

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290500 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.18(22) Дата подачи заявки
2019.08.21

(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 213/81 (2006.01)
C07D 217/22 (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ

(86) PCT/GB2019/052356

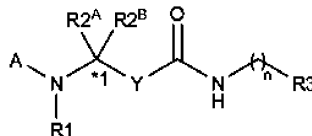
(87) WO 2021/032933 2021.02.25

(71) Заявитель:
КАЛВИСТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Дэйви Ребекка Луиз, Эдвардс Ханнах
Джой, Эванс Дэвид Майкл, Ходгсон
Саймон Тинби, Марш Салли Луиз,
Маццакани Алессандро, Рукер Дэвид
Филип, Стокс Майкл Джон, Кридлэнд
Эндрю Питер, Гансиа Эмануэла,
Хэмблин Жюли Николь, Хинчлифф
Пол Стюарт, Леванто Стефано,
Панчал Теренс Аарон, Миллер Иэн
Роберт (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 A, Y, n, R1, R2^A, R2^B, R3 и *1 представляют собой, как определено в изобретении.

A1

202290500

202290500

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 570952EA/019

ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ

Настоящее изобретение относится к ингибиторам ферментов, которые представляют собой ингибиторы фактора XIIa (FXIIa), и 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 и 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 и Anticoagulant Drugs” Р. М. Fischer, J. Med. Chem., 2018, 61(9), 3799-3822; “Assessment of the protein interaction between coagulation factor XII и corn tryфунт/кв. дюйм inhibitor by molecular docking ubiochemical 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 PKa, 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. ("Aминотриазол immunomodulators for treating autoimmune diseases" WO2017/123518) и Ponda et al. ("Aминацилиндозол immunomodulators for treatment of autoimmune diseases" WO2017/205296 и "Пиранопиразол и пиразолопиридин 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).

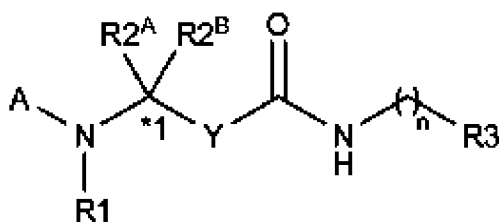
Однако, остается потребность в разработке новых ингибиторов FXIIa, которые будут пригодны в лечения широкого спектра заболеваний, в частности ангионевротического отека; НАО, включая: (i) НАО типа 1, (ii) НАО типа 2, и (iii) нормального НАО с ингибитором C1 (нормальный НАО C1-инг); ВК-АЕпН, в том числе 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 амидных соединений, которые представляют собой ингибиторы фактора XIIa (FXIIa). Данные соединения настоящего изобретения являются потенциально пригодными в лечении заболеваний или состояний, в которых участвует фактор XIIa. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям ингибиторов, к применению композиций в качестве терапевтических агентов и к способам лечения, применяя данные композиции.

В первом аспекте, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):



Формула (I)

где

*1 обозначает хиральный центр

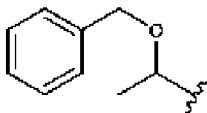
$n=0, 1$ или 2 ;

A выбран из H, $-(C=O)R_4$, $-SO_2R_6$ и $-(CH_2)-R_{13}$;

Y представляет собой или связь или $-[CHR_5]-$;

R1 представляет собой H или алкил^b;

R2^A выбран из H, алкила, $(CH_2)_{0-3}$ арила, $(CH_2)_{0-3}$ гетероарила, $(CH_2)_{0-3}$ циклоалкила,

$(CH_2)_{0-3}$ [бензотиофена], $(CH_2)_{0-3}$ -[индола] и ; или

когда Y представляет собой связь, R1 и R2^A, вместе с атомом азота, с которым соединен R1 и атомом углерода, с которым соединен R2A, могут быть соединены алкиленом, образуя 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, необязательно где 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл может быть замещен арилом, или где два соседних атома углерода в 4-, 5- или 6-членном насыщенном гетероцикле могут быть соединены, образуя 6-членное ароматическое кольцо, или где два соседних атома

углерода в 4-, 5- или 6-членном насыщенном гетероцикле могут быть соединены, образуя 3-, 4- или 5-членное насыщенное углеводородное кольцо которое может быть необязательно моно- или дизамещенным алкилом^b;

когда Y представляет собой $-\text{CHR}^5-$, R⁵ представляет собой H; или,

когда Y представляет собой $-\text{CHR}^5-$, вместе с атомами углерода, с которыми соединен каждый из R⁵ и R^{2A}, R⁵ и R^{2A} могут быть соединены алкиленом, образуя 4-, 5-, 6-членное насыщенное кольцо; или,

когда Y представляет собой $-\text{CHR}^5-$, вместе с атомом азота, с которым соединен R¹, атомом углерода, с которым соединен R⁵, и атомом углерода, с которым соединены оба R^{2A} и R^{2B}, R⁵ и R¹ могут быть соединены алкиленом, образуя насыщенный 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно где один атом в насыщенном 4-, 5- или 6-членном гетероцикле может быть соединен алкиленом для соединения с R^{2A};

R^{2B} представляет собой H или алкил^b; или,

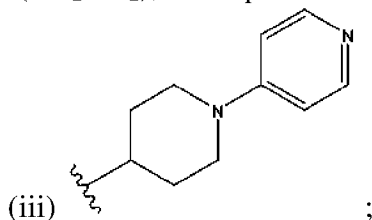
R^{2A} и R^{2B}, вместе с углеродом, с которым соединены оба R^{2A} и R^{2B}, могут быть соединены алкиленом или гетероалкиленом, образуя 3-, 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно где 3-, 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо содержит один или два кольцевых члена, которые выбраны из N и O;

R³ представляет собой:

(i) конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из S и N, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим и, необязательно, бициклическое кольцо содержит один дополнительный гетероатом, независимо выбранный из N, O и S; необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо; или

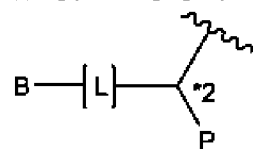
(ii) фенил, пиридил или тиофенил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂ галогена, CN, CF₃, C(=NH)NH₂ и гетероарила^b;

где когда n=1, и R³ представляет собой фенил, замещенный, по меньшей мере, одним $-(\text{CH}_2\text{NH}_2)$, R^{2A} представляет собой алкил и R^{2B} представляет собой H; или



R⁴ представляет собой один из:

(i) группа формулы (II),



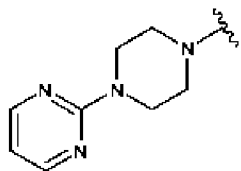
Формула (II)

где $-[L]-$ представляет собой связь, $-[(CH_2)_{1-4}]$ -, $-[(CH_2)-O-(CH_2)]$ - или $-[O-(CH_2)]$ -; и Р представляет собой алкокси, ОН или $NR^{11}R^{12}$;

где *2 обозначает хиральный центр, и

где когда $-[L]-$ представляет собой связь, В представляет собой C_{1-4} линейный или разветвленный углеводород, и

где когда $-[L]-$ представляет собой $-[(CH_2)_{1-4}]$ -, $-[(CH_2)-O-(CH_2)]$ -, или $-[O-(CH_2)]$ -, В представляет собой ОН, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил или



; или,

(ii) $-(CH_2)_m$ -[конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо], где, по меньшей мере, один кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из О, N или S, и необязательно, 1, 2 или 3 дополнительных кольцевых атома можно выбрать из N или NH; где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила^b; где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть соединено с $-(CH_2)_m$ - через 6- или 5-членное кольцо; или,

(iii) метил, $-C(CH_3)_2(OH)$, $-C(CH_3)_2(NHMe)$, $-(CH_2)_m$ -(арил), $-(CH_2)_m$ -(циклоалкил), $-(CH_2)_m$ -(гетероарил), $-(CH_2)_m$ -(гетероцикл), $-(CH_2)$ -(алкил), $-(CH_2)(галоген)_2$, $-(CH_2)_m$ -(NR^8R^9), $(CH_2)_m$ -($NR^{10}R^7$), $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_k$ -(арил), $-(CH_2)_m-(SO_2)-(CH_2)_k$ -(арил), $-(CH_2)_m$ -(алкокси), $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_k$ -(гетероарил), или $-(CH_2)_m$ -[пиридон, который может быть необязательно замещен алкилом^b или CF_3];

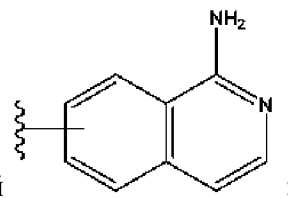
где $k=0, 1, 2$ или 3 ;

где $m=0, 1, 2$ или 3 ;

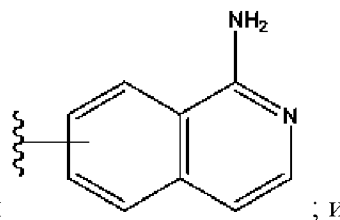
где:

когда Y представляет собой $-[CHR^5]-$ и R^5 представляет собой H, R^{2A} представляет собой CH_2 -арил или H; и

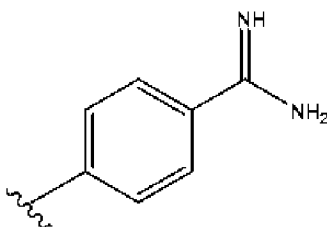
когда Y представляет собой $-[CHR^5]-$, R^3 представляет собой



когда A представляет собой H, R^3 представляет собой



; и



когда R3 представляет собой $\text{R}2^A$ не является H;

где:

R6 представляет собой алкил или $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -(арил);

R7 независимо выбран из H, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, метила, этила, пропила, изопропила и циклоалкила;

R8 и R9 независимо выбраны из H, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, алкила^b, гетероарила^b и циклоалкила; или R8 и R9, вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR10, S и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила^b, алкокси, OH, галогена, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ и CF_3 ; или R8 и R9, вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют содержащее углерод 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое конденсировано с арилом^b или гетероарилом^b;

R10 независимо выбран из H, $-\text{SO}_2\text{R6}$, алкила^b, $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ арила^b, $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ гетероарила^b, циклоалкила, $-(\text{C}=\text{O})$ -(арила) и $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ гетероциклила^b; или R10 представляет собой содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR7, S, SO, SO_2 и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила^b, алкокси, OH, галогена, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ и CF_3 ;

R11 и R12 независимо выбраны из H, алкила^b, $-\text{SO}_2\text{R6}$, циклоалкила, $-(\text{C}=\text{O})\text{O}$ -(алкила^b), $-(\text{C}=\text{O})$ -фенила, $-\text{CH}_2$ -фенила и $\text{CH}_2\text{-COOH}$; или R11 и R12 вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и NR10, где с гетероциклическое кольцо может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из алкила^b, OH, галогена и CF_3 ;

R13 выбран из гетероарила, циклоалкила, гетероциклила и арила^b;

где:

алкокси представляет собой линейный O-присоединенный углеводород из 1-6 атомов углерода ($\text{C}_1\text{-C}_6$) или разветвленный O-присоединенный углеводород из 3-6 атомов углерода ($\text{C}_3\text{-C}_6$); алкокси может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, CF_3 , $-\text{N}(\text{R}7)_2$ и фтора;

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 6 атомов углерода ($\text{C}_1\text{-C}_6$), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-6

атомов углерода (C_3-C_6); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6)алкокси, OH, NR8R9, $-NHCOCH_3$, $-CO$ (гетероциклила^b), COOR8, CONR8R9, CN, CF_3 , галогена, оксо и гетероциклила^b;

алкил^b представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 6 атомов углерода (C_1-C_6), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-6 атомов углерода (C_3-C_6); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6)алкокси, OH, $-N(R7)_2$, $-NHCOCH_3$, CF_3 , галогена, оксо и циклопропана;

алкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 1-5 атомов углерода (C_1-C_5); алкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C_1-C_6)алкокси, OH, CN, CF_3 и галогена;

арил представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, $-SO_2CH_3$, галогена, $-SO_2NR8R9$, CN, $-(CH_2)_{0-3}$ -О-гетероарила^b, арила^b, -О-арила^b, $-(CH_2)_{0-3}$ -гетероциклила^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -арила^b, $(CH_2)_{0-3}$ гетероарила^b, COOR8, $-CONR8R9$, $-(CH_2)_{0-3}-NR8R9$, OCF_3 и CF_3 ; или два соседних атома углерода в ариле могут быть необязательно соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена, которое может быть необязательно замещено OH; или необязательно где два соседних атома углерода в ариле соединены, образуя 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, которые выбраны из N, NR10, S и O;

арил^b представляет собой фенил, бифенил или нафтил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, алкокси, OH, $-SO_2CH_3$, $N(R7)_2$, галогена, CN, и CF_3 ; или два соседних атома углерода в ариле могут быть необязательно соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена;

циклоалкил представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо из 3-6 атомов углерода (C_3-C_6); циклоалкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, OH, CN, CF_3 и галогена; необязательно где два соседних кольцевых атома в циклоалкиле соединены, образуя 5- или 6-членное насыщенное углеводородное кольцо;

галоген представляет собой F, Cl, Br или I;

гетероалкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-5 атомов углерода (C_2-C_5), где 1 или 2 из 2-5 атомов углерода заменены на NR10, S или O; гетероалкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C_1-C_6)алкокси, OH, CN, CF_3 и галогена;

гетероарил представляет собой 5- или 6-членное содержащее углерод

ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR10, S, и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, гетероарила^b, фенила, циклоалкила, OH, OCF₃, галогена, гетероциклила^b, CN и CF₃;

гетероарил^b представляет собой 5- или 6-членное содержащее углерод ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR10, S и O; гетероарил^b может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, алкокси, OH, OCF₃, COOCH₃, COOCH₂CH₃, COO-(CH₂)₂-CH₃, COO-(iPr), галоген, CN и CF₃;

гетероциклил представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один, два, три или четыре кольцевых члена, которые выбраны из N, NR10, S, SO, SO₂ и O; гетероциклил может быть необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила^b, OH, OCF₃, галогена, оксо, CN, NR8R9, -O(арил^b), -O(гетероарила^b) и CF₃; или необязательно где два кольцевых атома в гетероциклиле соединены с алкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена; или необязательно где два кольцевых атома в гетероциклиле соединены с гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена; или необязательно где два соседних кольцевых атома в гетероциклиле соединены, образуя 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое может необязательно содержать 1 или 2 гетероатома, которые выбраны из N, NR10, S и O;

гетероциклил^b представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR7, S, SO, SO₂ и O; гетероциклил^b может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, оксо, CN и CF₃;

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

Настоящее изобретение также относится к прилагаемым пронумерованным вариантам осуществления.

