Фенил
iPr	Изопропил
nPr	н-пропил
SCX	Сильный катионнообменник
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.

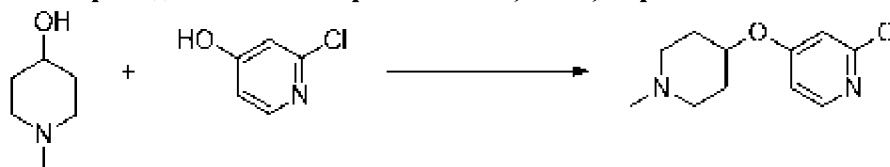
Все растворители и коммерческие реагенты применяли в том виде, в каком они были получены.

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

Общий способ А: Митсунобу

2-Хлор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридин



К раствору 1-метилпиперидин-4-ола (889 мг, 7,72 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C добавляли 2-хлорпиридин-4-ол (500 мг, 3,86 ммоль) и трифенилфосфин (3,0 г, 11,44 ммоль). Затем добавляли DIAD (2,3 мл, 11,8 ммоль) по каплям в течение 5 минут. Раствор нагревали до комнатной температуры и грели при 50°C в течение 18 ч. Реакцию охлаждали и добавляли непосредственно к SCX и промывали MeOH (20 мл). Требуемое

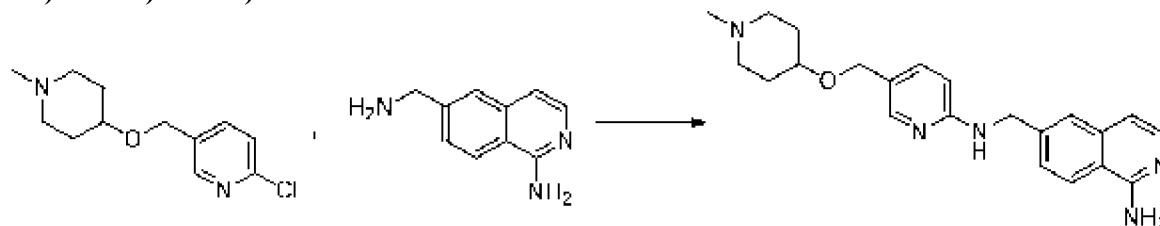
соединение элюировали 7М NH₃ в MeOH (50 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-10% MeOH в DCM), получая (622 мг, 64% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

$$[M+H]^+=227,1$$

Общий способ В: конденсация по Бухвальду

Пример 18,03

6-(((5-(((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин



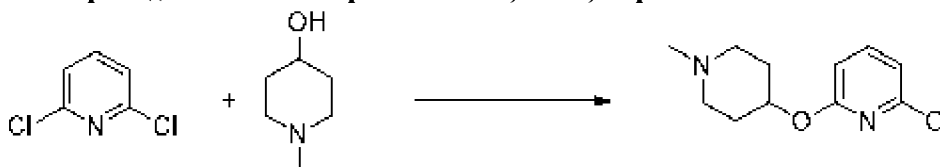
Раствор 2-хлор-5-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)пиридина (50 мг, 0,208 ммоль), 6-(аминометил)изохинолин-1-амина (36 мг, 0,208 ммоль), BrettPhos Pd G3 (19 мг, 0,021 ммоль) и трет-бутоксид натрия (38 мг, 0,395 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (3 мл) грели при 120°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH (5 мл) и добавляли непосредственно к SCX и промывали MeOH (20 мл). Требуемое соединение элюировали 7М NH₃ в MeOH (50 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-50% (10% NH₃ в MeOH) в MeCN/EtOAc (50:50)), получая заявленное в заголовке соединение (16 мг, 20% выход) в виде желтого твердого остатка.

$$[M+H]^+=378,4$$

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,37-1,51 (2H, м), 1,75-1,86 (2H, м), 1,94-2,01 (2H, м), 2,12 (3H, с), 2,54-2,61 (2H, м), 3,27-3,31 (1H, м), 4,27 (2H, с), 4,60 (2H, д, J=6,0 Гц), 6,53 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,68 (2H, с), 6,82 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,17 (1H, т, J=6,1 Гц), 7,35 (1H, дд, J=8,6, 2,3 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,56 (1H, с), 7,74 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,89 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц).

Общий способ С: О-Алкилирование

2-Хлор-6-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридин



Гидрид натрия (60% в минеральном масле) (135 мг, 3,38 ммоль) добавляли к раствору 1-метилпиперидин-4-ола (400 мг, 3,47 ммоль) в DMF (3 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин перед добавлением раствора 2,6-дихлорпиридина (500 мг, 3,38 ммоль) в DMF (2 мл). Реакцию грели при 80°C и перемешивали в течение 17 ч. Реакцию охлаждали и гасили H₂O (2 мл) перед пропусканием непосредственно через SCX

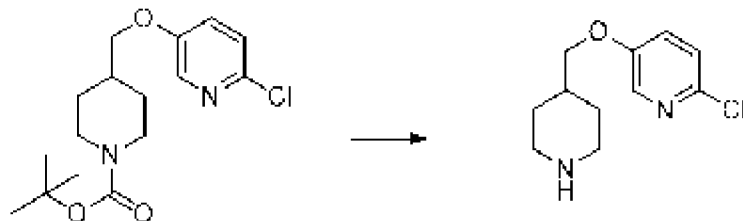
и промывали MeOH (20 мл). Требуемое соединение элюировали 7М NH₃ в MeOH (50 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-10% (1% NH₃ в MeOH) в DCM), получая заявленное в заголовке соединение (438 мг, 56% выход) в виде белого твердого остатка.

$$[M+H]^+=227,1$$

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,61-1,71 (2H, м), 1,91-1,99 (2H, м), 2,13-2,20 (5H, м), 2,56-2,67 (2H, м), 4,86-4,97 (1H, м), 6,79 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,05 (1H, д, J=7,8, 1,5 Гц), 7,71-7,77 (1H, м).

Общий способ D: Вос деблокирование

2-Хлор-5-(пиперидин-4-илметокси)пиридин



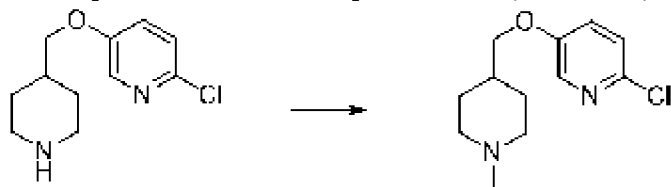
TFA (0,7 мл, 9,09 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 4-(((6-хлорпиридин-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (287 мг, 0,88 ммоль) в DCM (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. MeOH (2 мл) добавляли к реакционной смеси, и раствор пропускали непосредственно через SCX и промывали MeOH (20 мл). Требуемое соединение элюировали 7М NH₃ в MeOH (50 мл) и концентрировали в вакууме. Элюируемый продукт концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (198 мг, 95% выход) в виде белого твердого остатка.

$$[M+H]^+=227,1$$

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 1,25-1,38 (2H, м), 1,77-1,88 (2H, м), 1,89-2,00 (1H, м), 2,62-2,73 (2H, м), 3,10-3,19 (2H, м), 3,80-3,86 (2H, м), 7,18 (1H, дд), 7,22-7,26 (1H, м), 8,04-8,07 (1H, м).

Общий способ E: Восстановительное аминирование

2-Хлор-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин



Раствор 2-хлор-5-(пиперидин-4-илметокси)пиридина (198 мг, 0,87 ммоль), параформальдегида (105 мг, 3,49 ммоль) и уксусной кислоты (50 мкл, 0,87 ммоль) в DCM (4,5 мл) и DMF (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (740 мг, 3,49 ммоль), и реакционную смесь грели при 40°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и гасили водой (20 мл) и разбавляли EtOAc (30 мл), перед промывкой 1М HCl (водн., 20 мл). Водный слой подщелачивали до pH 10 Na₂CO₃ (насыщенный водный) и затем

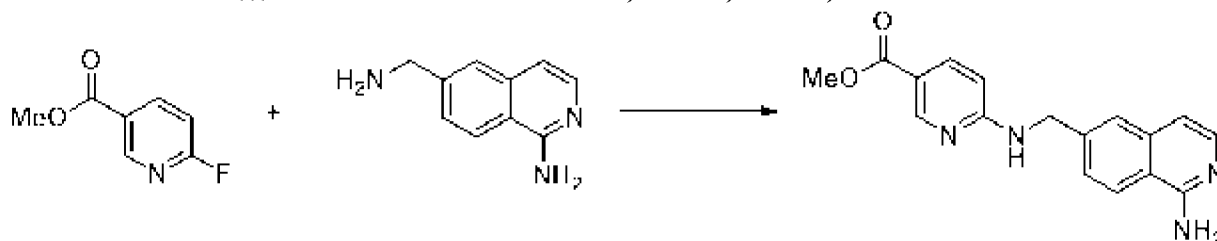
экстрагировали DCM (3×50 мл). Органический слой пропускали через сепаратор фаз, и полученный в результате фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт пропускали непосредственно через SCX и промывали MeOH (20 мл). Требуемое соединение элюировали 7М NH₃ в MeOH (50 мл) и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (152 мг, 69% выход) в виде белого твердого остатка.

$$[M+H]^+=241,1$$

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,22-1,35 (2H, м), 1,64-1,75 (3H, м), 1,80-1,89 (2H, м), 2,15 (3H, с), 2,74-2,80 (2H, м), 3,90 (2H, д, J=6,1 Гц), 7,41 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,48 (1H, дд, J=8,8, 3,1 Гц), 8,11 (1H, д, J=3,1 Гц)

Общий способ F: SNAg

Метил 6-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)амино)никотинат



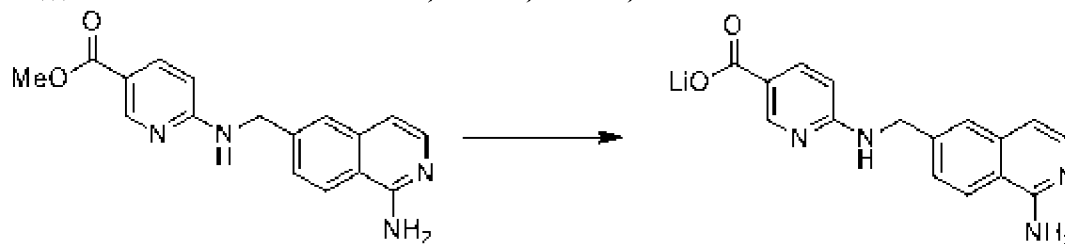
К суспензии дигидрохлорида 6-(аминометил)изохинолин-1-амина (349 мг, 1,42 ммоль) и карбоната калия (891 мг, 6,45 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли метил 6-фторникотинат (200 мг, 1,29 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили Na₂CO₃ (насыщенный водный, 20 мл) и экстрагировали EtOAc (5×20 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-20% (1% NH₃ в MeOH) в DCM), получая заявленное в заголовке соединение (364 мг, 83% выход) в виде бледно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+=309,3$$

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 3,77 (3H, с), 4,70 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,61 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,71 (2H, с), 6,84 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,57 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,85 (1H, дд, J=8,9, 2,3 Гц), 8,03 (1H, т, J=6,0 Гц), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,57 (1H, д, J=2,3 Гц).

Общий способ G: гидролиз эфира

6-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)амино)никотинат лития



К суспензии метил 6-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)амино)никотината (50 мг, 0,16 ммоль) в смеси MeOH (0,2 мл) и THF (1 мл) добавляли LiOH, 2М в воде (0,5 мл, 1,00

ммоль). Реакцию перемешивали при 60°C в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (49 мг, 97% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

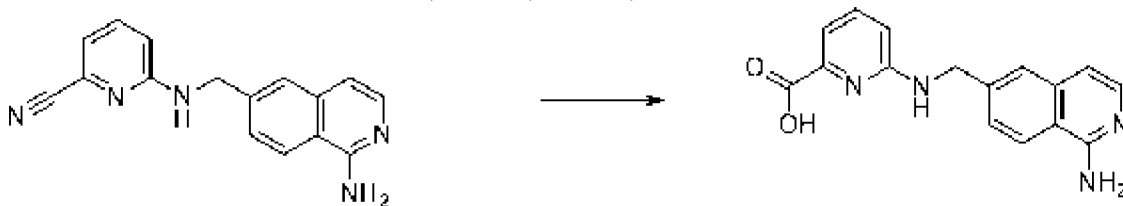
$$[M+H]^+=295,2$$

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 4,63 (2H, д, J=6,0 Гц), 6,34-6,44 (1H, м), 6,69 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,16 (1H, т, J=6,1 Гц), 7,42 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,57 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,74 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,81 (1H, дд, J=8,5, 2,2 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,2 Гц).

Общий способ Н: амидная конденсация-смотри пример 18.201

Общий способ I: гидролиз нитрила

6-(((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)амино)пиколиновая кислота

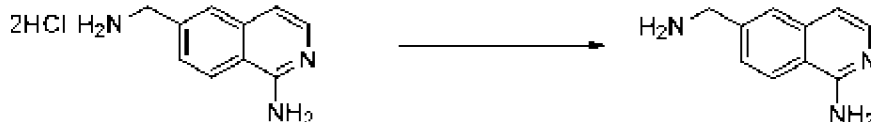


6-(((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)амино)пиколионитрил (240 мг, 0,872 ммоль) растворяли в смеси этанола (5 мл) и гидроксида калия (4 м) (2 мл, 8,00 ммоль) и грели при микроволновом облучении при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (257 мг, 89% выход).

$$[M+H]^+=295,1$$

Промежуточные соединения

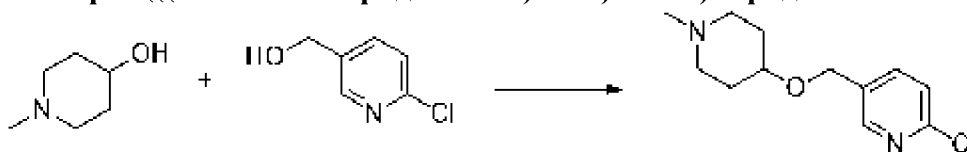
6-(Аминометил)изохинолин-1-амин



Натрия карбонат (насыщенный водный, 40 мл) добавляли к дигидрохлориду 6-(аминометил)изохинолин-1-амин (2,50 г, 10,2 ммоль) до достижения pH 10. Водную суспензию экстрагировали EtOAc (3×50 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (1,24 г, 71% выход) в виде бледно-желтого твердого остатка.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,88 (2H, с), 3,84 (2H, с), 6,66 (2H, с), 6,84 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,43 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,59 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,10 (1H, д, J=8,6 Гц).