Соединения настоящего изобретения разработаны в качестве ингибиторов FXIIa. Как указано выше, FXIIa содержит уникальный и специфический сайт связывания, и возникает потребность в низкомолекулярных ингибиторах FXIIa.

Настоящее изобретение также обеспечивает пролекарство соединения формулы (I), как определяют в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

Настоящее изобретение также обеспечивает N-оксид соединения формулы (I), как определяют 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 заместителей. Когда любой из данных заместителей определяют более конкретно в настоящем изобретении, также применимы заместители/необязательные заместители данных групп, если не указано иначе. Например, R_2^A может представлять собой $-(CH_2)_{0-3}$ (арил), который более конкретно может представлять собой фенил. В данном случае, фенил 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 *X указывает на хиральный центр, т.е., на случай, когда стереохимия фиксируется либо в (R)-, либо (S)-конфигурации относительно атома, на который указывает.

Как указано выше, гетероалкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-5 атомов углерода (C_2-C_5), где 1 или 2 из 2-5 атомов углерода заменены на NR₁₀, S или O; где гетероалкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C_1-C_6)алкокси, OH, CN, CF₃ и галогена. Ясно, что, например, $-CH_2O-$ представляет собой “гетероалкилен”, содержащий 2 атомов углерода, где один из 2 атомов углерода заменен на O.

Термин “О-соединенный”, такой как в “О-соединенный углеводород”, обозначает, что углеводород соединен с остатком молекулы через атом кислорода.

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

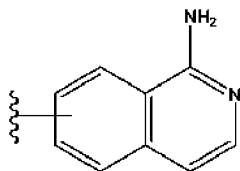
Ясно, что когда любая переменная (например, алкил) встречается более одного раза, ее определение в каждом случае не зависит от любого другого случая.

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

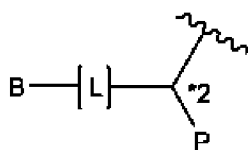
Как ясно из определений выше и во избежание любых сомнений ясно, что “B”, “R” и “Y” определяют описанные группы, как определено выше, и не включают бор, фосфат и

иттрий, соответственно.

Ясно, что линии, проведенные в любые кольцевые системы от заместителей, означают, что указанная связь может быть присоединена к любому из замещаемых кольцевых атомов. Например, следующая структура указывает, что место присоединения может быть от любого из замещаемых кольцевых атомов в кольцевой системе:

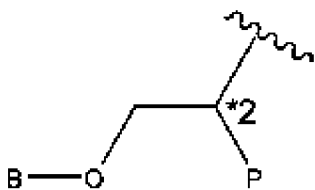


Ясно, что соединяющие фрагменты (такие как $-[L]-$) следует читать слева направо, как указано в их определении. Например, когда R_4 представляет собой группу формулы (II):



Формула (II);

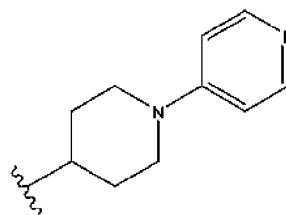
и $-[L]-$ представляет собой $-[O-(CH_2)]-$, то формулу (II) следует читать только как:



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

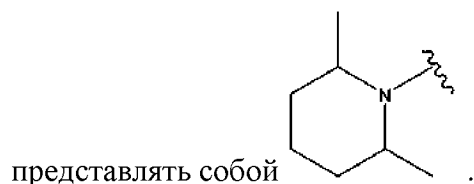
Как применяют в настоящем изобретении, термин “наследственный ангионевротический отек” означает любой брадикинин-опосредованный ангионевротический отек, вызванный наследственной генетической дисфункцией, дефектом или мутацией. Как результат, термин «НАО» включает, в меньшей степени, НАО типа 1, НАО типа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

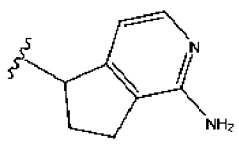
Как указано выше, n может быть равен 0.



Когда n равен 0, R_3 может представлять собой , Y может

представлять собой связь, $R2^A$ может представлять собой арил, А может представлять собой $-(C=O)R4$, и $R4$ может представлять собой $(CH_2)-(NR8R9)$. Конкретно $R2^A$ может представлять собой фенил, замещенный, по меньшей мере, одним галогеном, в частности фтором, в частности двумя фторными заместителями. Конкретно, $NR8R9$ может

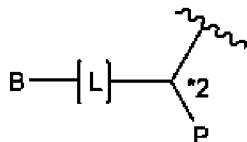


Альтернативно, когда n равен 0, $R3$ может представлять собой  , Y может представлять собой связь, $R2^A$ может представлять собой алкил, предпочтительно метил, А может представлять собой $-(C=O)R4$, и $R4$ может представлять собой группу формулы (II). В частности, В может представлять собой фенил, Р может представлять собой NH_2 , и $-[L]-$ может представлять собой $-(CH_2)_2-$.

Как указано выше, n может также быть равен 1. Предпочтительно, n равен 1.

Когда n равен 1, А можно выбрать из Н, $-(C=O)R4$, $-SO_2R6$ и $-(CH_2)-R13$. Предпочтительно, А выбран из $-(C=O)R4$ и $-SO_2R6$. Более предпочтительно, А представляет собой $-(C=O)R4$.

Когда А представляет собой $-(C=O)R4$, $R4$ может представлять собой один из: группа формулы (II),



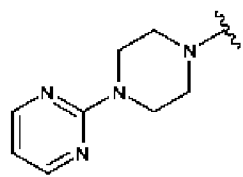
Формула (II)

где $-[L]-$ может представлять собой связь, $-[(CH_2)_{1-4}]$ -, $-[(CH_2)-O-(CH_2)]$ - или $-[O-(CH_2)]$ -; и Р может представлять собой алкокси, ОН или $NR11R12$;

где *2 обозначает хиральный центр

где когда $-[L]-$ представляет собой связь, В представляет собой C_{1-4} линейный или разветвленный углеводород, и

где когда $-[L]-$ представляет собой $-[(CH_2)_{1-4}]$ -, $-[(CH_2)-O-(CH_2)]$ - или $-[O-(CH_2)]$ -, В представляет собой ОН, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил или



; или

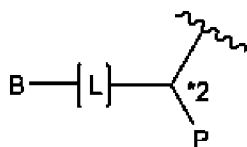
(ii) $-(CH_2)_m$ -[конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое

кольцо], где, по меньшей мере, один кольцевой атом может представлять собой гетероатом, выбранный из O, N или S, и необязательно, 1, 2 или 3 дополнительных кольцевых атома можно выбрать из N или NH; где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила^b; где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть соединено с $-(CH_2)_m-$ через 6- или 5-членное кольцо; или,

(iii) метил, $-C(CH_3)_2(OH)$, $-C(CH_3)_2(NHMe)$, $-(CH_2)_m-(арил)$, $-(CH_2)_m-(циклоалкил)$, $-(CH_2)_m-(гетероарил)$, $-(CH_2)_m-(гетероцикл)$, $-(CH_2)-(алкил)$, $-(CH(галоген)_2)$, $-(CH_2)_m-(NR_8R_9)$, $(CH_2)_m-(NR_{10}R_7)$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_k-(арил)$, $-(CH_2)_m-(SO_2)-(CH_2)_k-(арил)$, $-(CH_2)_m-(алкокси)$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_k-(гетероарил)$ или $-(CH_2)_m$ -[пиридон, который может быть необязательно замещен алкилом^b или CF_3];

где k может быть равен 0, 1, 2, или 3; и где m может быть равен 0, 1, 2 или 3.

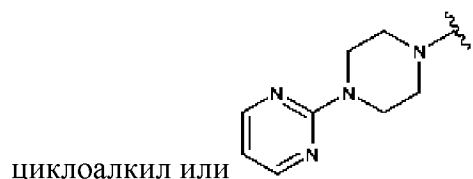
Как указано выше, R₄ может представлять собой группу формулы (II),



Формула (II).

P может представлять собой алкокси, OH или NR₁₁R₁₂. Предпочтительно, P представляет собой NR₁₁R₁₂.

$-[L]-$ может представлять собой связь, $-[(CH_2)_{1-4}]$ -, $-[(CH_2)-O-(CH_2)]$ -, или $-[O-(CH_2)]$ -. Когда $-[L]-$ представляет собой связь, V представляет собой C₁₋₄ линейный или разветвленный chain углеводород. Когда $-[L]-$ представляет собой $-[(CH_2)_{1-4}]$ -, $-[(CH_2)-O-(CH_2)]$ -, или $-[O-(CH_2)]$ -, V представляет собой OH, арил, гетероарил, гетероцикл,

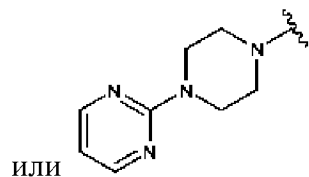


Как указано выше P может представлять собой NR₁₁R₁₂. R₁₁ и R₁₂ представляют собой, как определено выше. В частности, когда P представляет собой NR₁₁R₁₂, R₁₁ и R₁₂ могут быть независимо выбраны из H, алкила и циклоалкила, или R₁₁ и R₁₂ вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют содержащее углерод 5-членное гетероциклическое кольцо. Более конкретно NR₁₁R₁₂ может представлять собой NHR₁₁, когда R₁₁ выбран из H, алкила и циклоалкила. Альтернативно, NR₁₁R₁₂ выбран из NH₂, NH(iPr) и NH(циклогексила). Альтернативно NR₁₁R₁₂ представляет собой N-соединенный пирролидинил.

Как указано выше, когда $-[L]-$ представляет собой связь, V представляет собой C₁₋₄ линейный или разветвленный углеводород.

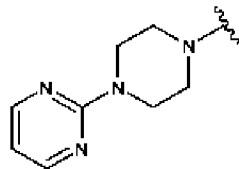
Как указано выше, когда $-[L]-$ представляет собой $-[(CH_2)_{1-4}]$ -, $-[(CH_2)-O-(CH_2)]$ -,

или $-\text{O}-(\text{CH}_2)-$, В представляет собой ОН, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил



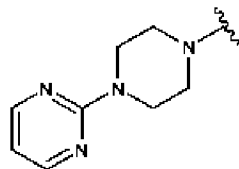
. Конкретно $-\text{L}-$ может представлять собой $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, или $-(\text{CH}_2)_4-$. Более конкретно, $-\text{L}-$ может представлять собой $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, или $-(\text{CH}_2)_4-$. Предпочтительно, $-\text{L}-$ выбран из $-(\text{CH}_2)_2-$ и $-(\text{CH}_2)_4-$.

Когда $-\text{L}-$ представляет собой $-(\text{CH}_2)_2-$, В может представлять собой ОН, арил,



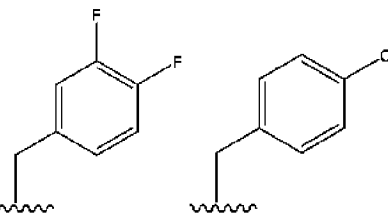
гетероарил, гетероцикл, циклоалкил или . Конкретно, когда $-\text{L}-$ представляет собой $-(\text{CH}_2)_2-$, В может представлять собой арил. Более конкретно, когда $-\text{L}-$ представляет собой $-(\text{CH}_2)_2-$, В может представлять собой фенил.