2-Хлор-5-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)пиридин



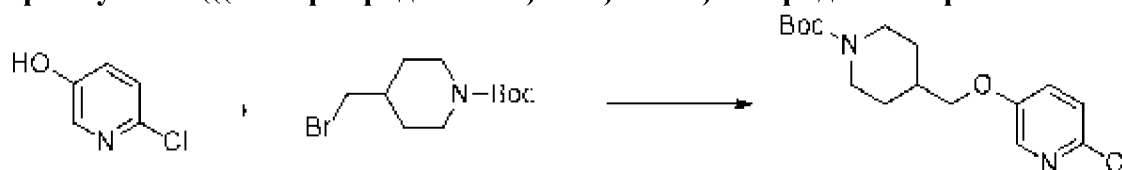
Тионилхлорид (300 мкл, 4,11 ммоль) добавляли по каплям к раствору (6-

хлорпиридин-3-ил)метанола (500 мг, 3,48 ммоль) в DCM (3 мл) при комнатной температуре, и раствор перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и азеотропно упаривали с MeCN (3×5 мл). Данное промежуточное соединение реагировало с 1-метилпиперидин-4-олом (415 мг, 3,60 ммоль) по общему способу С в течение 18 ч при 80 °С. Заявленное в заголовке соединение выделяли (166 мг, 19% выход) в виде желтого масла.

$$[M+H]^+=241,1$$

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,45-1,56 (2H, м), 1,81-1,92 (2H, м), 1,95-2,06 (2H, м), 2,13 (3H, с), 2,54-2,64 (2H, м), 3,38 (1H, тт, J=8,6, 3,2 Гц), 4,53 (2H, с), 7,50 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,81 (1H, дд, J=8,2, 2,5 Гц), 8,37 (1H, д, J=2,5 Гц).

трет-бутил 4-(((6-хлорпиридин-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



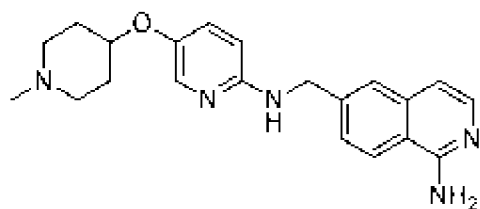
Следуя общему способу С, 6-хлорпиридин-3-ол (498 мг, 3,85 ммоль) реагировал с трет-бутил 4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилатом (1,07 г, 3,85 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (364 мг, 28% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M(-tBu)+H]^+=271,0$$

Конкретные примеры настоящего изобретения

Пример 18.01

6-(((5-((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин



2-Хлор-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридин



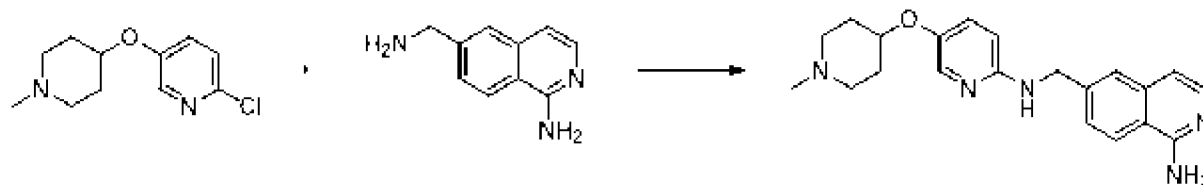
Следуя общему способу А, 1-метилпиперидин-4-ол (889 мг, 7,72 ммоль) реагировал с 6-хлорпиридин-3-олом (500 мг, 3,86 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (786 мг, 72% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

$$[M+H]^+=227,1$$

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,56-1,71 (2H, м), 1,90-1,99 (2H, м), 2,17 (3H, с), 2,57-2,65 (2H, м), 2,72-2,80 (2H, м), 4,41-4,51 (1H, м), 7,41 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,52 (1H, дд,

$J=8,7, 3,2$ Гц), 8,12 (1H, д, $J=3,2$ Гц).

6-(((5-((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин



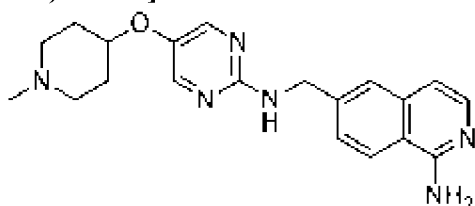
Следуя общему способу В, 2-хлор-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридин (224 мг, 0,825 ммоль) реагировал с 6-(аминометил)изохинолин-1-амином (150 мг, 0,866 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (17 мг, 6% выход) в виде белого твердого остатка.

$[M+H]^+=364,1$

^1H ЯМР (DMSO) δ : 1,61-1,50 (2H, м), 1,86-1,79 (2H, м), 2,11-2,02 (2H, м), 2,14 (3H, с), 2,60-2,54 (2H, м), 4,08-4,00 (1H, м), 4,55-4,52 (2H, м), 6,52-6,49 (1H, м), 6,68-6,65 (2H, м), 6,81 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 7,16 (1H, дд, $J=3,0, 9,0$ Гц), 7,41 (1H, дд, $J=1,6, 8,6$ Гц), 7,56 (1H, с), 7,69 (1H, д, $J=2,9$ Гц), 7,74 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 8,12-8,08 (1H, м).

Пример 18.02

6-[(5-[(1-Метилпиперидин-4-ил)окси]пиримидин-2-ил)амино)метил]изохинолин-1-амин



2-Хлор-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиримидин

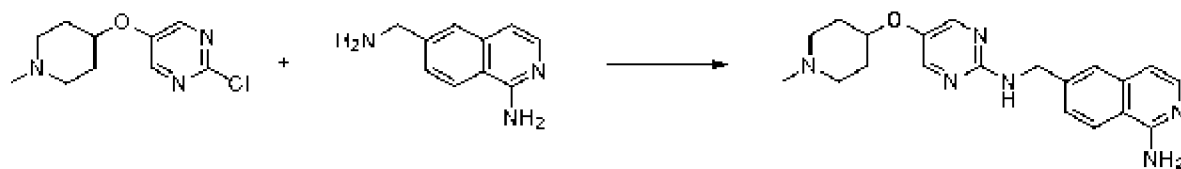


Следуя общему способу А, 1-метилпиперидин-4-ол (485 мг, 4,21 ммоль) реагировал с 2-хлорпиримидин-5-олом (500 мг, 3,83 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (496 мг, 56% выход) в виде темно-оранжевого масла.

$[M+H]^+=228,1$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,60-1,71 (2H, м), 1,92-2,00 (2H, м), 2,13-2,21 (5H, м), 2,56-2,65 (2H, м), 4,53-4,61 (1H, м), 8,52-8,59 (2H, м).

6-[(5-[(1-Метилпиперидин-4-ил)окси]пиримидин-2-ил)амино)метил]изохинолин-1-амин



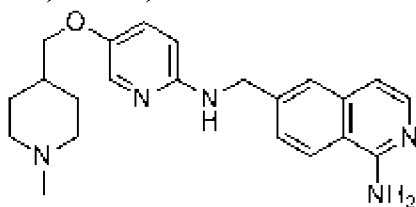
Следуя общему способу В, 2-хлор-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиримидин (50 мг, 0,220 ммоль) реагировал с 6-(аминометил)изохинолин-1-амином (38 мг, 0,219 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (15 мг, 18% выход) в виде желтого твердого остатка.

$$[M+H]^+=365,2$$

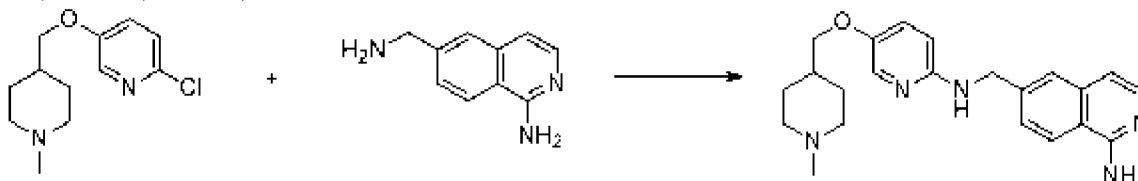
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,57-1,67 (2H, м), 1,81-1,94 (2H, м), 2,14-2,31 (5H, м), 2,60-2,74 (2H, м), 4,06-4,19 (1H, м), 4,56-4,60 (2H, м), 6,67-6,72 (2H, м), 6,81-6,84 (1H, м), 7,38-7,43 (1H, м), 7,50-7,55 (2H, м), 7,73-7,76 (1H, м), 8,08-8,12 (3H, м)

Пример 18.04

6-(((5-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин



6-(((5-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин



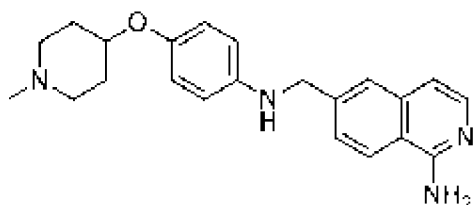
Следуя общему способу В, 2-хлор-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин (50 мг, 0,21 ммоль) реагировал с 6-(аминометил)изохинолин-1-амином (36 мг, 0,21 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (28 мг, 35% выход) в виде желтого твердого остатка.

$$[M+H]^+=378,2$$

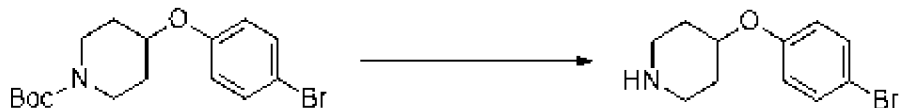
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,18-1,32 (2H, м), 1,54-1,65 (1H, м), 1,65-1,73 (2H, м), 1,77-1,87 (2H, м), 2,13 (3H, с), 2,71-2,78 (2H, м), 3,71 (2H, д, $J=6,4$ Гц), 4,54 (2H, д, $J=6,1$ Гц), 6,51 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 6,68 (2H, с), 6,77 (1H, т, $J=6,1$ Гц), 6,82 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 7,13 (1H, дд, $J=9,0, 3,0$ Гц), 7,41 (1H, дд, $J=8,6, 1,7$ Гц), 7,56 (1H, с), 7,68 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 7,74 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=8,6$ Гц).

Пример 18.08

6-(((4-((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)метил)изохинолин-1-амин



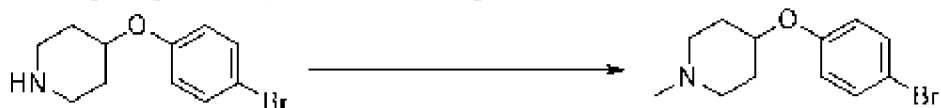
4-(4-Бромфенокси)пиперидин



Следуя общему способу D, трет-бутил 4-(4-бромфенокси)пиперидин-1-карбоксилат (CAS 769944-78-7, 500 мг, 1,40 ммоль) деблокировали, применяя TFA (1,5 мл). Заявленное в заголовке соединение выделяли (352 мг, 98% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

$$[M+H]^+=255,8/257,8$$

4-(4-Бромфенокси)-1-метилпиперидин

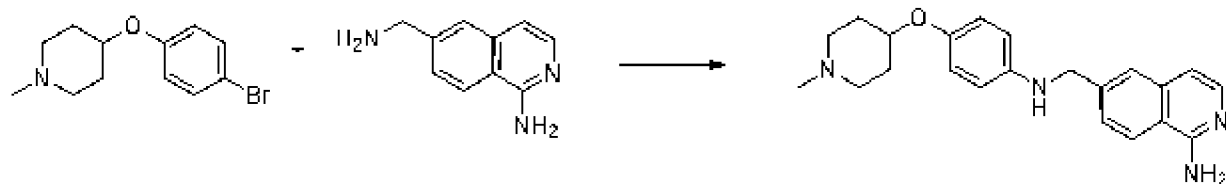


Следуя общему способу E, 4-(4-бромфенокси)пиперидин (350 мг, 1,37 ммоль) реагировал с параформальдегидом (160 мг, 5,33 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (271 мг, 70% выход) в виде белого твердого остатка.

$$[M+H]^+=270,0/272,0$$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,75-1,87 (2H, м), 1,95-2,01 (2H, м), 2,23-2,28 (2H, м), 2,30 (3H, с), 2,63-2,72 (2H, м), 4,21-4,31 (1H, м), 6,76-6,80 (2H, м), 7,33-7,38 (2H, м).

6-(((4-((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)метил)изохинолин-1-амин



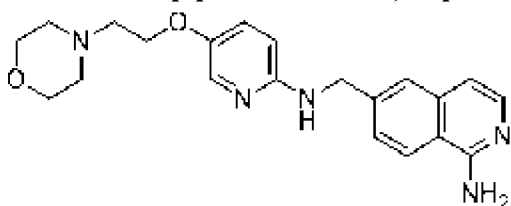
Следуя общему способу B, 4-(4-бромфенокси)-1-метилпиперидин (50 мг, 0,19 ммоль) реагировал с 6-(аминометил)изохинолин-1-амином (32 мг, 0,19 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (20 мг, 28% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+=363,2$$

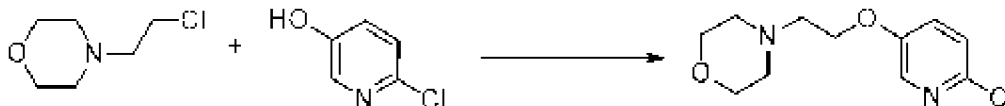
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,46-1,57 (2H, м), 1,77-1,87 (2H, м), 2,03-2,11 (2H, м), 2,13 (3H, с), 2,54-2,63 (2H, м), 3,97-4,07 (1H, м), 4,30-4,39 (2H, м), 5,94-6,02 (1H, м), 6,49-6,54 (2H, м), 6,64-6,73 (4H, м), 6,79-6,85 (1H, м), 7,40-7,49 (1H, м), 7,61 (1H, с), 7,71-7,78 (1H, м), 8,12 (1H, дд, $J=8,5, 3,7$ Гц).

Пример 18.09

6-(((5-(2-Морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин



4-(2-(((6-Хлорпиридин-3-ил)окси)этил)морфолин

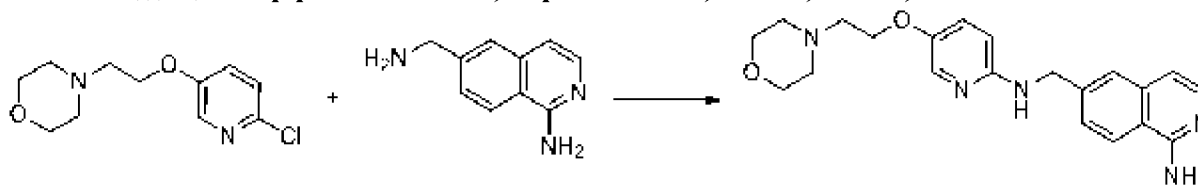


Следуя модифицированному общему способу С, 4-(2-хлорэтил)морфолин (462 мг, 3,09 ммоль) реагировал с 6-хлорпиридин-3-олом (400 мг, 3,09 ммоль) и карбонатом калия (640 мг, 4,63 ммоль) at 40 °С. Заявленное в заголовке соединение (517 мг, 66% выход) отделяли в виде прозрачного светло-желтого масла.

$$[M+H]^+ = 243,3$$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 2,46 (4H, т, $J=4,7$ Гц), 2,69 (2H, т, $J=5,7$ Гц), 3,57 (4H, т, $J=4,7$ Гц), 4,17 (2H, т, $J=5,7$ Гц), 7,42 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,50 (1H, дд, $J=8,8, 3,2$ Гц), 8,13 (1H, д, $J=3,1$ Гц).