Когда $-\text{L}-$ представляет собой $-(\text{CH}_2)_4-$, В может представлять собой ОН, арил,



гетероарил, гетероцикл, циклоалкил или . Конкретно, когда $-\text{L}-$ представляет собой $-(\text{CH}_2)_4-$, В может представлять собой гетероцикл. Более конкретно, когда $-\text{L}-$ представляет собой $-(\text{CH}_2)_4-$, В может представлять собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен, как определено для гетероцикла, и предпочтительно В представляет собой незамещенный N-соединенный пиперидинил.

Когда R_4 представляет собой группу формулы (II), как показано выше, Y может представлять собой связь или $-\text{CHR}_5-$. Предпочтительно, Y представляет собой связь. R_2^A может представлять собой группу, как определено выше. В частности, R_2^A может представлять собой алкил, $(\text{CH}_2)_{0,3}$ арил, $(\text{CH}_2)_{0,3}$ [бензотиофен] или $(\text{CH}_2)_{0,3}$ [индол]. Более конкретно, R_2^A можно выбрать из метила, $-(\text{CH}_2)$ -фенила, $-(\text{CH}_2)$ -нафтила,



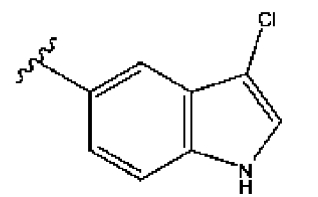
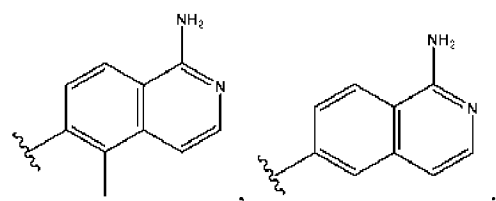
(CH_2) [бензотиофена], (CH_2) -[индола] и . Альтернативно, когда Y представляет собой связь, R_1 и R_2^A , вместе с атомом азота, с которым соединен R_1 , и атомом углерода, с которым соединен R_2^A , могут быть соединены алкиленом, образуя 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, предпочтительно 4- или 5-членный

гетероцикл, и предпочтительно 4-членный гетероцикл.

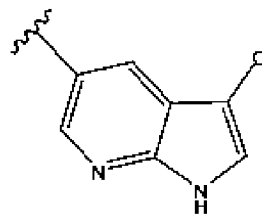
Кроме того, R3 может представлять собой, как определено выше. В частности, когда R4 представляет собой группу формулы (II) как выше, Y представляет собой связь, и R2^A определяют как выше, R3 может представлять собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из S и N, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим и, необязательно, бициклическое кольцо содержит один дополнительный гетероатом, независимо выбранный из N, O и S; необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN и CF₃.

В частности, R3 может представлять собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один атом N, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN, и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо. В частности, заместители в бициклическом кольце, содержащем один атом N, могут представлять собой алкил, предпочтительно метил; галоген, предпочтительно Cl; и NH₂. Предпочтительные R3

группы, содержащие один атом N, представляют собой:

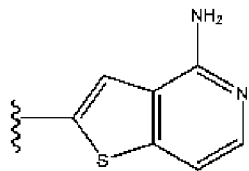


Альтернативно, R3 может представлять собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее два атома N, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо. В частности, заместители в бициклическом кольце, содержащем два атома N, могут представлять собой алкил, предпочтительно метил; галоген, предпочтительно Cl; и NH₂. Предпочтительная R3

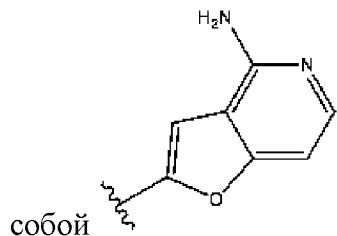


группа, содержащая два атома N, представляет собой

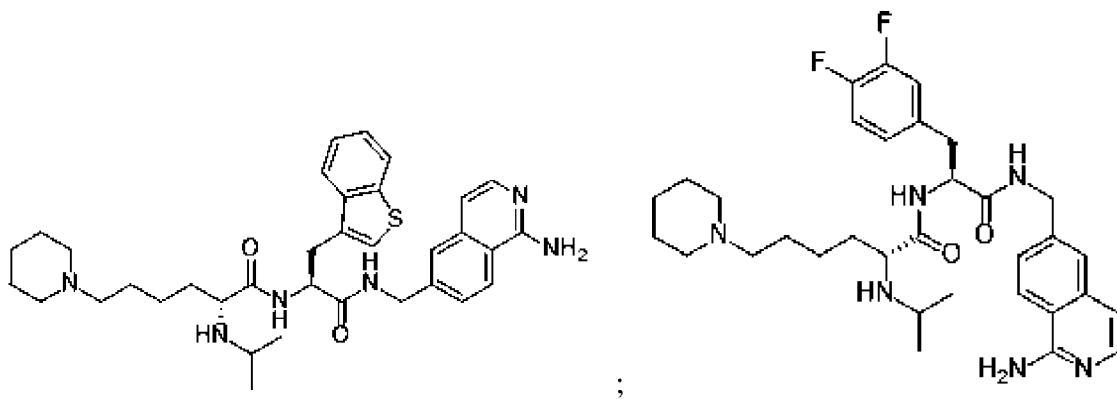
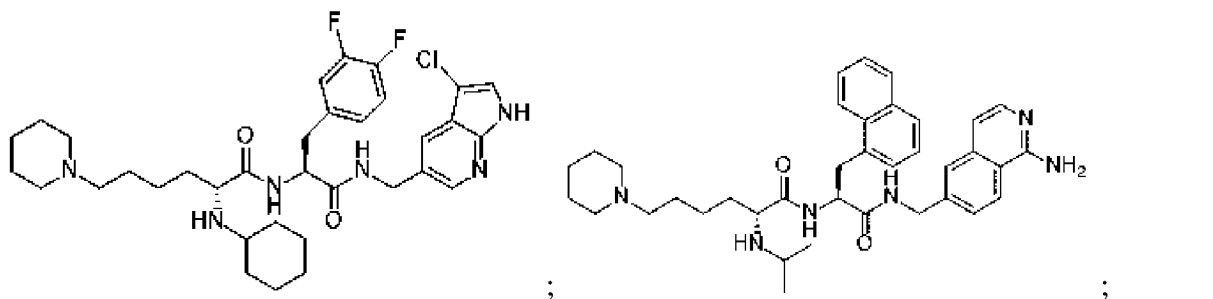
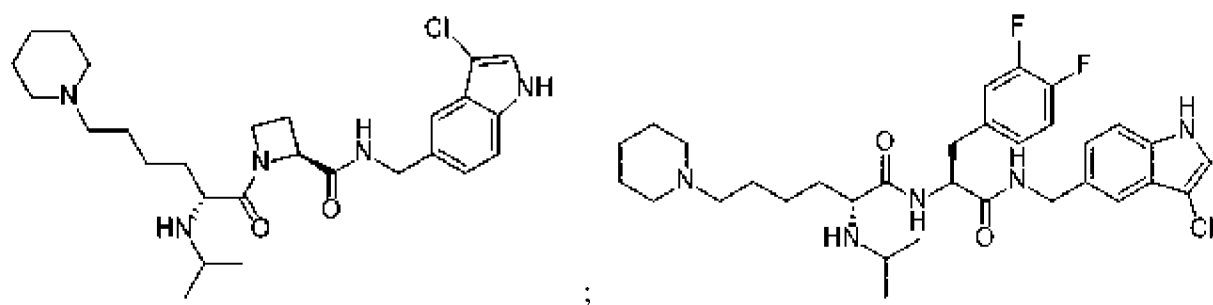
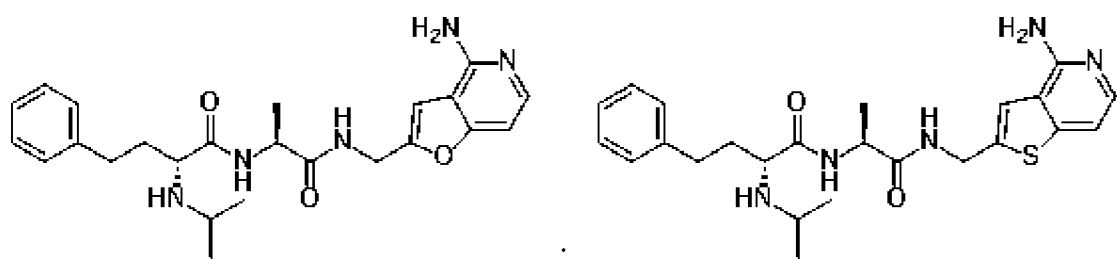
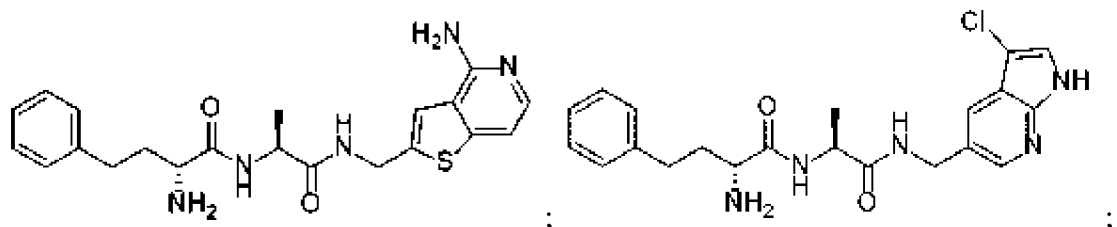
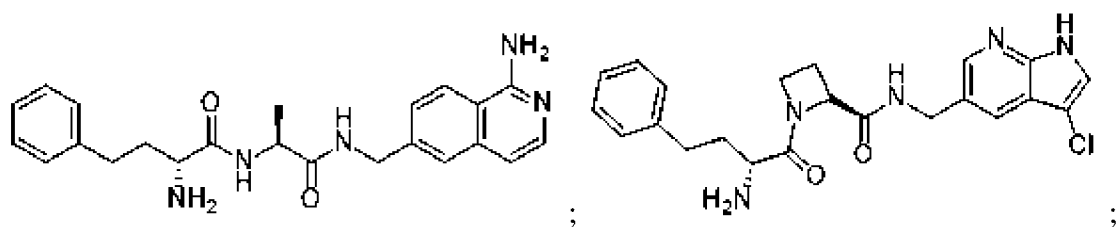
Альтернативно, R3 может представлять собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один атом N и один атом S, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо. В частности, заместители в бициклическом кольце, содержащем один атом N и один атом S, могут представлять собой алкил, предпочтительно метил; галоген, предпочтительно Cl; и NH₂. Предпочтительная R3 группа, содержащая один атом N и один атом S, представляет собой

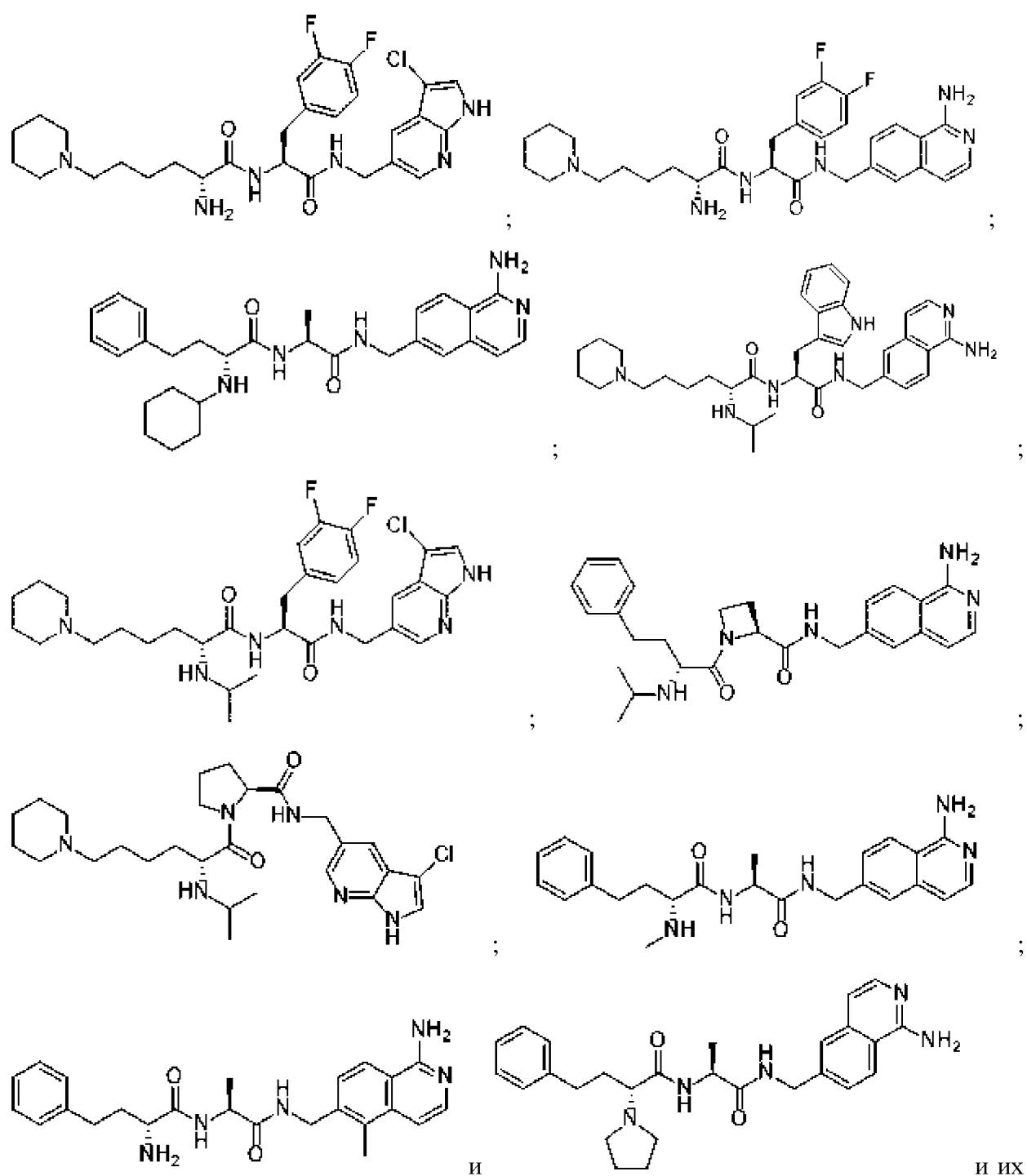


Альтернативно, R3 может представлять собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один атом N и один атом O, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо. В частности, заместители в бициклическом кольце, содержащем один атом N и один атом O, могут представлять собой алкил, предпочтительно метил; галоген, предпочтительно Cl; и NH₂. Предпочтительная R3 группа, содержащая один атом N и один атом O, представляет



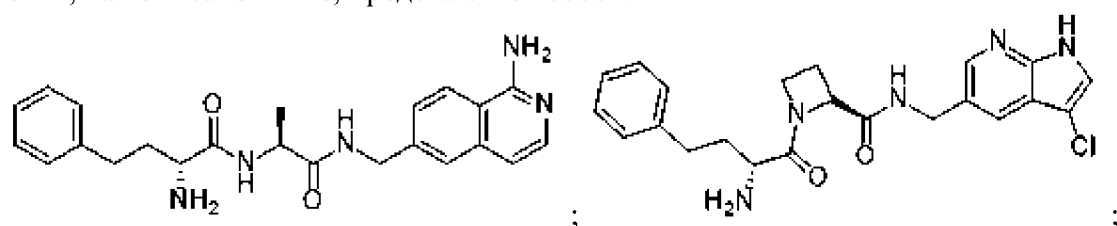
В частности, предпочтительная группа соединений формулы (I) когда R4 представляет собой группу формулы (II), как описано выше, и с оставшейся частью соединения, как описано выше, представляет собой:

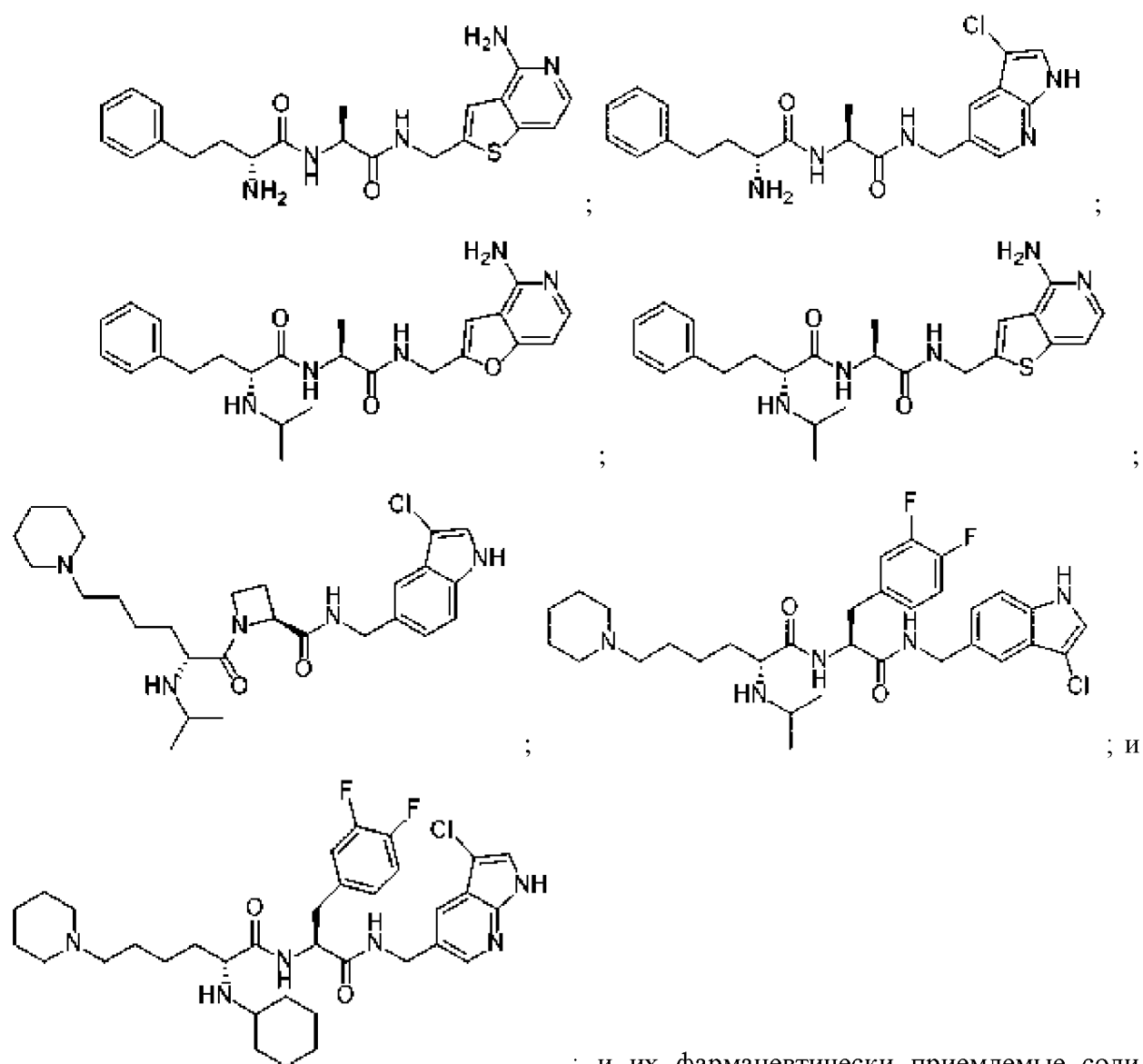




фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

В частности, даже более предпочтительная группа соединений формулы (I) когда R₄ представляет собой группу формулы (II), как описано выше, и с оставшейся частью соединения, как описано выше, представляют собой:



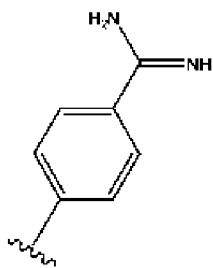


и/или сольваты.

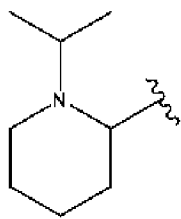
Альтернативно, как указано выше, R4 может представлять собой $-(CH_2)_m-$ (гетероцикл). m может быть равен 0, 1, 2 или 3. Более конкретно, m может быть равен 0.

Когда m равен 0, R4 может представлять собой гетероцикл. В частности, когда m равен 0, R4 может представлять собой 5- или 6-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один или два кольцевых члена, выбранные из N и O, которое может быть замещено, как определено для гетероцикла выше. Конкретно, когда m равен 0, R4 может представлять собой 5-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один кольцевой член N, такое как пирролидинил. Когда m равен 0, и R4 представляет собой 5-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один кольцевой член N как выше, Y может представлять собой связь, и R2^A может представлять собой $-(CH_2)_{0-3}$ -арил, более конкретно $-(CH_2)$ -арил, и более конкретно $-(CH_2)$ -нафтил. В настоящем изобретении, R3 может представлять собой фенил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из

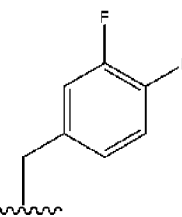
алкила^b, алкокси, OH, NH₂ галогена, CN, CF₃, C(=NH)NH₂ и гетероарила^b. Более конкретно, R₃ может представлять собой фенил, необязательно замещенный C(=NH)NH₂,



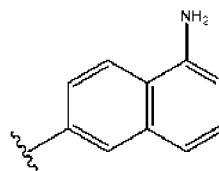
например, . Альтернативно, когда m равен 0, R₄ может представлять собой 6-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один кольцевой член N, такое как пиперидинил, необязательно замещенный алкилом, таким как



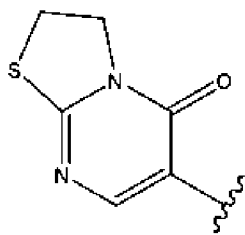
изопропил, например, . Когда m равен 0, и R₄ представляет собой 6-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один кольцевой член N как выше, Y может представлять собой связь, и R^{2A} может представлять собой -(CH₂)₀₋₃арил,



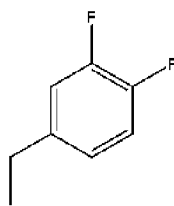
более конкретно -(CH₂)-арил, и более конкретно . В настоящем изобретении, R₃ может представлять собой конденсированное 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один атом N, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, необязательно где конденсированное 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2, или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN и CF₃. В частности в настоящем изобретении, R₃ может представлять собой незамещенное 6,6-



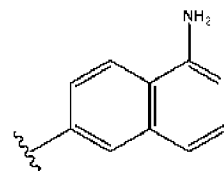
бициклическое кольцо, содержащее один атом N, например . В качестве следующей альтернативы, R₄ может представлять собой гетероциклическую группу, как определено выше, когда два кольцевых атома в гетероциклиле соединены с гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена, и более конкретно два кольцевых атома в гетероциклиле могут быть соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5 кольцевых члена,



например . Когда m равен 0, и R_4 представляет собой гетероциклическую группу с двумя кольцевыми атомами в гетероциклиле, соединенными гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5 кольцевых члена, как показано выше, Y может представлять собой связь, и R_2^A может представлять собой $-(CH_2)_0$ -арил, более конкретно

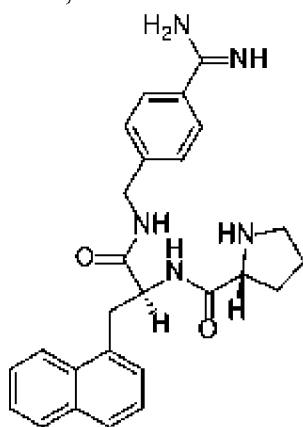


$-(CH_2)$ -арил, и более конкретно . В настоящем изобретении, R_3 может представлять собой конденсированное 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один атом N, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, необязательно где конденсированное 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2, или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH_2 , галогена, CN и CF_3 . В частности, в настоящем изобретении, R_3 может представлять собой незамещенное 6,6-

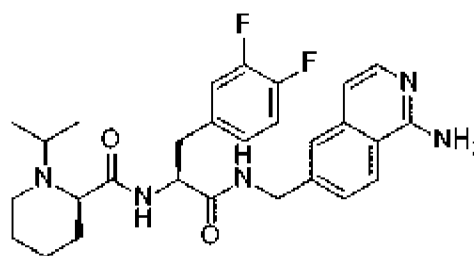


бициклическое кольцо, содержащее один атом N, например,

В частности, предпочтительная группа соединений формулы (I) когда R_4 представляет собой $-(CH_2)_m$ -(гетероциклил), как описано выше, и с оставшейся частью соединения, как описано выше, представляют собой:



и



;

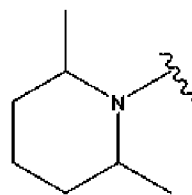
и

их

фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

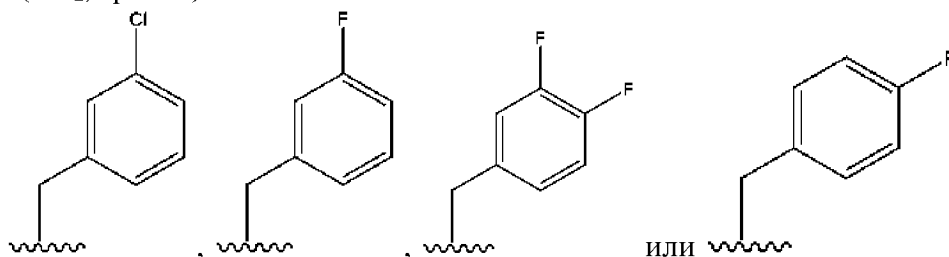
Альтернативно, как указано выше, R_4 может представлять собой $-(CH_2)_m$ -(NR₈R₉). m может быть равен 0, 1, 2 или 3. Более конкретно, m может быть равен 1.