6-(((5-(2-Морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин



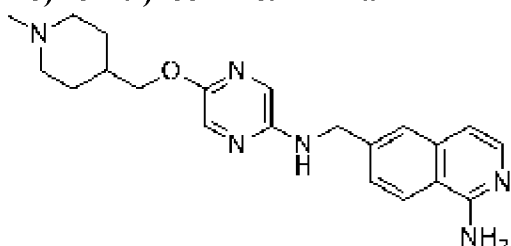
Следуя общему способу В, 6-(аминометил)изохинолин-1-амин (40 мг, 0,23 ммоль) реагировал с 4-(2-(((6-хлорпиридин-3-ил)окси)этил)морфолином (50 мг, 0,21 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (15 мг, 17% выход) в виде бледно-желтого твердого остатка.

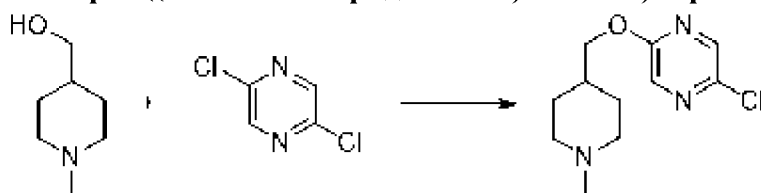
$$[M+H]^+ = 380,2$$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) 2,41-2,46 (4H, м), 2,62 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,52-3,61 (4H, м), 3,98 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,54 (2H, д, $J=6,1$ Гц), 6,51 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 6,67 (2H, с), 6,79 (1H, т, $J=6,1$ Гц), 6,82 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 7,16 (1H, дд, $J=9,0, 3,0$ Гц), 7,41 (1H, дд, $J=8,6, 1,7$ Гц), 7,56 (1H, д, $J=1,7$ Гц), 7,70 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 7,74 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=8,6$ Гц)

Пример 18.10

6-(((5-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)пирозин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин

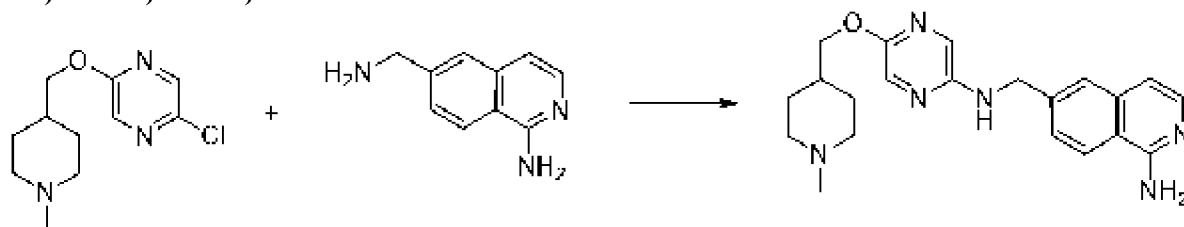


2-Хлор-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиразин

Следуя общему способу С, (1-метилпиперидин-4-ил)метанол (900 мкл, 6,76 ммоль) реагировал с 2,5-дихлорпиразином (1,0 г, 6,71 ммоль). Заявленное в заголовке соединение (827 мг, 51% выход) отделяли в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^{\pm}=242,0$$

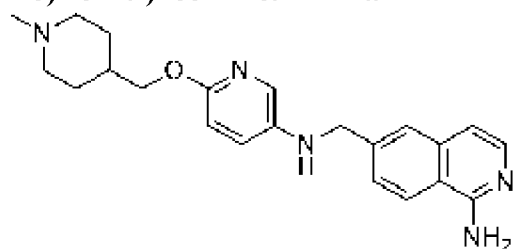
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,21-1,34 (2H, м.), 1,66-1,75 (3H, м), 1,79-1,87 (2H, м), 2,14 (3H, с), 2,73-2,79 (2H, м), 4,14 (2H, д, $J=6,2$ Гц), 8,17 (1H, д, $J=1,3$ Гц), 8,33 (1H, д, $J=1,3$ Гц).

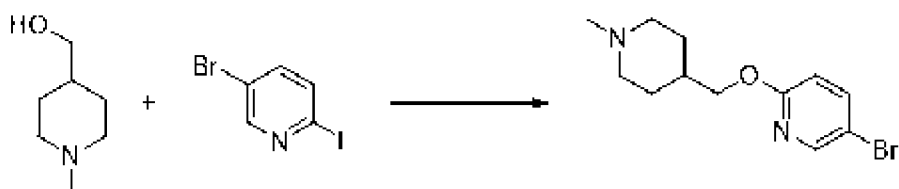
6-(((5-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)пиразин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин

Следуя общему способу В, 6-(аминометил)изохинолин-1-амин (0,58 М в 1,4-диоксане) (360 мкл, 0,21 ммоль) реагировал с 2-хлор-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиразином (50 мг, 0,21 ммоль). Заявленное в заголовке соединение (11 мг, 12% выход) отделяли в виде оранжевого твердого остатка.

$$[M+H]^+=379,2$$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,18-1,28 (2H, м), 1,57-1,70 (3H, м), 1,78-1,85 (2H, м), 2,13 (3H, с), 2,71-2,77 (2H, м), 3,95 (2H, д, $J=6,2$ Гц), 4,55 (2H, д, $J=6,2$ Гц), 6,69 (2H, с), 6,83 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 7,09 (1H, т, $J=6,2$ Гц), 7,41 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,57-7,58 (1H, м), 7,58 (1H, д, $J=1,5$ Гц), 7,70 (1H, д, $J=1,5$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 8,11 (1H, д, $J=8,6$ Гц).

Пример 18.11**6-(((6-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин****5-Бром-2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин**

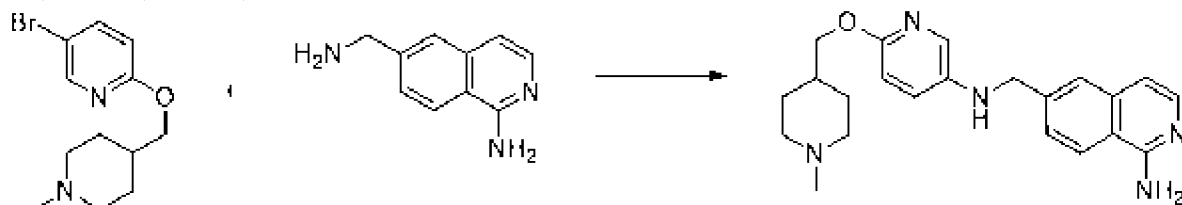


Следуя общему способу С, 5-бром-2-фторпиридин (0,30 мл, 2,91 ммоль) реагировал с (1-метилпиперидин-4-ил)метанолом (0,40 мл, 3,00 ммоль). Заявленное в заголовке соединение (102 мг, 12% выход) отделяли в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 285,0/287,0$$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,21-1,34 (2H, м), 1,66-1,73 (3H, м), 1,81-1,93 (2H, м), 2,16 (3H, с), 2,73-2,83 (2H, м), 4,08 (2H, д, $J=6,1$ Гц), 6,82 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,88 (1H, дд, $J=8,8, 2,6$ Гц), 8,26 (1H, д, $J=2,6$ Гц).

6-(((6-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин



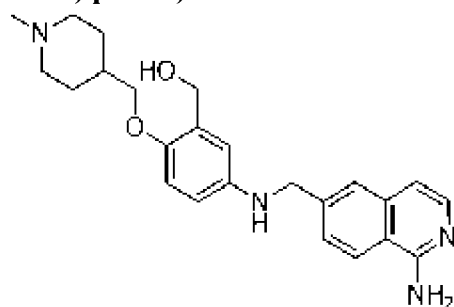
Следуя общему способу В, 6-(аминометил)изохинолин-1-амин (0,58 М в 1,4-диоксане) (300 мкл, 0,17 ммоль) реагировал с 5-бром-2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридином (50 мг, 0,18 ммоль). Заявленное в заголовке соединение (6 мг, 7% выход) отделяли в виде желтого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 378,1$$

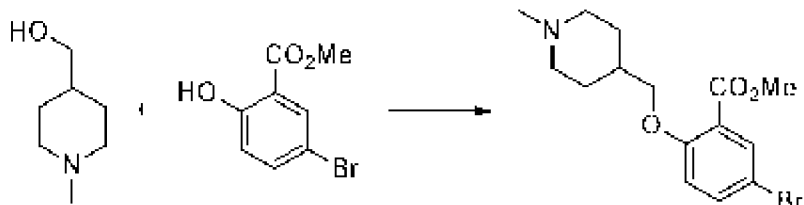
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,39-1,51 (2H, м), 1,77-1,82 (2H, м), 1,92-2,00 (2H, м), 2,11 (3H, с), 2,54-2,59 (3H, м), 4,34 (2H, с), 4,43 (2H, д, $J=6,1$ Гц), 6,59 (1H, т, $J=6,2$ Гц), 6,70 (2H, с), 6,83 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 6,91 (1H, дд, $J=8,5, 2,9$ Гц), 7,08 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,44 (1H, дд, $J=8,5, 1,7$), 7,61 (1H, д, $J=1,7$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 7,92 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 8,14 (1H, д, $J=8,6$ Гц).

Пример 18.15

(5-(((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)амино)-2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)фенил)метанол



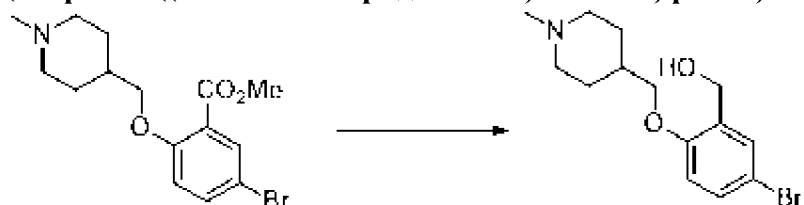
Метил 5-бром-2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)бензоат



Следуя общему способу А, метил 5-бром-2-гидроксibenзоат (250 мг, 1,08 ммоль) реагировал с (1-метилпиперидин-4-ил)метанолом (210 мг, 1,62 ммоль). Заявленное в заголовке соединение (377 мг, 100% выход) отделяли в виде бесцветной смолы.

$$[M+H]^+=342,0$$

(5-Бром-2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)фенил)метанол

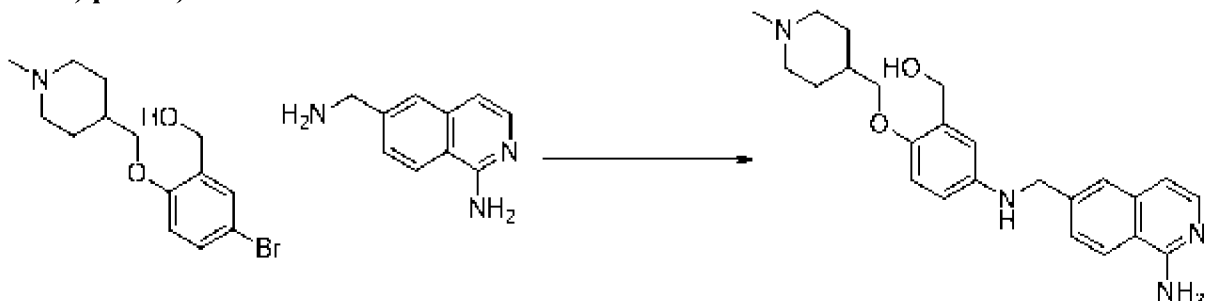


К раствору метил 5-бром-2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)бензоата (200 мг, 0,58 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли алюмогидрид лития (2М в THF) (450 мкл, 0,90 ммоль) в течение 20 мин, затем реакцию смесь перемешивали в течение 5 мин перед нагреванием до комнатной температуры и перемешиванием в течение 60 мин. Реакцию охлаждали до 0 °C, затем обрабатывали соляным раствором (0,5 мл) перед фильтрованием, сушкой над $MgSO_4$, снова фильтрованием и концентрированием в вакууме. Флэш-хроматография (0-10% (1% NH_3 в MeOH) в DCM) давала заявленное в заголовке соединение (101 мг, 52% выход) в виде бесцветной смолы.

$$[M+H]^+=340,0$$

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,26-1,35 (2H, м), 1,62-1,73 (3H, м), 1,80-1,88 (2H, м), 2,15 (3H, с), 2,74-2,80 (2H, м), 3,82 (2H, д, $J=5,8$ Гц), 4,48 (2H, д, $J=5,7$ Гц), 5,16 (1H, т, $J=5,6$ Гц), 6,90 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,34 (1H, дд, $J=8,7, 2,7$ Гц), 7,47 (1H, д, $J=2,6$ Гц).

(5-(((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)амино)-2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)фенил)метанол



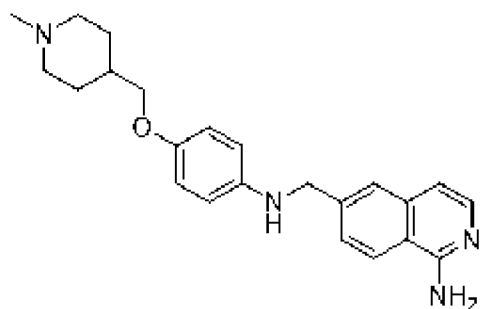
Следуя общему способу В, (5-бром-2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)фенил)метанол (50 мг, 0,16 ммоль) реагировал с 6-(аминометил)изохинолин-1-амином. Заявленное в заголовке соединение (5 мг, 7% выход) отделяли в виде белого твердого остатка.