Когда m равен 1, R_4 может представлять собой $-(CH_2)-(NR_8R_9)$. R_8 и R_9 может представлять собой, как определено выше. В частности, R_8 и R_9 , вместе с атомом азота, с которым они соединены, могут образовывать содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR10, S и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила^b, алкокси, OH, галогена, $-SO_2CH_3$ и CF_3 . Конкретно, R_8 и R_9 , вместе с атомом азота, с которым они соединены, могут образовывать содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила^b, алкокси, OH, галогена, $-SO_2CH_3$ и CF_3 . Более конкретно, R_8 и R_9 , вместе с атомом азота, с которым они соединены, могут образовывать содержащее углерод 6-членное гетероциклическое кольцо, которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила^b, алкокси, OH, галогена, $-SO_2CH_3$ и CF_3 , и предпочтительно 6-членное гетероциклическое кольцо является дизамещенным алкильными^b заместителями, и предпочтительно алкильные^b



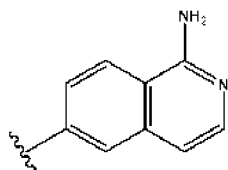
заместители представляют собой алкил, например,

Когда m равен 1, и R_4 определяют как $-(CH_2)-(NR_8R_9)$ как выше, Y может представлять собой связь или $-[CHR_5]-$. Предпочтительно, Y представляет собой связь. R_2^A может представлять собой группу, как определено выше. В частности, R_2^A может представлять собой $-(CH_2)_3$ арил, $(CH_2)_3$ [бензотиофен] или $(CH_2)_{0-3}$ -[индол]. Более конкретно, R_2^A может представлять собой $-(CH_2)$ [бензотиофен], (CH_2) -[индол], $-(CH_2)$ -нафтил $-(CH_2)$ -фенил,

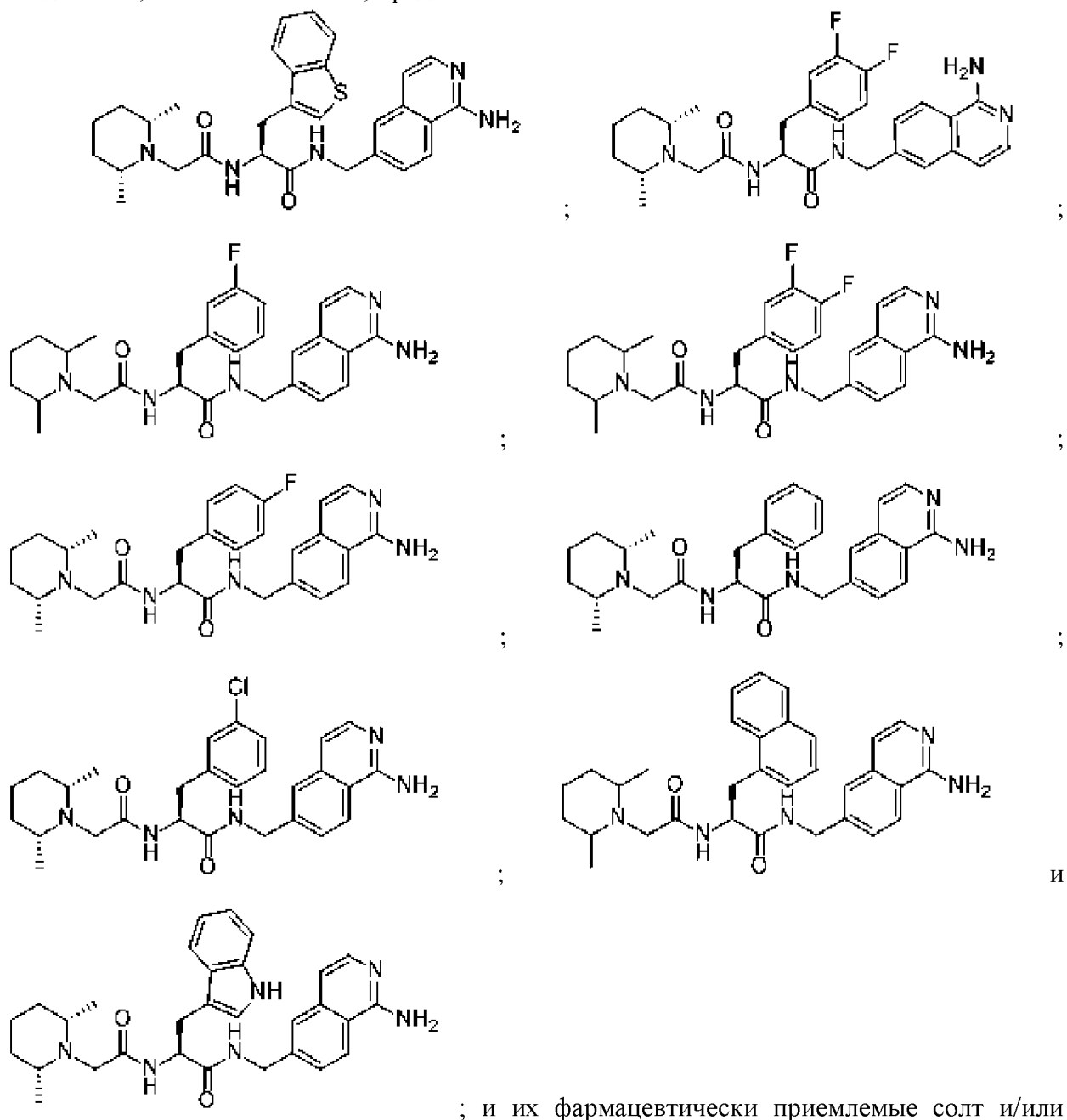


Кроме того, R_3 может быть определен как выше. В частности, когда R_4 представляет собой $-(CH_2)-(NR_8R_9)$, как определено выше, Y представляет собой связь, и R_2^A определяют как выше, R_3 может представлять собой конденсированное 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один атом N, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, необязательно где конденсированное 6,6-бициклическое кольцо

может быть замещено 1, 2, или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN и CF₃. В частности в настоящем изобретении, R₃ может представлять собой незамещенное 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один атом N, например



В частности, предпочтительная группа соединений формулы (I), когда R₄ представляет собой $-(CH_2)_m-(NR_8R_9)$, как описано выше, и с оставшейся частью соединения, как описано выше, представляют собой:



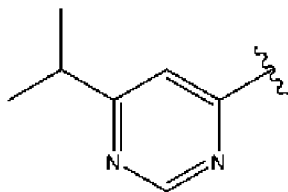
сольваты.

Альтернативно, R4 может представлять собой:

$-(CH_2)_m$ -[конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо], где, по меньшей мере, один кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из O, N или S, и необязательно, 1, 2 или 3 дополнительных кольцевых атома можно выбрать из N или NH; где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила^b; где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть соединено с $-(CH_2)_m$ - через 6- или 5-членное кольцо; или

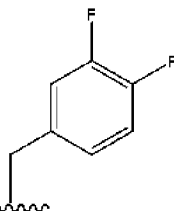
R4 может представлять собой метил, $-C(CH_3)_2(OH)$, $-C(CH_3)_2(NHMe)$, $-(CH_2)_m$ - (арил), $-(CH_2)_m$ - (циклоалкил), $-(CH_2)_m$ - (гетероарил), $-(CH_2)$ - (алкил), $-(CH(галоген)_2)$, $(CH_2)_m$ - (NR¹⁰R⁷), $-(CH_2)_m$ -O-(CH₂)_k- (арил), $-(CH_2)_m$ - (SO₂)-(CH₂)_k- (арил), $-(CH_2)_m$ - (алкокси), $-(CH_2)_m$ -O-(CH₂)_k- (гетероарил) или $-(CH_2)_m$ -[пиридон, который может быть необязательно замещен алкилом^b или CF₃]. m может быть равен 0, 1, 2 или 3, и k может быть равен 0, 1, 2 или 3.

R4 может представлять собой $-(CH_2)_m$ - (гетероарил), и в частности m может быть равен 0, 1 или 2. Более конкретно, m может быть равен 0. Гетероарильная группа в $-(CH_2)_m$ - (гетероариле) представляет собой, как определено выше. Когда m=0, R4 может



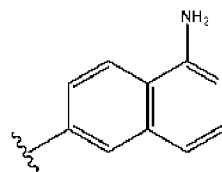
представлять собой

. Y может представлять собой связь, и R^{2A} может представлять собой $-(CH_2)_{0-3}$ арил, более конкретно



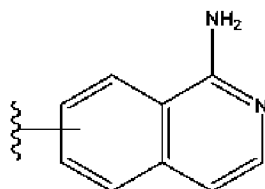
$-(CH_2)$ -арил, и более конкретно

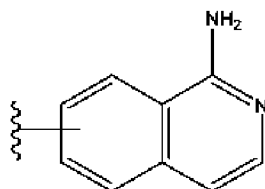
. В настоящем изобретении, R3 может представлять собой конденсированное 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один атом N, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, необязательно где конденсированное 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN и CF₃. В частности, в настоящем изобретении, R3 может представлять собой незамещенное 6,6-

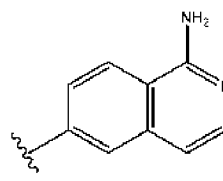


бициклическое кольцо, содержащее один атом N, например,

A может также представлять собой $-SO_2R_6$. Когда A представляет собой $-SO_2R_6$,

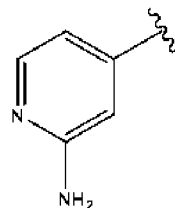


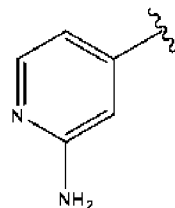
предпочтительно R3 представляет собой . Когда А представляет собой SO₂R₆, Y может представлять собой связь. Когда А представляет собой -SO₂R₆, R^{2A} может представлять собой алкил и (CH₂)₀₃арил. Когда А представляет собой -SO₂R₆, R₆ может представлять собой -(CH₂)_m-(арил), -(CH₂)-(алкил). В частности, в настоящем изобретении, R3 может представлять собой конденсированное 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один атом N, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, необязательно где конденсированное 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN и CF₃. В частности, в настоящем изобретении, R3 может представлять собой незамещенное 6,6-



бициклическое кольцо, содержащее один атом N, например

n может также быть равен 2.