$[M+H]^+=407,2$

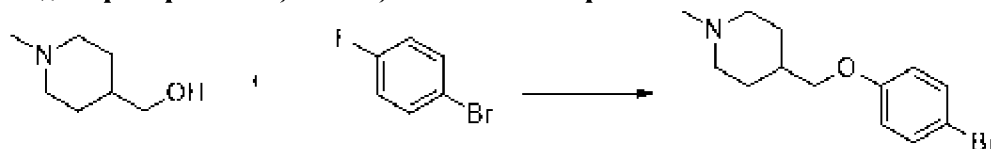
^1H ЯМР (500 МГц, MeOD, d4) δ 0,74-0,55 (2H, м), 1,16-0,91 (3H, м), 1,35-1,20 (2H, м), 1,49 (3H, с), 2,16-2,06 (2H, м), 2,94 (2H, д, $J=6,1$ Гц), 3,65 (2H, с), 3,77 (2H, с), 5,74 (1H, дд, $J=8,7, 3,0$ Гц), 5,91 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 6,01 (1H, д, $J=2,9$ Гц), 6,12 (1H, д, $J=6,0$ Гц), 6,76-6,72 (1H, м), 6,91-6,86 (2H, м), 7,24 (1H, д, $J=8,6$ Гц)

Пример 18.18

6-(((4-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)фенил)амино)метил)изохинолин-1-амин



4-((4-Бромфенокси)метил)-1-метилпиперидин

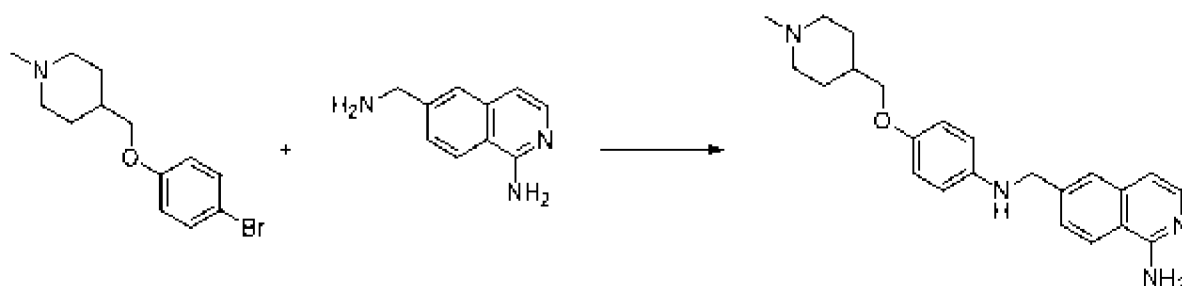


Следуя общему способу С, (1-метилпиперидин-4-ил)метанол (206 мкл, 1,55 ммоль) реагировал с 1-бром-4-фторбензолом (204 мкл, 1,86 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (280 мг, 64% выход) в виде бесцветного твердого остатка.

$[M+H]^+=384,2/386,2$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 1,15-1,34 (2H, м), 1,58-1,74 (3H, м), 1,77-1,90 (2H, м), 2,15 (3H, с), 2,69-2,86 (2H, м), 3,80 (2H, д, $J=6,3$ Гц), 6,83-6,94 (2H, м), 7,36-7,47 (2H, м)

6-(((4-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)фенил)амино)метил)изохинолин-1-амин



Следуя общему способу В, 4-((4-бромфенокси)метил)-1-метилпиперидин (50 мг, 0,18 ммоль) реагировал с 6-(аминометил)изохинолин-1-амином (34 мг, 0,20 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (6 мг, 8% выход) в виде бесцветного твердого остатка.

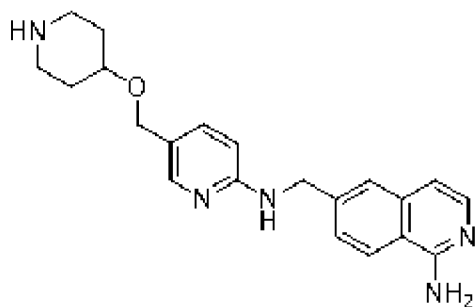
$[M+H]^+=377,2$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 1,14-1,29 (2H, м), 1,53-1,63 (1H, м), 1,64-1,73 (2H, м)

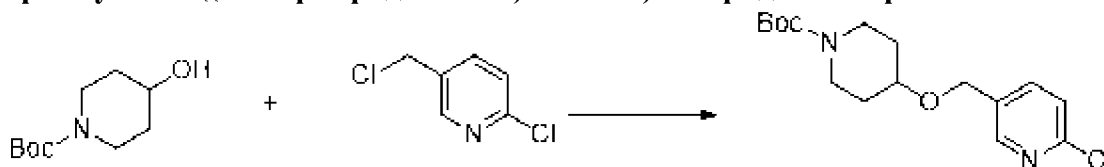
м), 1,75-1,89 (2H, м), 2,14 (3H, с), 2,68-2,80 (2H, м), 3,64 (2H, д, $J=6,4$ Гц), 4,34 (2H, д, $J=6,0$ Гц), 5,93 (1H, т, $J=6,2$ Гц), 6,48-6,55 (2H, м), 6,65-6,67 (2H, м), 6,68 (2H, с), 6,82 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 7,44 (1H, дд, $J=8,6, 1,7$ Гц), 7,60 (1H, д, $J=1,7$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 8,12 (1H, д, $J=8,6$ Гц).

Пример 18.19

6-(((5-((Пиперидин-4-илокси)метил)пиридин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин



трет-бутил 4-((6-хлорпиридин-3-ил)метокси)пиперидин-1-карбоксилат

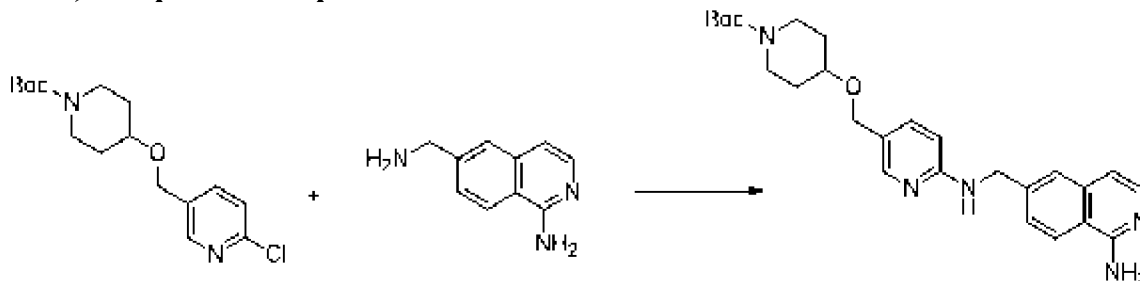


Следуя общему способу С, трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (650 мг, 3,23 ммоль) реагировал с 2-хлор-5-(хлорметил)пиридином (500 мг, 3,09 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (755 мг, 64% выход) в виде темно-коричневого масла.

$[M-tBu+H]^+=270,9$

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,15-1,28 (2H, м), 1,34-1,46 (9H, м), 1,74-1,88 (2H, м), 2,98-3,12 (2H, м), 3,50-3,72 (3H, м), 4,56 (2H, с), 7,51 (1H, дд, $J=8,2, 0,7$ Гц), 7,83 (1H, дд, $J=8,2, 2,5$ Гц), 8,35-8,40 (1H, м).

трет-бутил 4-(((6-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метокси)пиперидин-1-карбоксилат

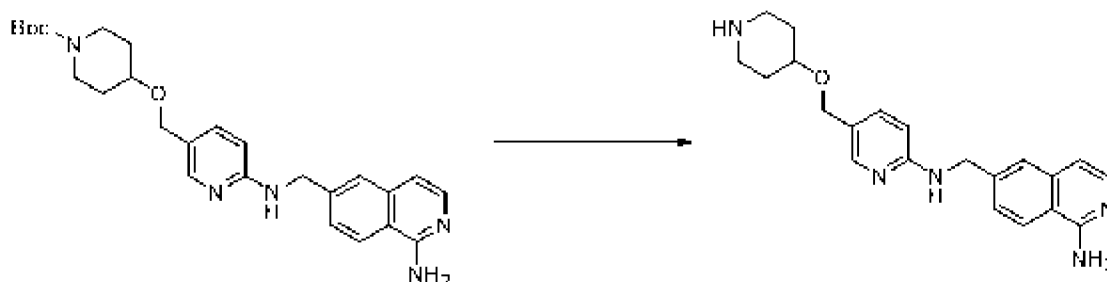


Следуя общему способу В, трет-бутил 4-((6-хлорпиридин-3-ил)метокси)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,53 ммоль) реагировал с 6-(аминометил)изохинолин-1-амином (292 мг, 1,68 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (274 мг, 36% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$[M+H]^+=461,7$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,27-1,37 (2H, м), 1,39 (9H, с), 1,71-1,85 (2H, м), 2,92-3,08 (2H, м), 3,46-3,53 (1H, м), 3,56-3,65 (2H, м), 4,30 (2H, с), 4,61 (2H, д, $J=5,8$ Гц), 6,54 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 6,68 (2H, с), 6,82 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 7,18 (1H, т, $J=6,1$ Гц), 7,37 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 7,41 (1H, дд, $J=8,6, 1,7$ Гц), 7,56 (1H, д, $J=1,7$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 8,11 (1H, д, $J=8,6$ Гц).

6-(((5-((Пиперидин-4-илокси)метил)пиридин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин



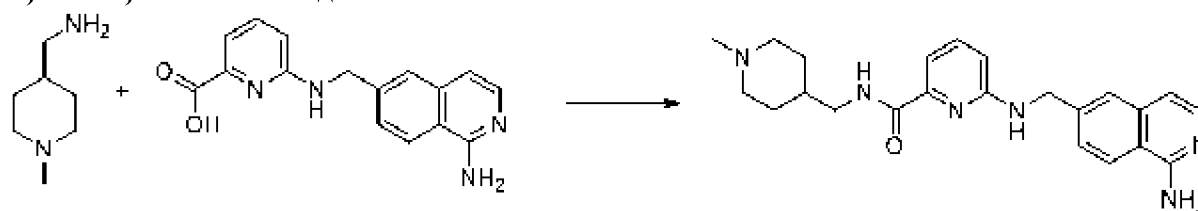
Следуя общему способу D, трет-бутил 4-(((6-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метокси)пиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,216 ммоль) деблокировали, применяя TFA (3 мл). Заявленное в заголовке соединение выделяли (82 мг, 99% выход) в виде вязкого коричневого масла.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=364,4$$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,28-1,38 (2H, м), 1,79-1,86 (2H, м), 2,51-2,56 (2H, м), 2,88-2,98 (2H, м), 3,35-3,43 (1H, м), 4,29 (2H, с), 4,61 (2H, д, $J=5,8$ Гц), 6,53 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 6,68 (2H, с), 6,82 (1H, д, $J=5,9$ Гц), 7,18 (1H, т, $J=6,1$ Гц), 7,36 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 7,41 (1H, дд, $J=8,6, 1,7$ Гц), 7,56 (1H, с), 7,75 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 8,11 (1H, д, $J=8,6$ Гц)

Пример 18.201 и общий способ Н: амидная конденсация

6-(((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)амино)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиколинамид



Раствор (1-метилпиперидин-4-ил)метанамина (112 мг, 0,87 ммоль), 6-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)амино)пиколиновой кислоты (257 мг, 0,87 ммоль), DIPEA (0,50 мл, 2,86 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин перед добавлением HATU (516 мг, 1,36 ммоль) и перемешиванием реакции при комнатной температуре в течение 4 ч. Неочищенную реакцию разбавляли MeOH (10 мл) и добавляли непосредственно к SCX и промывали MeOH (50 мл). Требуемое соединение элюировали 7М NH_3 в MeOH (30 мл) и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-20% (1% NH_3 в MeOH) в DCM) давала заявленное в заголовке соединение (115 мг, 29%)

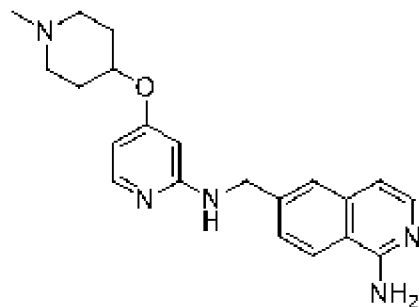
выход) в виде желтого твердого остатка.

$$[M+H]^+=405,2$$

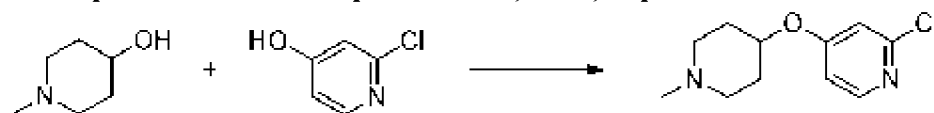
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,02-1,10 (2H, м), 1,22-1,36 (1H, м), 1,37-1,45 (2H, м), 1,66-1,78 (2H, м), 2,12 (3H, с), 2,61-2,69 (2H, м), 3,05-3,12 (2H, м), 4,65-4,71 (2H, м), 6,69 (2H, с), 6,72-6,78 (1H, м), 6,79-6,84 (1H, м), 7,11-7,18 (1H, м), 7,40-7,48 (1H, м), 7,49-7,58 (2H, м), 7,60-7,64 (1H, м), 7,72-7,77 (1H, м), 8,10-8,15 (2H, м).

Пример 18.202

6-(((4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин



2-Хлор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридин

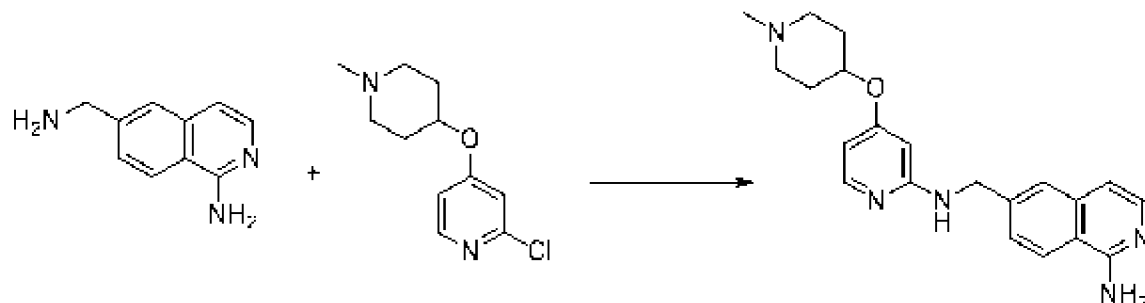


Следуя общему способу А, 1-метилпиперидин-4-ол (889 мг, 7,72 ммоль) реагировал с 2-хлорпиридин-4-олом (500 мг, 3,86 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (622 мг, 64% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

$$[M+H]^+=227,1$$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,10-1,20 (2H, м), 1,59-1,69 (2H, м), 1,90-1,96 (2H, м), 2,18 (3H, с), 2,56-2,61 (2H, м), 4,59 (1H, тт, $J=8,4, 4,0$ Гц), 7,01 (1H, дд, $J=5,8, 2,3$ Гц), 7,13 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 8,18 (1H, д, $J=5,8$ Гц).

6-(((4-((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин



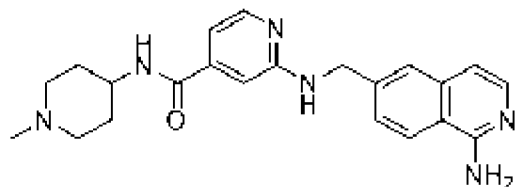
Следуя общему способу В, 2-хлор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридин (50 мг, 0,20 ммоль) реагировал с 6-(аминометил)изохинолин-1-амином (34 мг, 0,20 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (12 мг, 15% выход) в виде бесцветного твердого остатка.

$$[M+H]^+=364,2$$

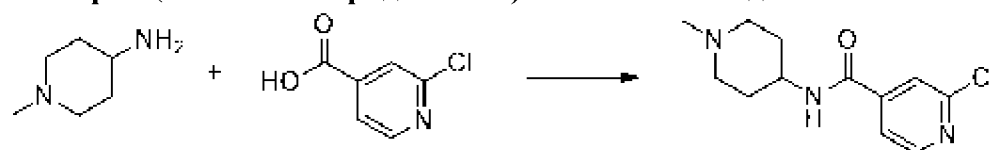
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,58-1,62 (2H, м), 1,82-1,93 (2H, м), 2,14-2,22 (5H, м), 2,57-2,61 (2H, м), 4,26-4,34 (1H, м), 4,55-4,58 (2H, м), 6,00-6,03 (1H, м), 6,13-6,17 (1H, м), 6,67-6,71 (2H, м), 6,82-6,85 (1H, м), 6,97 (1H, т, $J=6,2$ Гц), 7,39-7,43 (1H, м), 7,55-7,57 (1H, м), 7,73-7,78 (2H, м), 8,10-8,13 (1H, м)

Пример 18.204

2-(((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)амино)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)изоникотинамид



2-Хлор-N-(1-метилпиперидин-4-ил)изоникотинамид

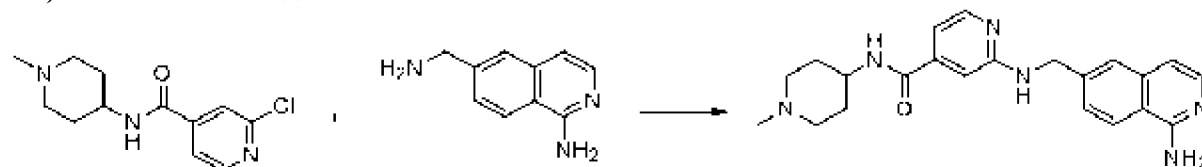


CDI (566 мг, 3,49 ммоль) добавляли к раствору 2-хлоризоникотиновой кислоты (500 мг, 3,17 ммоль) в DMF (20 мл) при комнатной температуре. Раствор грели при 70°C в течение 30 мин, перед охлаждением до комнатной температуры и добавлением 1-метилпиперидин-4-амина (400 мг, 3,50 ммоль) и перемешиванием при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакцию пропускали непосредственно через SCX и промывали MeOH (20 мл). Требуемое соединение элюировали 7М NH_3 в MeOH (50 мл) и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-10% (1% NH_3 в MeOH) в DCM) давала заявленное в заголовке соединение (616 мг, 74% выход) в виде белого твердого остатка.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=254,0$$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,50-1,64 (2H, м), 1,74-1,80 (2H, м), 1,91-1,99 (2H, м), 2,17 (3H, с), 2,74-2,81 (2H, м), 3,64-3,78 (1H, м), 7,76 (1H, дд, $J=5,1, 1,5$ Гц), 7,86 (1H, с), 8,55 (1H, д, $J=5,1$ Гц), 8,63 (1H, д, $J=7,6$ Гц).

2-(((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)амино)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)изоникотинамид



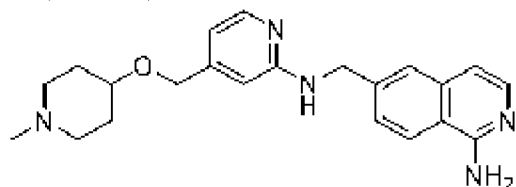
Следуя общему способу В, 2-хлор-N-(1-метилпиперидин-4-ил)изоникотинамид (100 мг, 0,39 ммоль) реагировал с 6-(аминометил)изохинолин-1-амином (69 мг, 0,40 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (75 мг, 41% выход) в виде желтого твердого остатка.

$[M+H]^+=391,2$

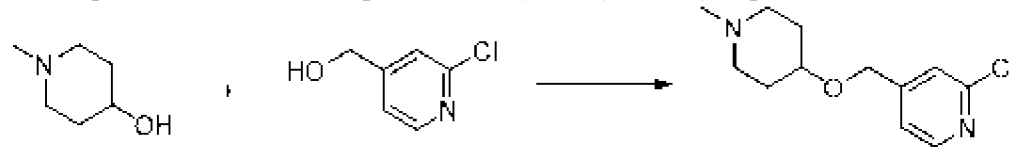
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,64 (2H, м), 1,64-1,78 (2H, м), 1,92 (2H, тд, $J=11,8, 2,5$ Гц), 2,15 (3H, с), 2,72-2,80 (2H, м), 3,61-3,74 (1H, м), 4,65 (2H, д, $J=6,0$ Гц), 6,68 (2H, с), 6,79-6,86 (2H, м), 6,91 (1H, с), 7,37-7,43 (2H, м), 7,56 (1H, д, $J=1,7$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=5,5$ Гц), 8,02 (1H, д, $J=5,5$ Гц), 8,11 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,29 (1H, д, $J=8,0$ Гц).

Пример 18.206

6-(((4-(((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин



2-Хлор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)пиридин

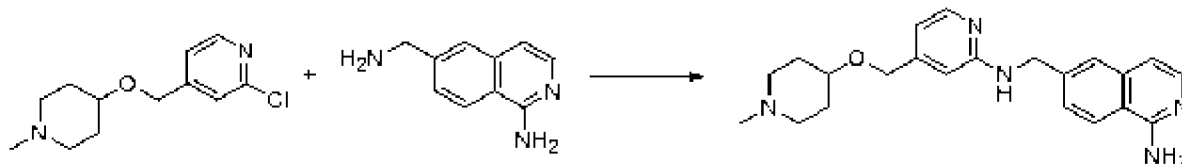


Тионилхлорид (300 мкл, 4,11 ммоль) добавляли по каплям к раствору (2-хлорпиридин-4-ил)метанола (500 мг, 3,48 ммоль) в DCM (3 мл) при комнатной температуре, и раствор перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и азеотропно упаривали с MeCN (3×5 мл). Данное промежуточное соединение реагировало с 1-метилпиперидин-4-олом (415 мг, 3,60 ммоль) согласно общему способу С в течение 18 ч при 80 °С. Следуя общему способу С, Заявленное в заголовке соединение выделяли (43 мг, 3% выход) в виде коричневого масла.

$[M+H]^+=241,1$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) 1,48-1,58 (2H, м), 1,83-1,90 (2H, м), 1,92-2,00 (2H, м), 2,15 (3H, с), 2,56-2,63 (2H, м), 3,35-3,46 (1H, м), 4,58 (2H, с), 7,36 (1H, дд, $J=5,0, 1,3$ Гц), 7,42 (1H, с), 8,37 (1H, д, $J=5,1$ Гц)

6-(((4-(((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин



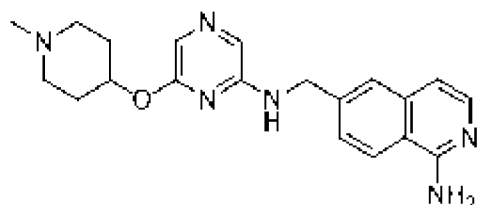
Следуя общему способу В, 2-хлор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)пиридин (43 мг, 0,179 ммоль) реагировал с 6-(аминометил)изохинолин-1-амином (31 мг, 0,179 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (16 мг, 18% выход) в виде желтого стеклообразного остатка.

$[M+H]^+=378,2$

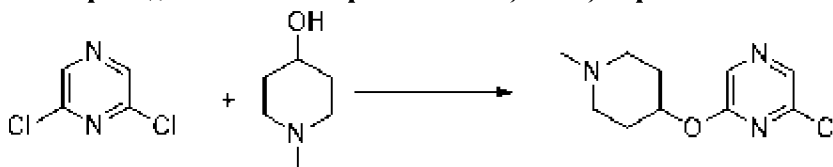
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,54 (2H, м), 1,77-1,87 (2H, м), 1,90-2,02 (2H, м), 2,06-2,14 (3H, м), 2,54-2,60 (2H, м), 3,26-3,31 (1H, м), 4,37 (2H, с), 4,60 (2H, д, $J=5,9$ Гц), 6,41 (1H, дд, $J=5,3$, 1,4 Гц), 6,51 (1H, с), 6,68 (2H, с), 6,82 (1H, д, $J=5,9$ Гц), 7,16 (1H, т, $J=6,0$ Гц), 7,41 (1H, дд, $J=8,6$, 1,8 Гц), 7,55 (1H, с), 7,75 (1H, д, $J=6,0$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=5,2$ Гц), 8,11 (1H, д, $J=8,6$ Гц).

Пример 18.207

6-(((6-((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)пирозин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин



2-Хлор-6-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пирозин

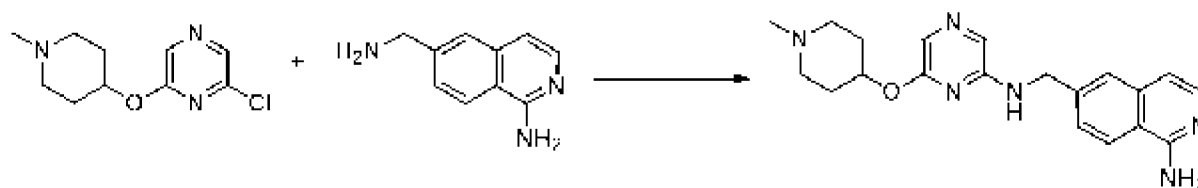


Следуя общему способу С, 1-метилпиперидин-4-ол (387 мг, 3,36 ммоль) реагировал с 2,6-дихлорпирозин (500 мг, 3,36 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (309 мг, 39% выход) в виде бледно-оранжевого масла.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=228,1$$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,65-1,79 (2H, м), 1,92-2,02 (2H, м), 2,14-2,25 (5H, м), 2,55-2,67 (2H, м), 4,88-5,02 (1H, м), 8,24-8,34 (2H, м).

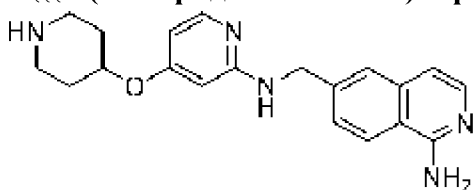
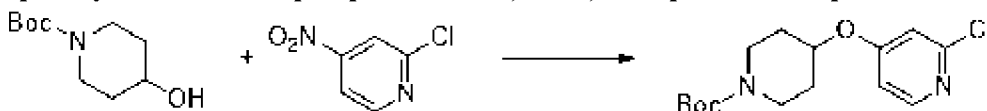
6-(((6-((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)пирозин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин



Следуя общему способу В, 2-хлор-6-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пирозин (60 мг, 0,264 ммоль) реагировал с 6-(аминометил)изохинолин-1-амином (46 мг, 0,266 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (38 мг, 39% выход) в виде желтого твердого остатка.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=365,1$$

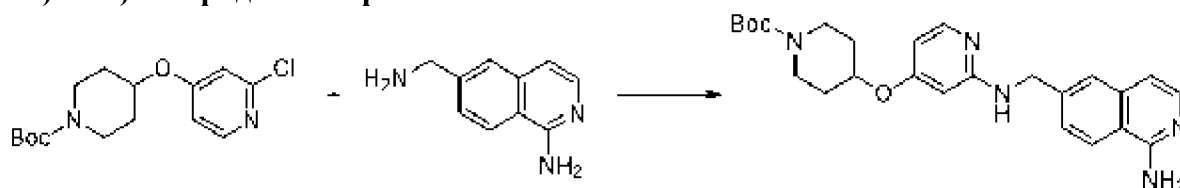
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,52 (2H, м), 1,67-1,76 (2H, м), 1,89-2,00 (2H, м), 2,12 (3H, с), 2,45-2,50 (2H, м), 4,55 (2H, д, $J=5,9$ Гц), 4,61-4,69 (1H, м), 6,70 (2H, с), 6,83 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 7,23 (1H, с), 7,40 (1H, дд, $J=8,6$, 1,7 Гц), 7,53-7,58 (2H, м), 7,72-7,78 (2H, м), 8,12 (1H, д, $J=8,5$ Гц)

Пример 18.213**6-(((4-(Пиперидин-4-илокси)пиридин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин****трет-бутил 4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат**

Следуя общему способу С, трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (700 мг, 3,48 ммоль) реагировал с 2-хлор-4-нитропиридином (500 мг, 3,15 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (6 мг, 8% выход) в виде бледно-желтого твердого остатка.

$$[M+H]^+=313,0$$

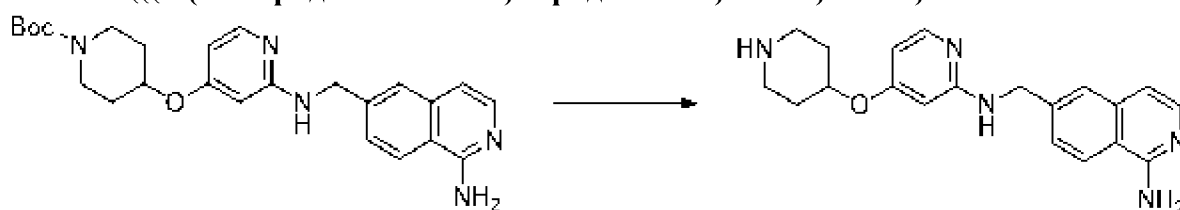
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41 (9H, с), 1,45-1,58 (2H, м), 1,86-1,98 (2H, м), 3,08-3,22 (2H, м), 3,62-3,73 (2H, м), 4,72-4,83 (1H, м), 7,03 (1H, дд, $J=5,8$, 2,3 Гц), 7,17 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 8,20 (1H, д, $J=5,8$ Гц).

трет-бутил 4-((2-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)амино)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

Следуя общему способу В, трет-бутил 4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,60 ммоль) реагировал с 6-(аминометил)изохинолин-1-амином (305 мг, 1,76 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (365 мг, 48% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+=450,5$$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,40 (9H, с), 1,43-1,51 (2H, м), 1,78-1,94 (2H, м), 3,07-3,17 (2H, м), 3,58-3,70 (2H, м), 4,47-4,54 (1H, м), 4,57 (2H, д, $J=5,9$ Гц), 6,03 (1H, д, $J=2,2$ Гц), 6,18 (1H, дд, $J=5,9$, 2,2 Гц), 6,69 (2H, с), 6,83 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 7,00 (1H, т, $J=6,1$ Гц), 7,41 (1H, дд, $J=8,6$, 1,7 Гц), 7,57 (1H, д, $J=1,7$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 7,78 (1H, д, $J=5,9$ Гц), 8,11 (1H, д, $J=8,6$ Гц).