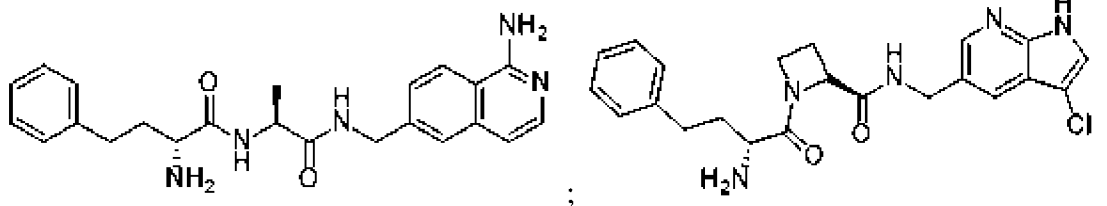


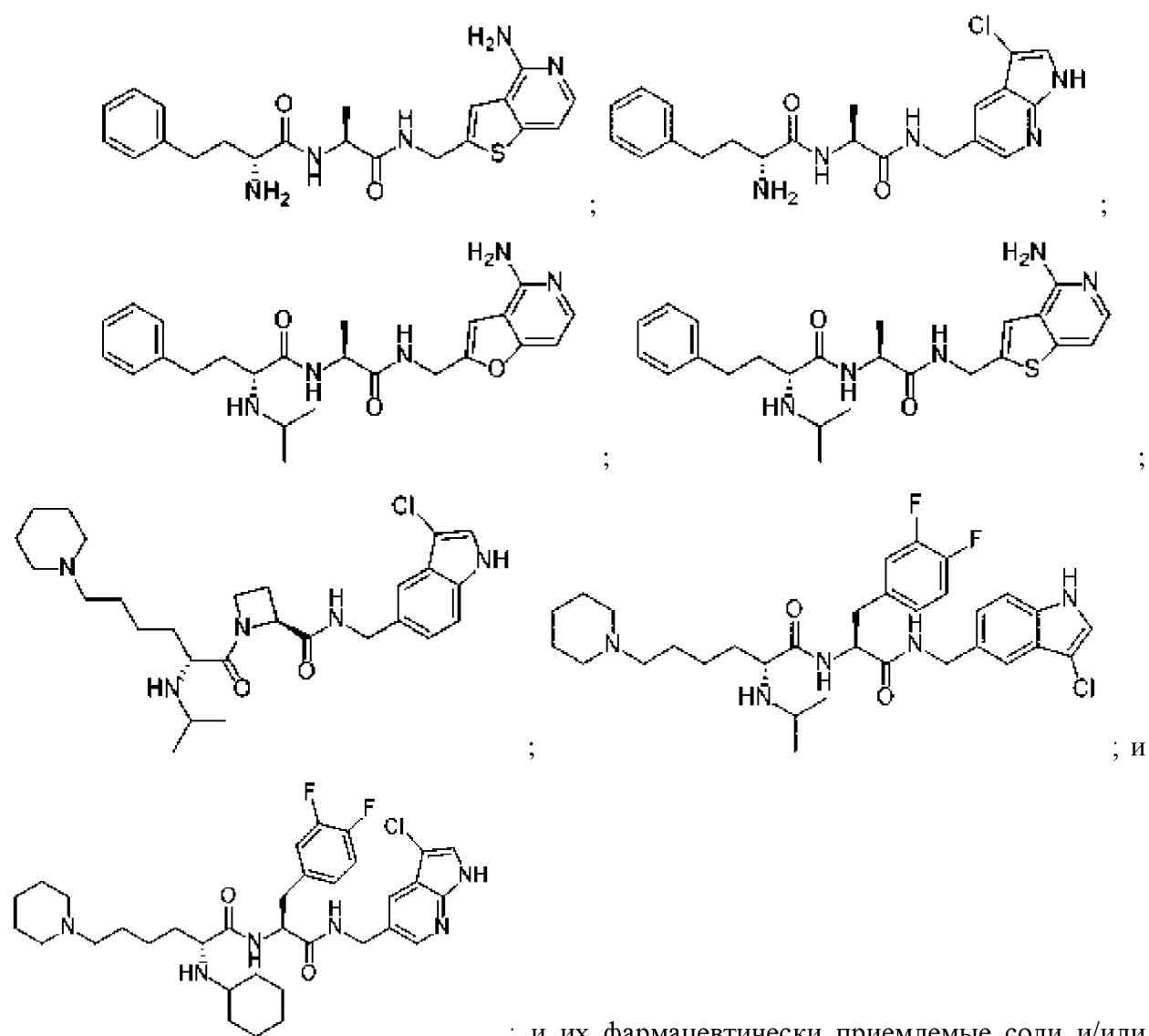
Когда n равен 2, R3 может представлять собой , R^{2A} может представлять собой алкил, предпочтительно метил, Y представляет собой связь, и А может представлять собой -(C=O)R₄, когда R₄ представляет собой группу формулы (II), В предпочтительно представляет собой фенил, -[L]- предпочтительно представляет собой -[(CH₂)₂]-, и Р представляет собой NH(iPr).

Как указано выше, *1 обозначает хиральный центр. Предпочтительно, хиральный центр *1 имеет (S)-конфигурацию.

Как указано выше, *2 обозначает хиральный центр. Предпочтительно, хиральный центр *2 имеет (R)-конфигурацию.

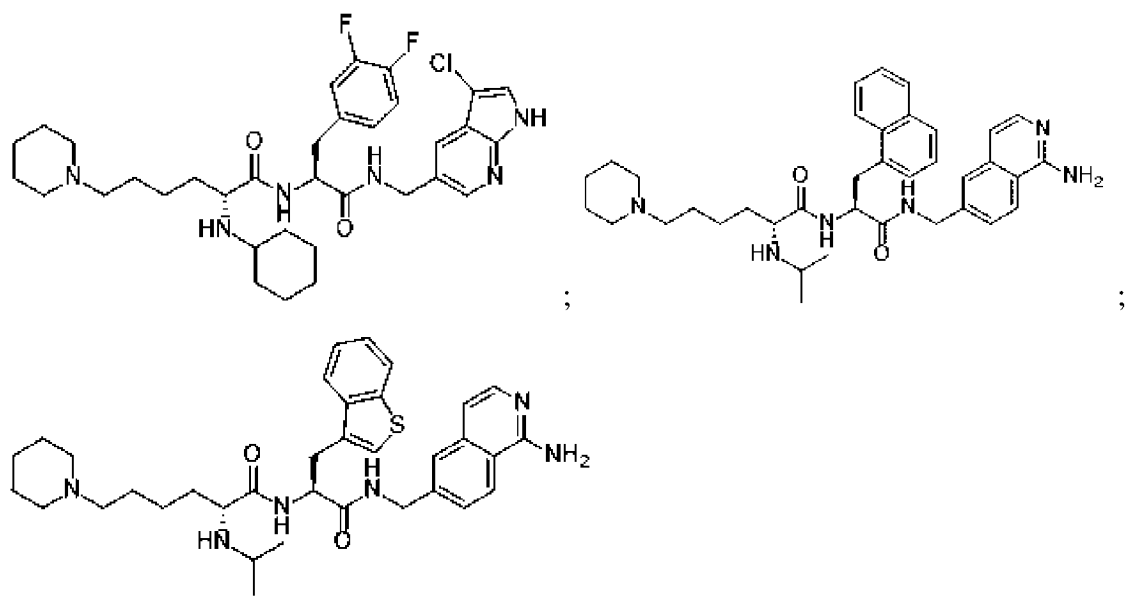
Предпочтительная группа соединений формулы (I) представляет собой:

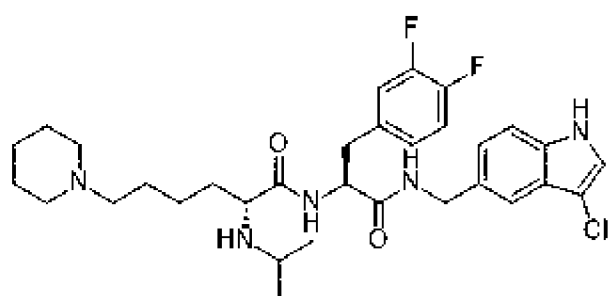




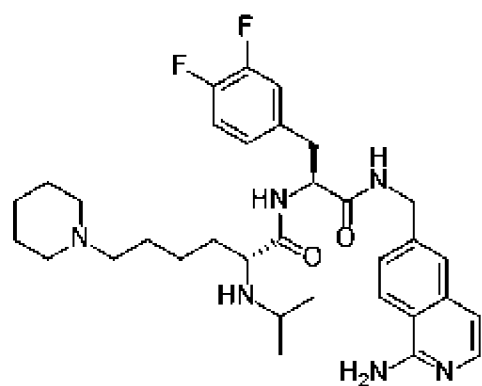
; и их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

Альтернативная группа предпочтительных соединений формулы (I) представляет собой:

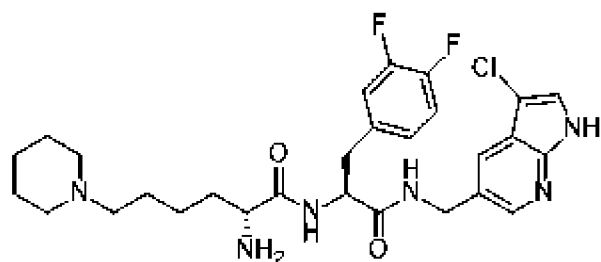




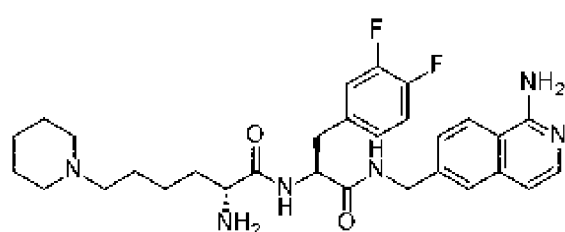
;



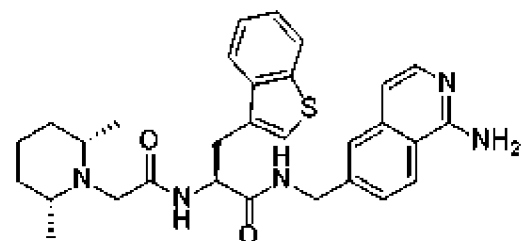
;



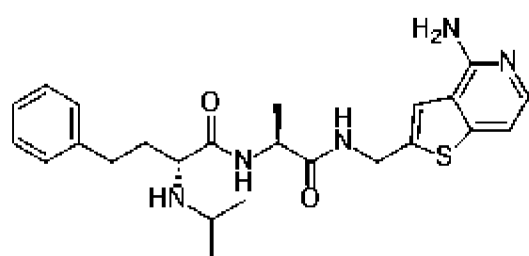
;



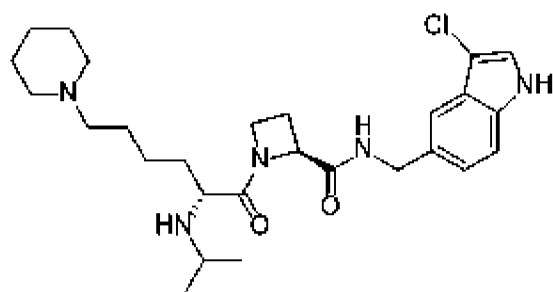
;



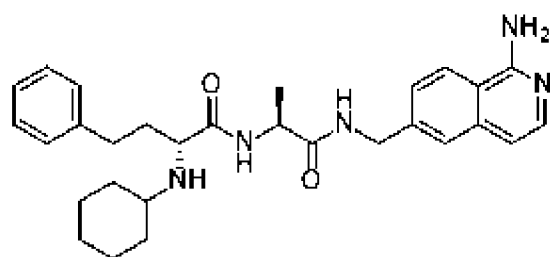
;



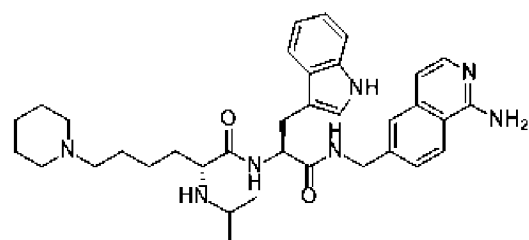
;



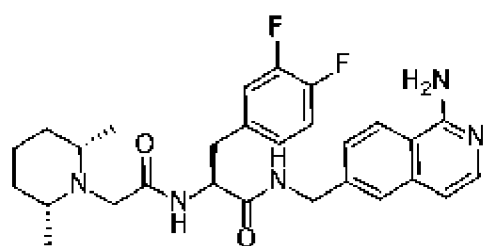
;



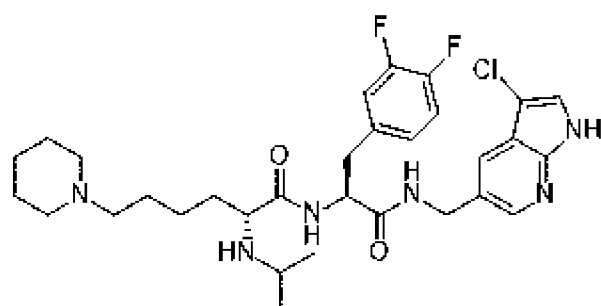
;



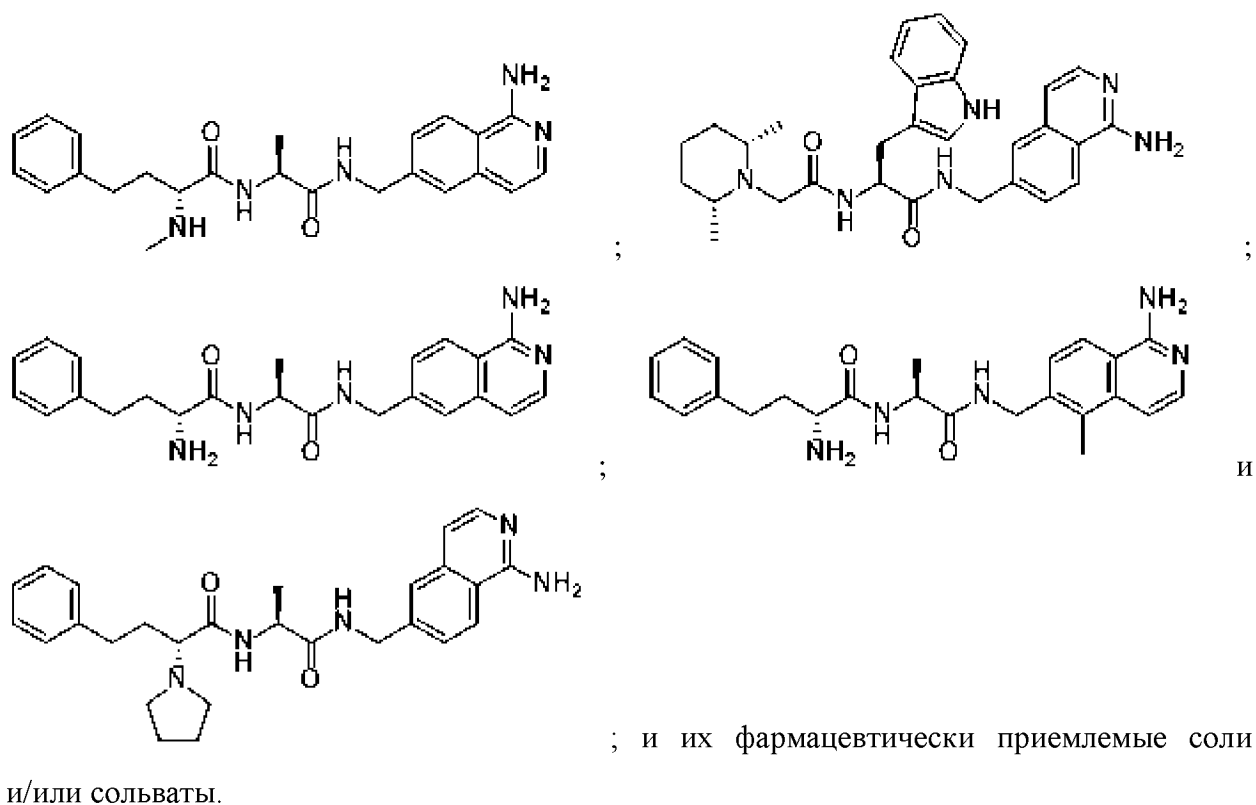
;



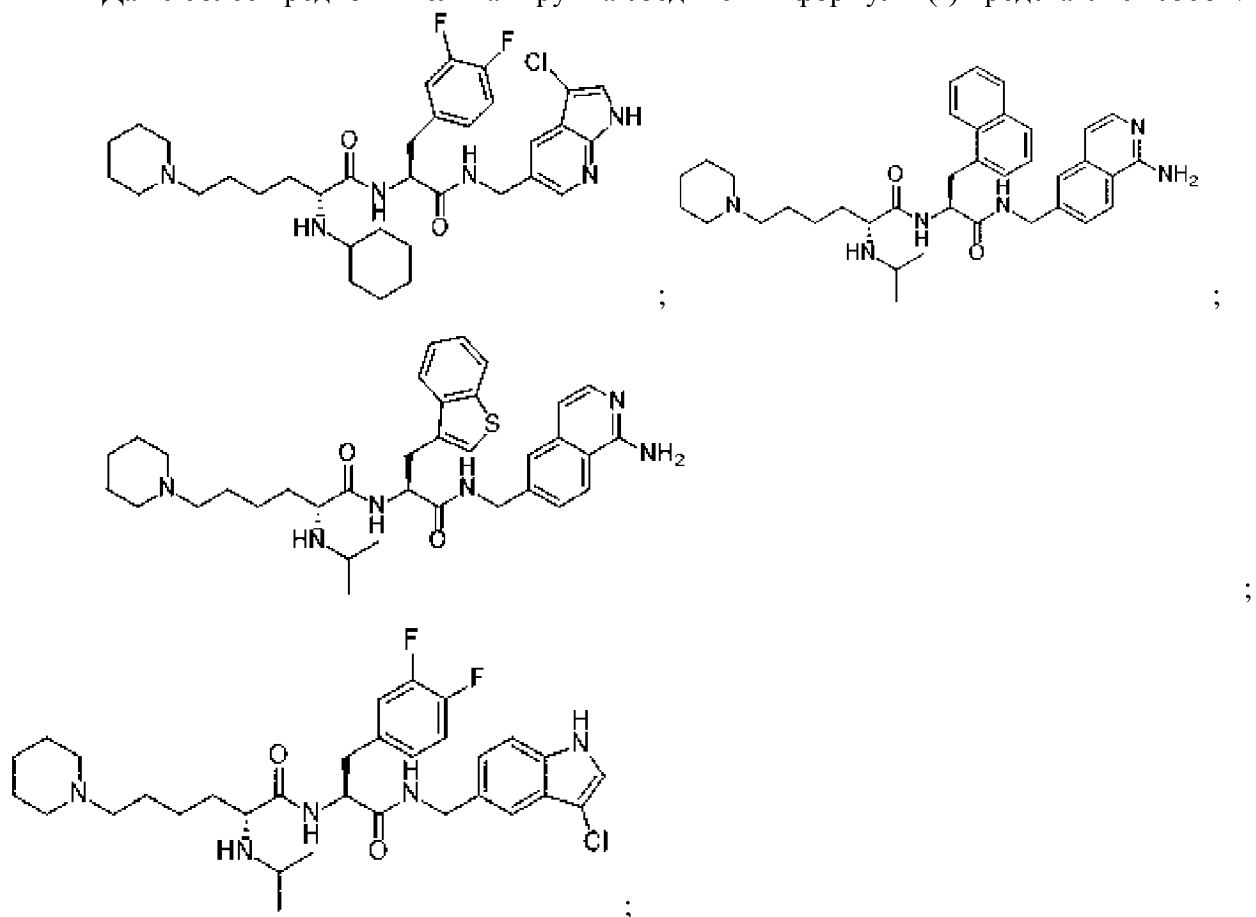
;

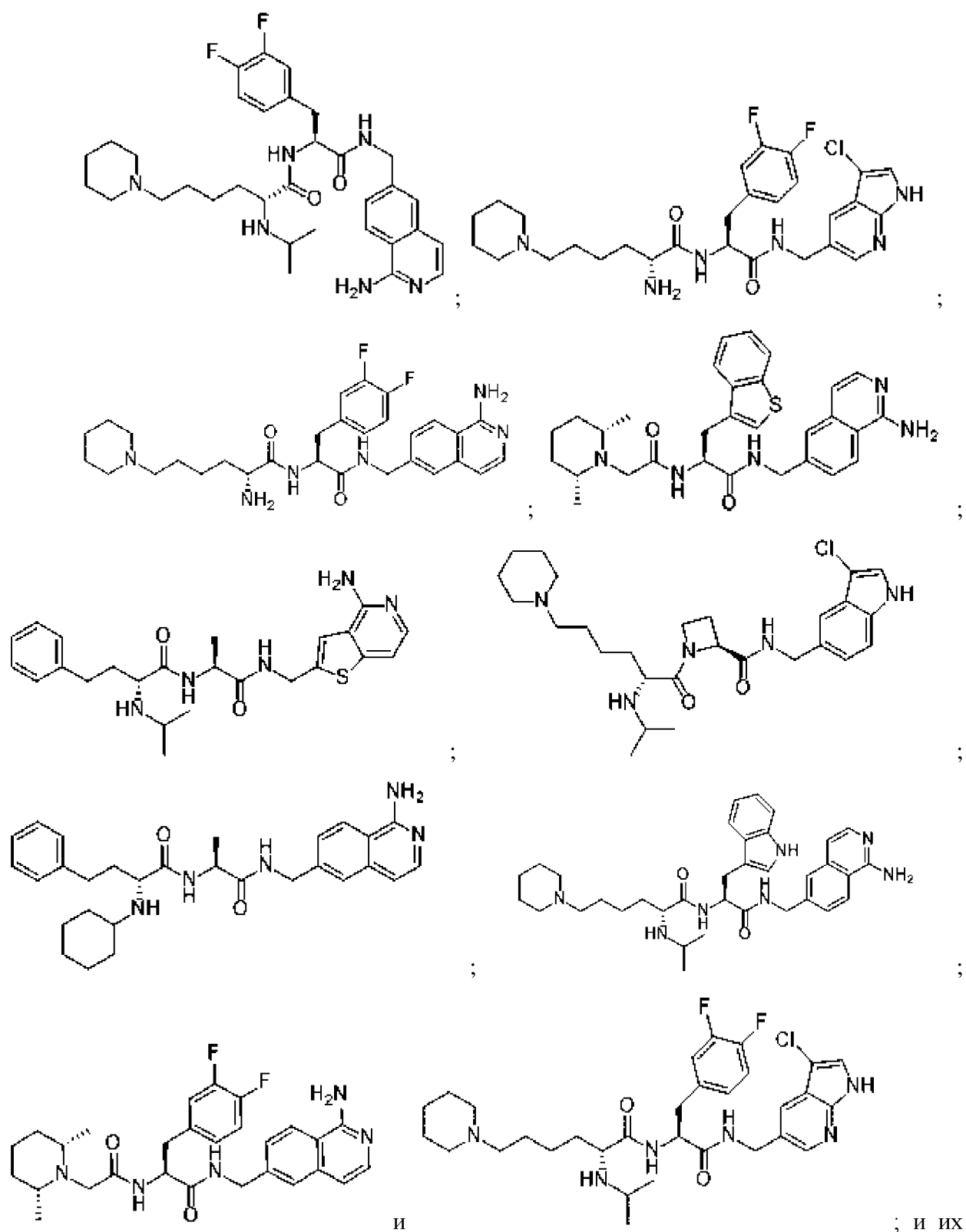


;



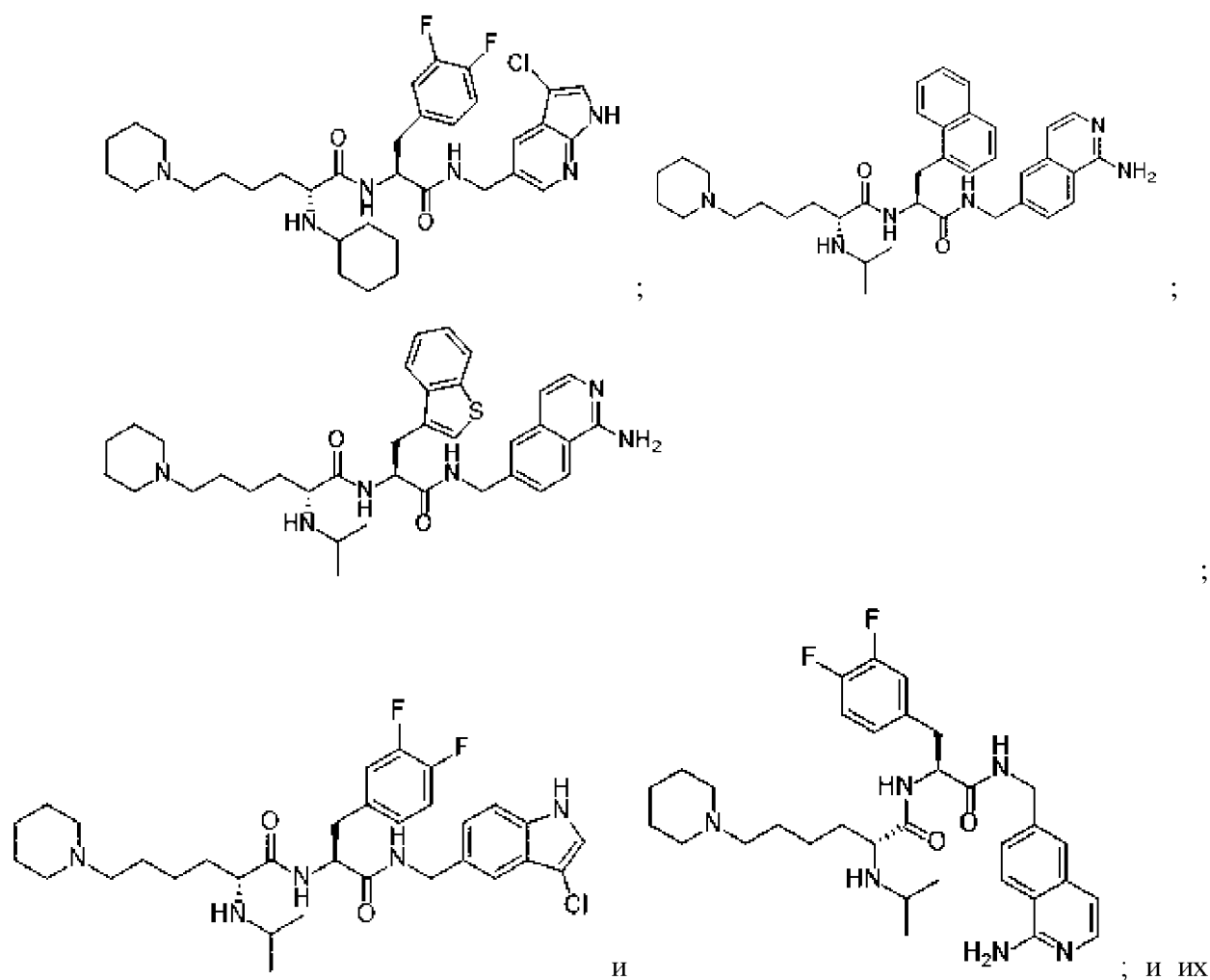
Даже более предпочтительная группа соединений формулы (I) представляет собой:





фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

Еще более предпочтительная группа соединений формулы (I) представляет собой:



фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

Настоящее изобретение также включает, но не ограничивается, соединения ниже в таблицах 1-23 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.