6-(((4-(Пиперидин-4-илокси)пиридин-2-ил)амино)метил)изохинолин-1-амин

Следуя общему способу D, трет-бутил 4-((2-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)амино)пиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,222 ммоль) деблокировали, применяя TFA (3 мл). Заявленное в заголовке соединение выделяли (81 мг, 97% выход) в виде бледно-коричневого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 350,1$$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,43-1,59 (2H, м), 1,87-1,96 (2H, м), 2,67-2,77 (2H, м), 2,95-3,07 (2H, м), 4,38-4,48 (1H, м), 4,57 (2H, д, J=5,9 Гц), 6,03 (1H, д, J=2,2 Гц), 6,17 (1H, дд, J=5,9, 2,2 Гц), 6,69 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,99 (1H, т, J=6,2 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,57 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,78 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц)

Таблица 3: ^1H ЯМР данные примеров (растворитель d₆ DMSO, если не указано иначе)

Пример No.	ЯМР описание
18.01	1,61-1,50 (2H, м), 1,86-1,79 (2H, м), 2,11-2,02 (2H, м), 2,14 (3H, с), 2,60-2,54 (2H, м), 4,08-4,00 (1H, м), 4,55-4,52 (2H, м), 6,52-6,49 (1H, м), 6,68-6,65 (2H, м), 6,81 (2H, т, J=6,1 Гц), 7,16 (1H, дд, J=3,0, 9,0 Гц), 7,41 (1H, дд, J=1,6, 8,6 Гц), 7,56 (1H, с), 7,69 (1H, д, J=2,9 Гц), 7,74 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,12-8,08 (1H, м).
18.02	1,57-1,67 (2H, м), 1,81-1,94 (2H, м), 2,14-2,31 (5H, м), 2,60-2,74 (2H, м), 4,06-4,19 (1H, м), 4,56-4,60 (2H, м), 6,67-6,72 (2H, м), 6,81-6,84 (1H, м), 7,38-7,43 (1H, м), 7,50-7,55 (2H, м), 7,73-7,76 (1H, м), 8,08-8,12 (3H, м)
18.03	1,37-1,51 (2H, м), 1,75-1,86 (2H, м), 1,94-2,01 (2H, м), 2,12 (3H, с), 2,54-2,61 (2H, м), 3,27-3,31 (1H, м), 4,27 (2H, с), 4,60 (2H, д, J=6,0 Гц), 6,53 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,68 (2H, с), 6,82 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,17 (1H, т, J=6,1 Гц), 7,35 (1H, дд, J=8,6, 2,3 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,56 (1H, с), 7,74 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,89 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц)
18.04	1,18-1,32 (2H, м), 1,54-1,65 (1H, м), 1,65-1,73 (2H, м), 1,77-1,87 (2H, м), 2,13 (3H, с), 2,71-2,78 (2H, м), 3,71 (2H, д, J=6,4 Гц), 4,54 (2H, д, J=6,1 Гц), 6,51 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,68 (2H, с), 6,77 (1H, т, J=6,1 Гц), 6,82 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,13 (1H, дд, J=9,0, 3,0 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,56 (1H, с), 7,68 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,74 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,10 (1H, д, J=8,6 Гц)
18.05	1,53-1,66 (2H, м), 1,85-1,92 (2H, м), 2,07-2,14 (2H, м), 2,16 (3H, с), 2,58-2,64 (2H, м), 4,54 (2H, д, J=6,1 Гц), 4,63-4,74 (1H, м), 6,69 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,10 (1H, т, J=6,1 Гц), 7,42 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 7,57-7,62 (2H, м), 7,67 (1H, д, J=1,4 Гц), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,6 Гц)

Пример No.	ЯМР описание
18.06	1,58-1,68 (2H, м), 1,91-2,00 (2H, м), 2,05-2,13 (2H, м), 2,16 (3H, с), 2,58-2,66 (2H, м), 4,62 (2H, д, J=5,9 Гц), 4,84-4,94 (1H, м), 6,69 (2H, с), 6,84 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,87 (1H, д, J=9,4 Гц), 6,96 (1H, д, J=9,4 Гц), 7,09 (1H, т, J=5,9 Гц), 7,43 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,59 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц)
18.07	(CDCl ₃) 1,61-1,70 (2H, м), 1,98-2,04 (2H, м), 2,67-2,77 (2H, м), 3,12-3,20 (2H, м), 3,99 (1H, с), 4,16-4,23 (1H, м), 4,48 (2H, с), 5,12 (2H, с), 6,59-6,64 (2H, м), 6,79-6,83 (2H, м), 7,04 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,53 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,71 (1H, с), 7,79 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,96 (1H, д, J=5,9 Гц)
18.08	1,46-1,57 (2H, м), 1,77-1,87 (2H, м), 2,03-2,11 (2H, м), 2,13 (3H, с), 2,54-2,63 (2H, м), 3,97-4,07 (1H, м), 4,30-4,39 (2H, м), 5,94-6,02 (1H, м), 6,49-6,54 (2H, м), 6,64-6,73 (4H, м), 6,79-6,85 (1H, м), 7,40-7,49 (1H, м), 7,61 (1H, с), 7,71-7,78 (1H, м), 8,12 (1H, дд, J=8,5, 3,7 Гц)
18.09	2,41-2,46 (4H, м), 2,62 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,52-3,61 (4H, м), 3,98 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,54 (2H, д, J=6,1 Гц), 6,51 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,67 (2H, с), 6,79 (1H, т, J=6,1 Гц), 6,82 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,16 (1H, дд, J=9,0, 3,0 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,56 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,70 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,74 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,10 (1H, д, J=8,6 Гц)
18.10	1,18-1,28 (2H, м), 1,57-1,70 (3H, м), 1,78-1,85 (2H, м), 2,13 (3H, с), 2,71-2,77 (2H, м), 3,95 (2H, д, J=6,2 Гц), 4,55 (2H, д, J=6,2 Гц), 6,69 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,09 (1H, т, J=6,2 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,57-7,58 (1H, м), 7,58 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,70 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц).
18.11	1,39-1,51 (2H, м), 1,77-1,82 (2H, м), 1,92-2,00 (2H, м), 2,11 (3H, с), 2,54-2,59 (3H, м), 4,34 (2H, с), 4,43 (2H, д, J=6,1 Гц), 6,59 (1H, т, J=6,2 Гц), 6,70 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,91 (1H, дд, J=8,5, 2,9 Гц), 7,08 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,44 (1H, дд, J=8,5, 1,7), 7,61 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,92 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,14 (1H, д, J=8,6 Гц).
18.12	1,39-1,51 (2H, м), 1,77-1,82 (2H, м), 1,92-2,00 (2H, м), 2,11 (3H, с), 2,54-2,59 (3H, м), 4,34 (2H, с), 4,43 (2H, д, J=6,1 Гц), 6,59 (1H, т, J=6,2 Гц), 6,70 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,91 (1H, дд, J=8,5, 2,9 Гц), 7,08 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,44 (1H, дд, J=8,5, 1,7), 7,61 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,92 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,14 (1H, д, J=8,6 Гц).

Пример No.	ЯМР описание
18.14	0,94-1,06 (1H, м), 1,42-1,51 (1H, м), 1,57-1,63 (1H, м), 1,64-1,76 (2H, м), 1,81-1,95 (2H, м), 2,13 (3H, с), 2,56-2,65 (1H, м), 2,76 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,67-3,79 (2H, м), 4,54 (2H, д, J=6,1 Гц), 6,51 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,67 (1H, с), 6,78 (1H, т, J=6,1 Гц), 6,82 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,14 (1H, дд, J=9,0, 3,0 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,56 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,68 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,74 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,10 (1H, д, J=8,6 Гц).
18.15	(d4-MeOH) 0,74-0,55 (2H, м), 1,16-0,91 (3H, м), 1,35-1,20 (2H, м), 1,49 (3H, с), 2,16-2,06 (2H, м), 2,94 (2H, д, J=6,1 Гц), 3,65 (2H, с), 3,77 (2H, с), 5,74 (1H, дд, J=8,7, 3,0 Гц), 5,91 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,01 (1H, д, J=2,9 Гц), 6,12 (1H, д, J=6,0 Гц), 6,76-6,72 (1H, м), 6,91-6,86 (2H, м), 7,24 (1H, д, J=8,6 Гц)
18.16	1,45-1,59 (2H, м), 1,67-1,77 (2H, м), 1,86-1,98 (2H, м), 2,15 (3H, с), 2,70-2,79 (2H, м), 3,62-3,72 (1H, м), 4,66 (2H, д, J=6,0 Гц), 6,54 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,69 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,55 (1H, с), 7,67 (1H, т, J=6,1 Гц), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,82 (1H, дд, J=8,8, 2,4 Гц), 7,88 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,48 (1H, д, J=2,4 Гц).
18.17	1,23-1,35 (2H, м), 1,57-1,73 (3H, м), 1,78-1,91 (2H, м), 2,15 (3H, с), 2,60 (2H, т, J=7,4 Гц), 2,72-2,81 (2H, м), 3,45-3,51 (2H, м), 3,63 (2H, д, J=6,1 Гц), 4,32 (2H, д, J=6,1 Гц), 4,53 (1H, т, J=5,3 Гц), 5,84 (1H, т, J=6,2 Гц), 6,33 (1H, дд, J=8,7, 2,9 Гц), 6,49 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,63 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,68 (2H, с), 6,82 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,44 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 7,61 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц)
18.18	1,14-1,29 (2H, м), 1,53-1,63 (1H, м), 1,64-1,73 (2H, м), 1,75-1,89 (2H, м), 2,14 (3H, с), 2,68-2,80 (2H, м), 3,64 (2H, д, J=6,4 Гц), 4,34 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,93 (1H, т, J=6,2 Гц), 6,48-6,55 (2H, м), 6,65-6,67 (2H, м), 6,68 (2H, с), 6,82 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,44 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,60 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,6 Гц).
18.19	1,28-1,38 (2H, м), 1,79-1,86 (2H, м), 2,51-2,56 (2H, м), 2,88-2,98 (2H, м), 3,35-3,43 (1H, м), 4,29 (2H, с), 4,61 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,53 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,68 (2H, с), 6,82 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,18 (1H, т, J=6,1 Гц), 7,36 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,56 (1H, с), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,89 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц)

Пример No.	ЯМР описание
18.201	1,02-1,10 (2H, м), 1,22-1,36 (1H, м), 1,37-1,45 (2H, м), 1,66-1,78 (2H, м), 2,12 (3H, с), 2,61-2,69 (2H, м), 3,05-3,12 (2H, м), 4,65-4,71 (2H, м), 6,69 (2H, с), 6,72-6,78 (1H, м), 6,79-6,84 (1H, м), 7,11-7,18 (1H, м), 7,40-7,48 (1H, м), 7,49-7,58 (2H, м), 7,60-7,64 (1H, м), 7,72-7,77 (1H, м), 8,10-8,15 (2H, м)
18.202	1,58-1,62 (2H, м), 1,82-1,93 (2H, м), 2,14-2,22 (5H, м), 2,57-2,61 (2H, м), 4,26-4,34 (1H, м), 4,55-4,58 (2H, м), 6,00-6,03 (1H, м), 6,13-6,17 (1H, м), 6,67-6,71 (2H, м), 6,82-6,85 (1H, м), 6,97 (1H, т, J=6,2 Гц), 7,39-7,43 (1H, м), 7,55-7,57 (1H, м), 7,73-7,78 (2H, м), 8,10-8,13 (1H, м)
18.203	1,37-1,52 (2H, м), 1,68-1,78 (2H, м), 1,90-2,00 (2H, м), 2,13 (3H, с), 3,32 (2H, с), 4,53 (2H, д, J=5,9 Гц), 4,61-4,71 (1H, м), 5,80 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,07 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,67 (2H, с), 6,81 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,20 (1H, т, J=5,9 Гц), 7,26 (1H, м), 7,40 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,54 (1H, с), 7,74 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц).
18.204	1,42-1,64 (2H, м), 1,64-1,78 (2H, м), 1,92 (2H, тд, J=11,8, 2,5 Гц), 2,15 (3H, с), 2,72-2,80 (2H, м), 3,61-3,74 (1H, м), 4,65 (2H, д, J=6,0 Гц), 6,68 (2H, с), 6,79-6,86 (2H, м), 6,91 (1H, с), 7,37-7,43 (2H, м), 7,56 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,75 (1H, д, J=5,5 Гц), 8,02 (1H, д, J=5,5 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,29 (1H, д, J=8,0 Гц).
18.205	2,09-2,14 (2H, м), 2,15 (3H, с), 2,28-2,35 (2H, м), 3,21 (2H, с), 3,56 (2H, с), 4,63 (2H, д, J=6,0 Гц), 6,41-6,47 (2H, м), 6,70 (2H, с), 6,84 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,38 (1H, т, J=5,9 Гц), 7,42 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,58 (1H, с), 7,75 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,02 (1H, д), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц).
18.206	1,41-1,54 (2H, м), 1,77-1,87 (2H, м), 1,90-2,02 (2H, м), 2,06-2,14 (3H, м), 2,54-2,60 (2H, м), 3,26-3,31 (1H, м), 4,37 (2H, с), 4,60 (2H, д, J=5,9 Гц), 6,41 (1H, дд, J=5,3, 1,4 Гц), 6,51 (1H, с), 6,68 (2H, с), 6,82 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,16 (1H, т, J=6,0 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,55 (1H, с), 7,75 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,88 (1H, д, J=5,2 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц).
18.207	1,42-1,52 (2H, м), 1,67-1,76 (2H, м), 1,89-2,00 (2H, м), 2,12 (3H, с), 2,45-2,50 (2H, м), 4,55 (2H, д, J=5,9 Гц), 4,61-4,69 (1H, м), 6,70 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,23 (1H, с), 7,40 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,53-7,58 (2H, м), 7,72-7,78 (2H, м), 8,12 (1H, д, J=8,5 Гц)

Пример No.	ЯМР описание
18.208	2,40-2,45 (4H, м), 2,64 (2H, т, J=5,7 Гц), 3,51-3,59 (4H, м), 4,04 (2H, т, J=5,7 Гц), 4,59 (2H, д, J=6,1 Гц), 6,03 (1H, д, J=2,2 Гц), 6,16 (1H, дд, J=5,9, 2,2 Гц), 6,68 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,01 (1H, т, J=6,2 Гц), 7,40 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,56 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,77 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц, 1H).
18.209	1,51-1,64 (2H, м), 1,86-1,93 (2H, м), 2,05-2,12 (2H, м), 2,15 (3H, с), 2,57-2,61 (2H, м), 4,50-4,68 (2H, м), 4,82-4,93 (1H, м), 5,75 (1H, с), 6,71 (2H, с), 6,84 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,39 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,55 (1H, с), 7,78-7,74 (2H, м), 8,12-8,16 (2H, м).
18.210	1,47-1,59 (1H, м), 1,60-1,70 (2H, м), 1,85-1,99 (1H, м), 2,11-2,20 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,47-2,51 (1H, м), 2,88-2,99 (1H, м), 3,77 (1H, дд, J=9,7, 6,0 Гц), 3,92 (1H, дд, J=9,7, 5,3 Гц), 4,59 (2H, д, J=6,1 Гц), 6,03 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,15 (1H, дд, J=5,8, 2,2 Гц), 6,68 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,01 (1H, т, J=6,2 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,56 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,73-7,78 (2H, м), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц).
18.211	1,39-1,59 (2H, м), 1,72-1,87 (2H, м), 1,96-2,08 (2H, м), 2,13 (3H, с), 2,50-2,56 (2H, м), 4,12 (1H, дд, J=8,5, 4,5 Гц), 4,38 (2H, д, J=6,0 Гц), 6,02-6,12 (2H, м), 6,15-6,22 (1H, м), 6,29-6,39 (1H, м), 6,69 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,86-6,96 (1H, м), 7,43 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,60 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц).
18.212	1,46-1,56 (2H, м), 1,75-1,81 (2H, м), 1,97-2,09 (2H, м), 2,13 (3H, с), 2,52-2,55 (2H, м), 4,17-4,24 (1H, м), 4,43 (2H, д, J=6,0 Гц), 6,44 (1H, т, J=2,4 Гц), 6,63 (1H, т, J=6,0 Гц), 6,71 (2H, с), 6,84 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,44 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,46 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,60-7,65 (2H, м), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,14 (1H, д, J=8,6 Гц).
18.213	1,43-1,59 (2H, м), 1,87-1,96 (2H, м), 2,67-2,77 (2H, м), 2,95-3,07 (2H, м), 4,38-4,48 (1H, м), 4,57 (2H, д, J=5,9 Гц), 6,03 (1H, д, J=2,2 Гц), 6,17 (1H, дд, J=5,9, 2,2 Гц), 6,69 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,99 (1H, т, J=6,2 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,57 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,78 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц).

Биологические способы

Определение % ингибирования для FXIIa

Ингибирующую фактор XIIa активность *in vitro* определяли, применяя стандартные опубликованные способы (смотри, например, Shori et al., Biochem. Pharmacol., 1992,43,

1209; Baeriswyl et al., ACS Chem. Biol., 2015, 10 (8) 1861; Bouckaert et al., European Journal of Medicinal Chemistry 110 (2016) 181). Человеческий фактор XIIa (Enzyme Research Laboratories) инкубировали при 25°C с флуорогенным субстратом H-DPro-Phe-Arg-AFC и различными концентрациями испытуемого соединения. Остаточную ферментативную активность (первоначальную скорость реакции) определяли измерением изменения оптического поглощения при 410 нм, и определяли величину IC₅₀ испытуемого соединения.

Данные, полученные в результате данного анализа, показаны в таблице 2 ниже, применяя следующую шкалу:

категория	IC ₅₀ (нМ)
A	<1000
B	1000-3000
C	3000-10000
D	10000-40000

Таблица 4: данные для человеческого FXIIa, молекулярный вес и LCMS данные

Номер примера	человеческий FXIIa IC ₅₀ (нМ)	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
18.01	B	363,2	364,1
18.02	D	364,2	365,2
18.03	A	377,2	378,4
18.04	A	377,2	378,2
18.05	A	364,2	365
18.06	B	364,2	365,2
18.07	B	348,2	349,1
18.08	A	362,2	363,2
18.09	D	379,2	380,2
18.10	A	378,2	379,2
18.11	A	377,2	378,1
18.12	A	377,2	378,3
18.13	C	404,2	405,5
18.14	B	377,2	378,5
18.15	A	406,2	407,2
18.16	D	390,2	391,6
18.17	A	420,3	421,2

Номер примера	человеческий FXIa IC50 (нМ)	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
18.18	A	376,5	377,2
18.19	C	363,5	364,4
18.20		407,2	408,2
18.21		391,3	392,2
18.201	C	404,2	405,2
18.202	A	363,2	364,2
18.203	D	363,2	364,1
18.204	C	390,2	391,2
18.205	D	376,2	377,1
18.206	B	377,2	378,2
18.207	D	364,2	365,1
18.208	D	379,2	380,4
18.209	B	364,2	365,1
18.210	B	363,2	364,4
18.211	B	362,2	363,4
18.212	B	363,2	364,4
18.213	C	349,4	350,1
18.214		393,2	394,5
18.215		363,2	364,1

Определение % ингибирования для FXIa

Ингибирующую FXIa 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-Seyler, 1992, 373, 1025). Human FXIa (Enzyme Research Laboratories) инкубировали при 25 °C с флуорогенным субстратом Z-Gly-Pro-Arg-AFC и различными концентрациями испытуемого соединения. Остаточную ферментативную активность (первоначальную скорость реакции) определяли измерением изменения флуоресценции при 410 нм, и определяли величину IC50 испытуемого соединения.

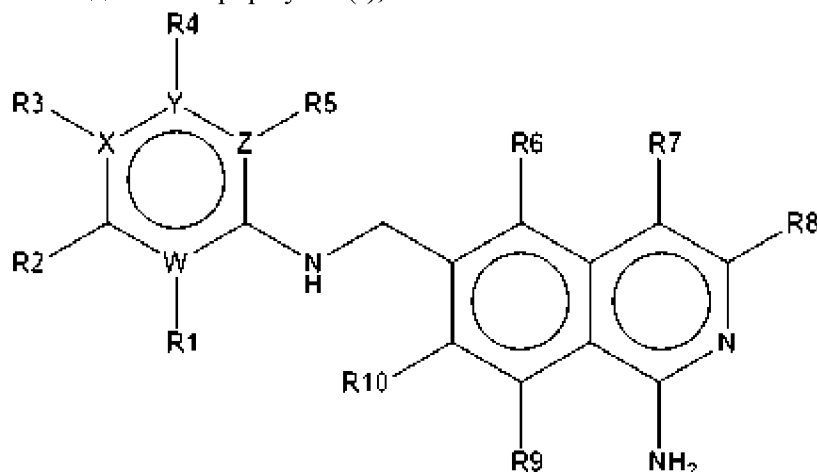
Таблица 5: селективность; FXIa данные

Пример No.	человеческий FXIa IC50 (нМ)
18.01	36400
18.03	>40000
18.04	>40000

Пример No.	человеческий FXIa IC50 (нМ)
18.05	19900
18.08	>40000
18.10	24800
18.11	17900
18.12	33100
18.202	>40000

ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



Формула (I)

где:

W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N так что кольцо, содержащее W, X, Y, и Z, выбрано из бензола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиазина и триазина;

R1, R4 и R5 независимо отсутствуют, или независимо выбраны из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅;

когда X представляет собой C, один из R2 и R3 представляет собой -L-V-R₁₃, и второй из R2 и R3 выбран из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅; или когда X представляет собой N, R2 представляет собой -L-V-R₁₃, и R3 отсутствует;

R6, R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅;

L выбран из связи, алкилена и -C(O)-;

V отсутствует или выбран из O и NR₁₂;

R₁₂ выбран из H и алкила^b;

R₁₃ представляет собой (CH₂)₀₋₃(гетероцикл);

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 4 углеродных атомов (C₁-C₄), или разветвленный насыщенный углеводород из 3 или 4 углеродных атомов (C₃-C₄); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2

заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_3) алкокси, $-OH$, $-CN$, $-NR_{14}R_{15}$, $-NHCOCH_3$, галогена, $-COOR_{12}$ и $-CONR_{14}R_{15}$;

алкил^b представляет 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); алкил^b может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из $-OH$, $-CN$, $-NHCOCH_3$ и галогена;

алкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 1-4 углеродных атомов (C_1-C_4), или разветвленный двухвалентный насыщенный углеводород, содержащий 3-4 углеродных атомов (C_3-C_4);

алкокси представляет собой линейный О-соединенный углеводород из 1-3 углеродных атомов (C_1-C_3) или разветвленный О-соединенный углеводород из 3-4 углеродных атомов (C_3-C_4); алкокси может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-N(R_{12})_2$ и фтора;

галоген представляет собой F, Cl, Br или I;

гетероциклил представляет собой 4-, 5- или 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее один или два кольцевых члена, которые выбраны из N, NR_{16} и O; гетероциклил может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, оксо, $-CF_3$, $-OH$, $-CN$, галогена, $-COOR_{12}$ и $-CONR_{14}R_{15}$;

R_{14} и R_{15} независимо выбраны из H и алкила^b;

R_{16} выбран из H и алкила;

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 и N так что кольцо, содержащее W, X, Y, и Z, представляет собой бензол.

3. 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 и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиридин.

4. 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 и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиридазин.

5. 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 и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиримидин.

6. 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 и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиразин.

7. 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 и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой триазин.

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 W представляет собой N, и R1 отсутствует.

9. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-7 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 представляет собой H.

10. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-7 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 представляет собой алкил.

11. Соединение формулы (I) по п. 10 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 представляет собой метил.

12. Соединение формулы (I) по п. 10 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 представляет собой этил.

13. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 10-12 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль

и/или сольват,

где R1 замещен -ОН.

14. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 10-12 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 замещен -ОМе.

15. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-7 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 представляет собой алкокси.

16. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-7 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 представляет собой -CF₃.

17. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-7 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 представляет собой -ОН.

18. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-7 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 представляет собой -CN.

19. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-7 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 представляет собой галоген.

20. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-7 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 представляет собой -COOR¹².

21. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-7 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль

и/или сольват,

где R1 представляет собой -CONR14R15.

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 R1 представляет собой -CONH₂.

23. 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 Y представляет собой N, и R4 отсутствует.

24. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой H.

25. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой алкил.

26. Соединение формулы (I) по п. 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 R4 представляет собой метил.

27. Соединение формулы (I) по п. 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 R4 представляет собой этил.

28. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 25-27 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 замещен -ОН.

29. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 25-27 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 замещен -ОМе.

30. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-22 или его

таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой алкокси.

31. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-\text{CF}_3$.

32. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-\text{OH}$.

33. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-\text{CN}$.

34. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой галоген.

35. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-\text{COOR}_{12}$.

36. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$.

37. Соединение формулы (I) по п. 36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-\text{CONH}_2$.

38. 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 Z представляет собой N, и R5 отсутствует.

39. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-37 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R5 представляет собой H.

40. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-37 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R5 представляет собой алкил.

41. Соединение формулы (I) по п. 40 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R5 представляет собой метил.

42. Соединение формулы (I) по п. 40 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R5 представляет собой этил.

43. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 40-42 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R5 замещен -ОН.

44. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 40-42 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R5 замещен -ОМе.

45. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-37 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R5 представляет собой алкокси.

46. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-37 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R5 представляет собой $-\text{CF}_3$.

47. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-37 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R5 представляет собой $-\text{OH}$.

48. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-37 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R5 представляет собой $-\text{CN}$.

49. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-37 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R5 представляет собой галоген.

50. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-37 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R5 представляет собой $-\text{COOR}_{12}$.

51. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-37 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R5 представляет собой $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$.

52. Соединение формулы (I) по п. 51 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R5 представляет собой $-\text{CONH}_2$.

53. 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 X представляет собой C, и R2 представляет собой $-\text{L-V-R}_{13}$.

54. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-52 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где X представляет собой C, и R3 представляет собой $-\text{L-V-R}_{13}$.

55. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-52 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где X представляет собой N, R2 представляет собой -L-V-R13, и R3 отсутствует.

56. 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 представляет собой C.

57. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-7 и 23-55 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 представляет собой N, и R1 отсутствует.

58. 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 Y представляет собой C.

59. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-22 и 38-57 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Y представляет собой N, и R4 отсутствует.

60. 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 Z представляет собой C.

61. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-37 и 53-59 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Z представляет собой N, и R5 отсутствует.

62. 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 R2 или R3, который не является -L-V-R13, представляет собой H.

63. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-61 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 R2 или R3, который не является -L-V-R13, представляет собой алкил.

64. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-61 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 R2 или R3, который не является -L-V-R13, представляет собой алкокси.

65. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-61 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 R2 или R3, который не является -L-V-R13, представляет собой -CF₃.

66. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-61 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 R2 или R3, который не является -L-V-R13, представляет собой -ОН.

67. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-61 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 R2 или R3, который не является -L-V-R13, представляет собой -CN.

68. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-61 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 R2 или R3, который не является -L-V-R13, представляет собой галоген.

69. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-61 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 R2 или R3, который не является -L-V-R13, представляет собой -COOR¹².

70. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-61 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 R2 или R3, который не является -L-V-R13, представляет собой -CONR14R15.

71. 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 L представляет собой связь.

72. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-70 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где L представляет собой алкилен.

73. Соединение формулы (I) по п. 72 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где L представляет собой метилен.

74. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-70 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где L представляет собой -C(O)-.

75. 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 V отсутствует.

76. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-74 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где V представляет собой O.

77. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-74 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где V представляет собой NR12.

78. Соединение формулы (I) по п. 77 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R12 представляет собой H.

79. Соединение формулы (I) по п. 77 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R12 представляет собой алкил^b.

80. 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 R13 представляет собой гетероциклил.

81. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-79 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R13 представляет собой -CH₂-гетероциклил.

82. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-79 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R13 представляет собой -(CH₂)₂-гетероциклил.

83. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-79 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R13 представляет собой -(CH₂)₃-гетероциклил.

84. 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 гетероциклил в R13 представлял собой 4-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее один или два кольцевых члена, которые выбраны из N, NR16 и O; гетероциклил может быть необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, оксо, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR12 и -CONR14R15.

85. Соединение формулы (I) по п. 84 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где гетероциклил в R13 представляет собой азетидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероциклила.

86. Соединение формулы (I) по п. 84 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь),

дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где гетероциклил в R13 представляет собой оксетанил, который может быть необязательно замещен как для гетероциклила.

87. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-83 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где гетероциклил в R13 представлял собой 5-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее один или два кольцевых члена, которые выбраны из N, NR16 и O; гетероциклил может быть необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, оксо, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR12 и -CONR14R15.

88. Соединение формулы (I) по п. 87 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где гетероциклил в R13 представляет собой пирролидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероциклила.

89. Соединение формулы (I) по п. 87 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где гетероциклил в R13 представляет собой тетрагидрофуранил, который может быть необязательно замещен как для гетероциклила.

90. Соединение формулы (I) по п. 87 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где гетероциклил в R13 представляет собой пиразолидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероциклила.

91. Соединение формулы (I) по п. 87 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где гетероциклил в R13 представляет собой имидазолидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероциклила.

92. Соединение формулы (I) по п. 87 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где гетероциклил в R13 представляет собой 3-диоксоланил, который может быть необязательно замещен как для гетероциклила.

93. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-83 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль

и/или сольват,

где гетероцикл в R13 представлял собой 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее один или два кольцевых члена, которые выбраны из N, NR16 и O; гетероцикл может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, оксо, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR12 и -CONR14R15.

94. Соединение формулы (I) по п. 93 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где гетероцикл в R13 представлял собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероцикла.

95. Соединение формулы (I) по п. 93 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где гетероцикл в R13 представляет собой пиперазинил, который может быть необязательно замещен как для гетероцикла.

96. Соединение формулы (I) по п. 93 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где гетероцикл в R13 представляет собой морфолинил, который может быть необязательно замещен как для гетероцикла.

97. Соединение формулы (I) по п. 93 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где гетероцикл в R13 представляет собой 1,4-диоксанил, который может быть необязательно замещен как для гетероцикла.

98. Соединение формулы (I) по п. 93 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где гетероцикл в R13 представлял собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероцикла.

99. 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 гетероцикл в R13 замещен оксо.

100. 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, при наличии, NR16 представляет собой NH.

101. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-99 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где, при наличии, NR16 представляет собой N(алкил).

102. Соединение формулы (I) по п. 101 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где, при наличии, NR16 представляет собой NCH₃.

103. Соединение формулы (I) по п. 101 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где, при наличии, NR16 представляет собой NCH₂CH₃.

104. Соединение формулы (I) по п. 101 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где, при наличии, NR16 представляет собой NCH₂CH₂OH.

105. 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 R6 представляет собой H.

106. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-104 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R6 представляет собой алкил.

107. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-104 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R6 представляет собой алкокси.

108. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-104 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R6 представляет собой -CF₃.

109. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-104 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их

рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R6 представляет собой -ОН.

110. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-104 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R6 представляет собой -CN.

111. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-104 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R6 представляет собой галоген.

112. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-104 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R6 представляет собой -COOR¹².

113. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-104 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R6 представляет собой -CONR¹⁴R¹⁵.

114. 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.

115. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-113 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 алкил.

116. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-113 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 алкокси.

117. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-113 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 $-\text{CF}_3$.

118. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-113 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 $-\text{OH}$.

119. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-113 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 $-\text{CN}$.

120. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-113 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 галоген.

121. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-113 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 $-\text{COOR}_{12}$.

122. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-113 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 $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$.

123. 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 R8 представляет собой H.

124. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-122 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R8 представляет собой алкил.

125. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-122 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их

рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R8 представляет собой алкокси.

126. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-122 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R8 представляет собой $-\text{CF}_3$.

127. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-122 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R8 представляет собой $-\text{OH}$.

128. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-122 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R8 представляет собой $-\text{CN}$.

129. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-122 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R8 представляет собой галоген.

130. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-122 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R8 представляет собой $-\text{COOR}^{12}$.

131. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-122 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R8 представляет собой $-\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$.

132. 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 H.

133. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-131 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 алкил.

134. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-131 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 алкокси.

135. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-131 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 $-CF_3$.

136. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-131 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 $-OH$.

137. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-131 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 $-CN$.

138. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-131 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.

139. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-131 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 $-COOR_{12}$.

140. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-131 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 $-CONR_{14}R_{15}$.

141. 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 R10 представляет собой H.

142. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-140 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R10 представляет собой алкил.

143. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-140 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R10 представляет собой алкокси.

144. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-140 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R10 представляет собой -CF₃.

145. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-140 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R10 представляет собой -OH.

146. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-140 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R10 представляет собой -CN.

147. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-140 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R10 представляет собой галоген.

148. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-140 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R10 представляет собой -COOR¹².

149. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-140 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, стереоизомер и их

рацемическую и скалематическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R10 представляет собой -CONR14R15.

150. Соединение, выбранное из таблицы 1 или таблицы 2, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или сольват соли.

151. Соединение по любому из предшествующих пунктов.

152. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предшествующих пунктов 1-151.

153. Фармацевтически приемлемый сольват по любому из предшествующих пунктов 1-151.

154. Фармацевтически приемлемый сольват соли по любому из предшествующих пунктов 1-151.

155. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение по п. 151, фармацевтически приемлемую соль по п. 151, фармацевтически приемлемый сольват по п. 153 или фармацевтически приемлемый сольват соли по п. 154; и

(ii) по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

156. Соединение как определено по п. 151, фармацевтически приемлемая соль по п. 152, фармацевтически приемлемый сольват по п. 153, фармацевтически приемлемый сольват соли по п. 154 или фармацевтическая композиция, как определено по п. 155, для применения в медицине.

157. Применение соединения, как определено по п. 151, фармацевтически приемлемой соли по п. 152, фармацевтически приемлемого сольвата по п. 153, фармацевтически приемлемого сольвата соли по п. 154 или фармацевтической композиции, как определено по п. 155, в получении лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора ХПа.

158. Способ лечения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора ХПа, включающий введение нуждающемуся субъекту терапевтически эффективного количества соединения, как определено по п. 151, фармацевтически приемлемой соли по п. 152, фармацевтически приемлемого сольвата по п. 153, фармацевтически приемлемого сольвата соли по п. 154 или фармацевтической композиции, как определено по п. 155.

159. Соединение, как определено по п. 151, фармацевтически приемлемая соль по п. 152, фармацевтически приемлемый сольват по п. 153, фармацевтически приемлемый сольват соли по п. 154 или фармацевтическая композиция, как определено по п. 155, для применения в способе лечения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора ХПа.

160. Применение по п. 157, способ по п. 158 или соединение, фармацевтически

приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения, как определено по п. 159, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора XIIa, представляет собой брадикинин-опосредованный ангионевротический отек.

161. Применение по п. 160, способ по п. 160, или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли, или фармацевтическая композиция для применения, как определено по п. 160, где брадикинин-опосредованный ангионевротический отек представляет собой наследственный ангионевротический отек.

162. Применение по п. 160, способ по п. 160 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения, как определено по п. 160, где брадикинин-опосредованный ангионевротический отек является ненаследственным.

163. Применение по п. 157, способ по п. 158 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли, или фармацевтическая композиция для применения как определено по п. 159, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора XIIa, выбрано из гиперпроницаемости сосудов, инсульта, включая ишемический инсульт и геморрагические случаи; отека сетчатки; диабетической ретинопатии; ДМЭ; окклюзии вен сетчатки; и ВДМ.

164. Применение по п. 157, способ по п. 158 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли, или фармацевтическая композиция для применения, как определено по п. 159, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора XIIa, представляет собой тромботическое заболевание.

165. Применение по п. 164, способ по п. 164 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли, или фармацевтическая композиция для применения, как определено по п. 164, где тромботическое заболевание представляет собой тромбоз; тромбоземболию, вызванную повышенной склонностью медицинских изделий, контактирующих с кровью, к вызыванию свертывания крови; протромботические состояния, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), венозная тромбоземболия (ВТЭ), тромбоз, связанный с раком, осложнения, вызванные механическими и биопротезными клапанами сердца, осложнения, вызванные катетерами, осложнения, вызванные ЕСМО, осложнения, вызванные LVAD, осложнения, вызванные диализом, осложнения, вызванные СРВ, серповидно-клеточной анемией, эндопротезированием суставов, тромбозами, индуцированными tPA, синдромом Педжета-Шреттера и синдромом Бадда-Шари; и атеросклероз.

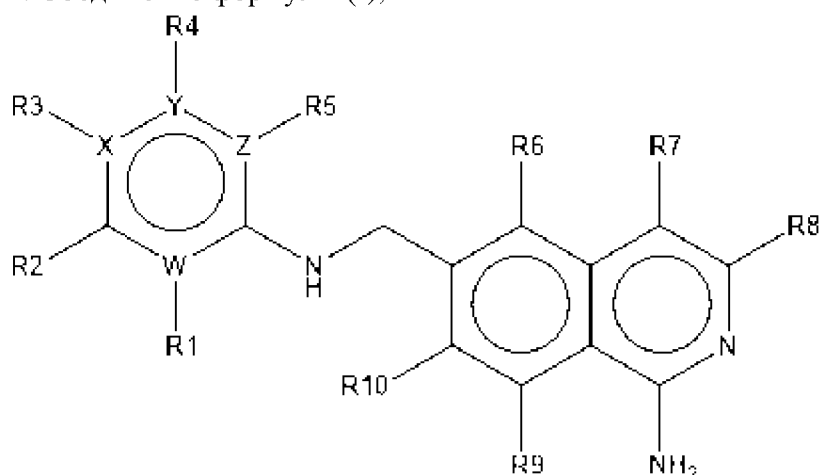
166. Применение по п. 157, способ по п. 158 или соединение, фармацевтически

приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли, или фармацевтическая композиция для применения как определено по п. 159, где, заболевание или состояние в котором участвует активность фактора XIIa выбран из нейровоспаления; нейровоспалительных/нейродегенеративных расстройств, таких как РС (рассеянный склероз); других нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, эпилепсия и мигрень; сепсиса; бактериального сепсиса; воспаления; гиперпроницаемости сосудов; и анафилаксии.

167. Применение по любому из пунктов 157 или 160-166, способ по любому из пунктов 158 или 160-166 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения, как определено по любому из пунктов 159 или 160-166, где соединение нацелено на FXIIa.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



Формула (I)

где:

W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N так что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, выбрано из бензола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина и триазина;

R₁, R₄ и R₅ независимо отсутствуют, или независимо выбраны из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅;

когда X представляет собой C, один из R₂ и R₃ представляет собой -L-V-R₁₃, и второй из R₂ и R₃ выбран из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅; или когда X представляет собой N, R₂ представляет собой -L-V-R₁₃, и R₃ отсутствует;

R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₀ независимо выбраны из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅;

L выбран из связи, алкилена и -C(O)-;

V отсутствует или выбран из O и NR₁₂;

R₁₂ выбран из H и алкила^b;

R₁₃ представляет собой (CH₂)₀₋₃(гетероцикл);

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 4 углеродных атомов (C₁-C₄), или разветвленный насыщенный углеводород из 3 или 4 углеродных атомов (C₃-C₄); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₃)алкокси, -OH, -CN, -NR₁₄R₁₅, -NHCOCH₃, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅;

алкил^b представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 4 углеродных атомов (C₁-C₄), или разветвленный насыщенный углеводород из 3 или 4 углеродных атомов (C₃-C₄); алкил^b может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из -OH, -CN, -NHCOCH₃ и галогена;

алкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 1-4 углеродных атомов (C₁-C₄), или разветвленный двухвалентный насыщенный углеводород, содержащий 3-4 углеродных атомов (C₃-C₄);

алкокси представляет собой линейный О-соединенный углеводород из 1-3 углеродных атомов (C_1-C_3) или разветвленный О-соединенный углеводород из 3-4 углеродных атомов (C_3-C_4); алкокси может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из -ОН, -CN, -CF₃, -N(R₁₂)₂ и фтора;

галоген представляет собой F, Cl, Br или I;

гетероциклил представляет собой 4-, 5- или 6-членное углеродсодержащее неароматическое кольцо, содержащее один или два кольцевых члена, которые выбраны из N, NR₁₆ и O; гетероциклил может быть необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, оксо, -CF₃, -ОН, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅;

R₁₄ и R₁₅ независимо выбраны из H и алкила^b;

R₁₆ выбран из H и алкила;

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, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, 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, выбрано из бензола, пиридина и пиридазина.

3. Соединение формулы (I) по п. 1 или п. 2 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, 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, выбрано из бензола.

4. Соединение формулы (I) по п. 1 или п. 2 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, 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, выбрано из пиридина.

5. Соединение формулы (I) по п. 1 или п. 2 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, 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, выбрано из пиразина.

6. Соединение формулы (I) по п. 3 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где R₁, R₄ и R₅ представляют собой H.

7. Соединение формулы (I) по п. 4 или его таутомер, изомер, стереоизомер

(включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где один из R1, R4 и R5 отсутствует, и другие два представляют собой H.

8. Соединение формулы (I) по п. 5 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где два из R1, R4 и R5 отсутствуют, и другой один представляет собой H.

9. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где X представляет собой C.

10. Соединение формулы (I) по п. 9 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где R2 выбран из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅, и R3 представляет собой -L-V-R₁₃.

11. Соединение формулы (I) по п. 9 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где R3 выбран из H, алкила, алкокси, -CF₃, -OH, -CN, галогена, -COOR₁₂ и -CONR₁₄R₁₅, и R2 представляет собой -L-V-R₁₃.

12. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где L представляет собой связь.

13. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-11 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где L представляет собой метилен.

14. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где V представляет собой O.

15. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где R₁₃ представляет собой гетероцикл.

16. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-14 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, фармацевтически

приемлемая соль и/или сольват, где R13 представляет собой -CH₂-гетероцикл.

17. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где гетероцикл в R13 представлял собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен как для гетероцикла.

18. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где, при наличии, NR16 представляет собой NCH₃.

19. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую или скалемическую смесь), дейтерированный изотоп, фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где все R6, R7, R8, R9 и R10 представляют собой H.

20. Соединение, выбранное из таблицы 1 или таблицы 2, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или сольват соли.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая: соединение или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват по любому из пунктов 1-2, и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, по любому из пунктов 1-20, или фармацевтическая композиция по п. 21 для применения в медицине.

23. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по любому из пунктов 1-20 или фармацевтической композиции по п. 21 в получении лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора ХПа.

24. Способ лечения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора ХПа, включающий введение нуждающемуся субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по любому из пунктов 1-20 или фармацевтической композиции по п. 21.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пунктов 1-20 или фармацевтическая композиция по п. 21 для применения в способе лечения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора ХПа.

26. Применение по п. 23, способ по п. 24 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват или фармацевтическая композиция для применения по п. 25, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора ХПа, представляет собой брадикинин-опосредованный ангионевротический отек.

27. Применение по п. 26, способ по п. 26 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п.

26, где брадикинин-опосредованный ангионевротический отек представляет собой наследственный ангионевротический отек.

28. Применение по п. 26, способ по п. 26 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п. 26, где брадикинин-опосредованный ангионевротический отек является ненаследственным.

29. Применение по п. 23, способ по п. 24 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п. 25, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора ХIIа, выбрано из гиперпроницаемости сосудов; инсульта, включая ишемические и геморрагические случаи; отека сетчатки; диабетической ретинопатии; ДМЭ; окклюзии вен сетчатки; и ВДМ.

30. Применение по п. 23, способ по п. 24 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п. 25, где, заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора ХIIа, представляет собой тромботическое заболевание.

31. Применение по п. 30, способ по п. 30 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п. 30, где тромботическое заболевание тромбоз; тромбоэмболию, вызванную повышенной склонностью медицинских изделий, контактирующих с кровью, к вызыванию свертывания крови; протромботические состояния, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), венозная тромбоэмболия (ВТЭ), тромбоз, связанный с раком, осложнения, вызванные механическими и биопротезными клапанами сердца, осложнения, вызванные катетерами, осложнения, вызванные ЕСМО, осложнения, вызванные LVAD, осложнения, вызванные диализом, осложнения, вызванные СРВ, серповидно-клеточной анемией, эндопротезированием суставов, тромбозами, индуцированными tPA, синдромом Педжета-Шреттера и синдромом Бадда-Шари; и атеросклероз.

32. Применение по п. 23, способ по п. 24 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п. 25, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора ХIIа, выбрано нейровоспаления; нейровоспалительных/нейродегенеративных расстройств, таких как РС (рассеянный склероз); других нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, эпилепсия и мигрень; сепсиса; бактериального сепсиса; воспаления; гиперпроницаемости сосудов; и анафилаксии.

33. Применение по любому из пунктов 23 или 26-32, способ по любому из пунктов 24 или 26-32, или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 25 или 26-32, где соединение нацелено на FXIIa.