Соединения настоящего изобретения можно выбрать из таблицы 3, и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

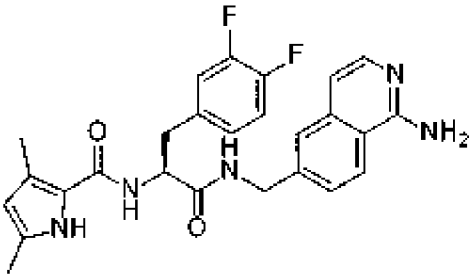
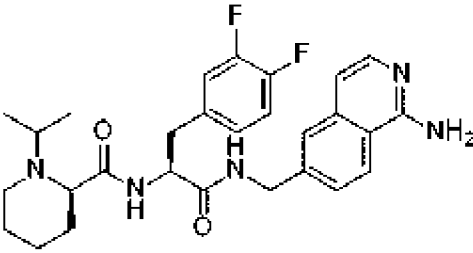
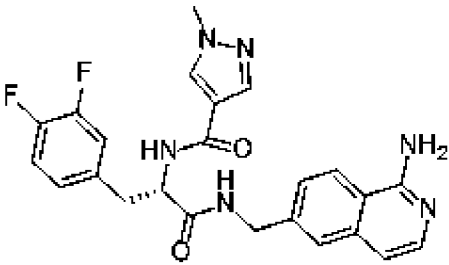
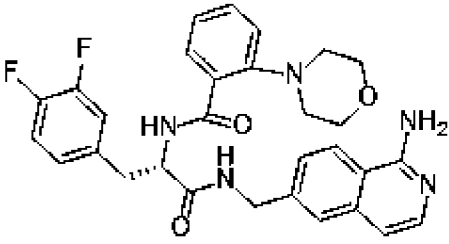
Соединения настоящего изобретения можно выбрать из таблицы 4, и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

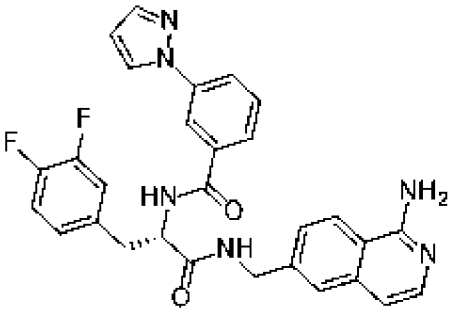
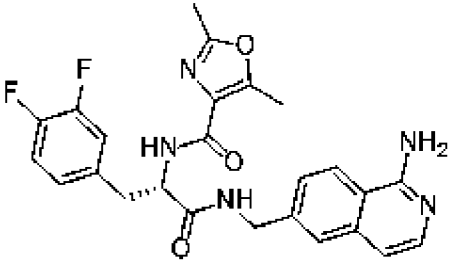
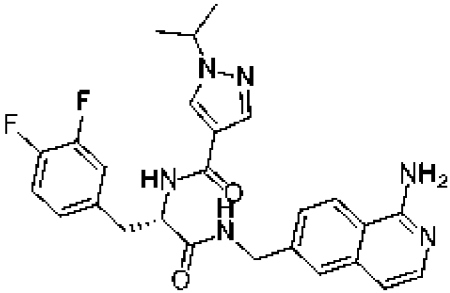
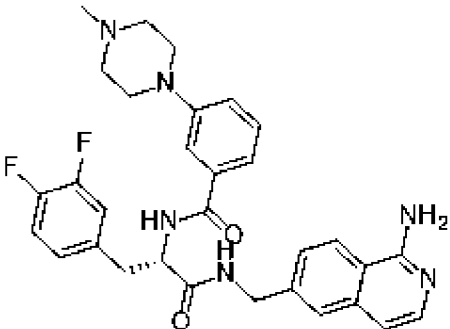
Соединения настоящего изобретения можно выбрать из таблицы 5, и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

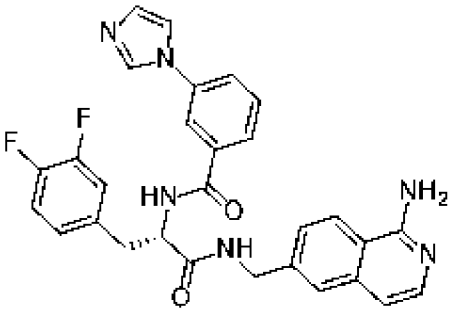
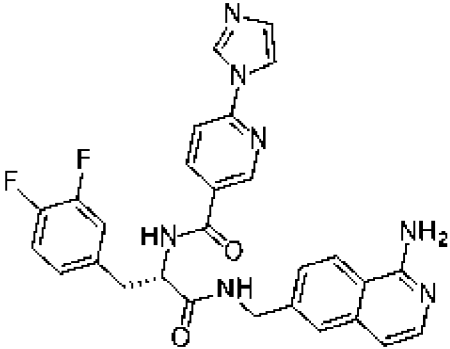
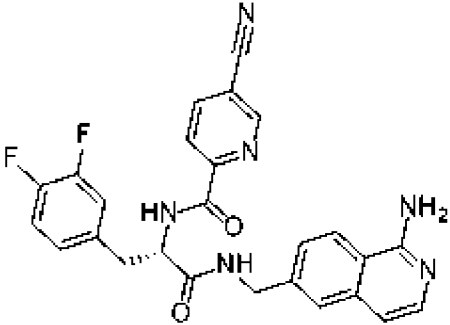
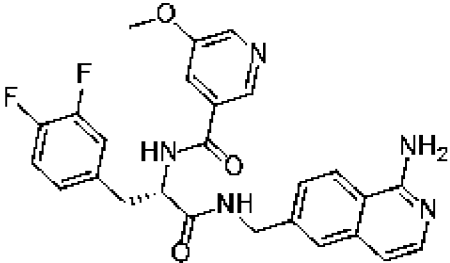
Соединения настоящего изобретения можно выбрать из таблицы 6, и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

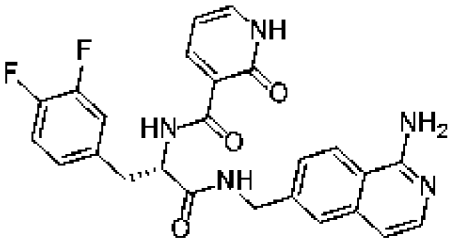
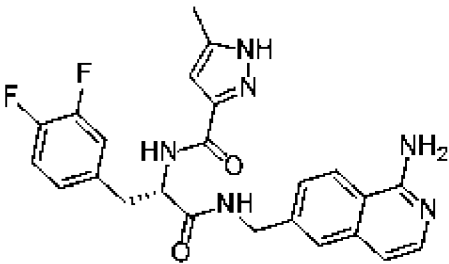
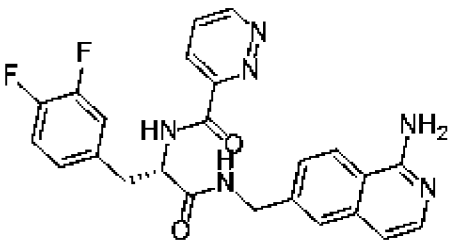
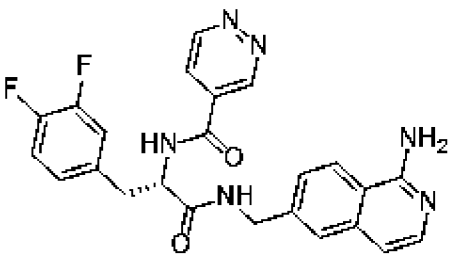
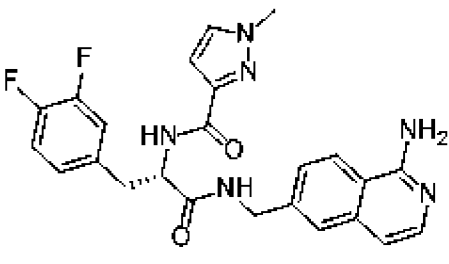
Соединения настоящего изобретения можно выбрать из таблицы 7, и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

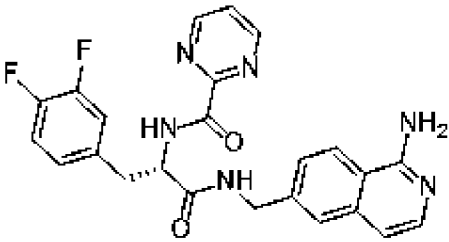
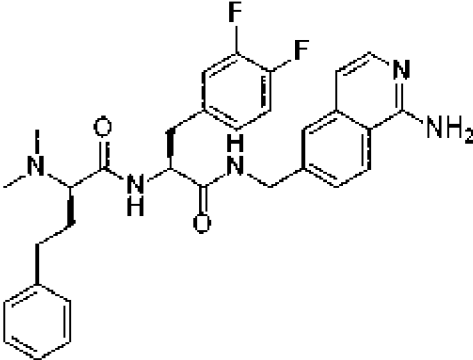
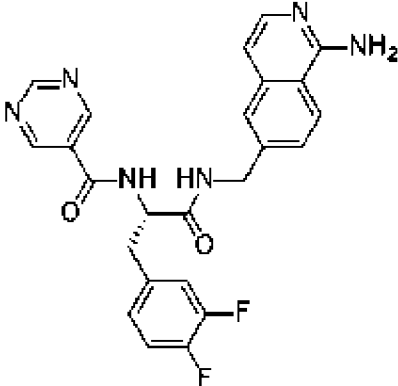
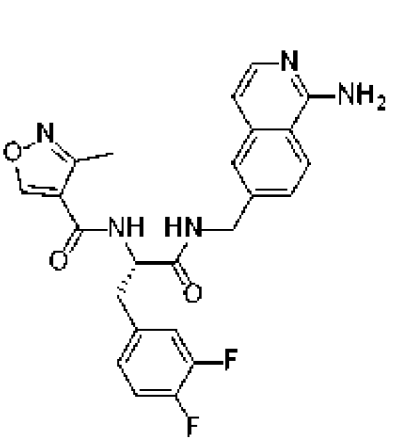
Соединения настоящего изобретения можно выбрать из таблицы 8, и их

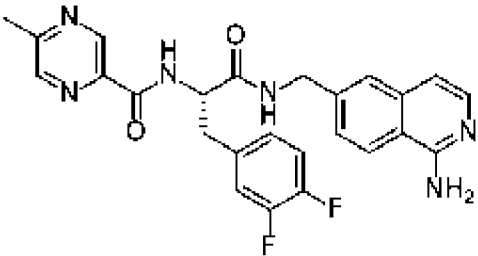
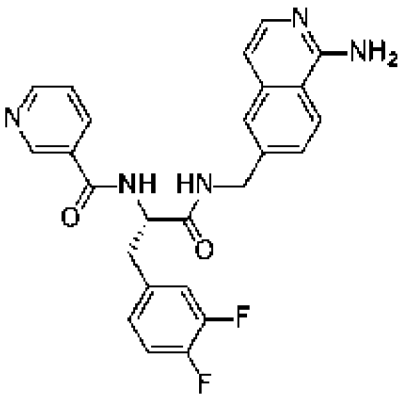
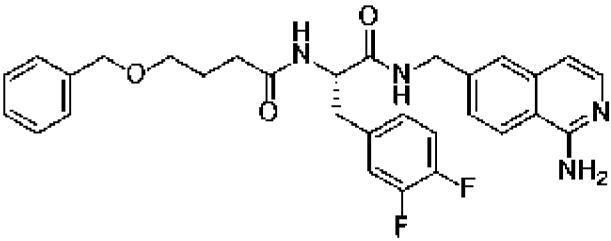
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{26}H_{25}F_2N_5O_2$	0.01
 $C_{28}H_{33}F_2N_5O_2$	0.02
 $C_{24}H_{22}F_2N_6O_2$	0.03
 $C_{30}H_{29}F_2N_5O_3$	0.04

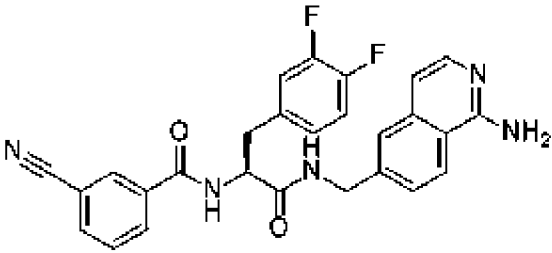
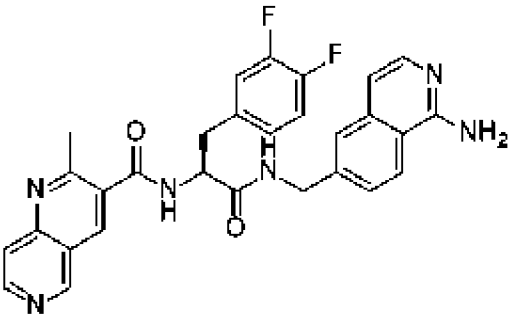
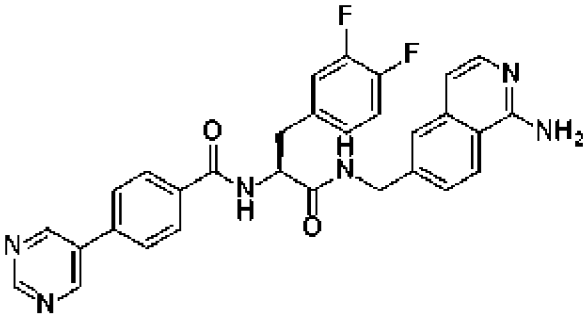
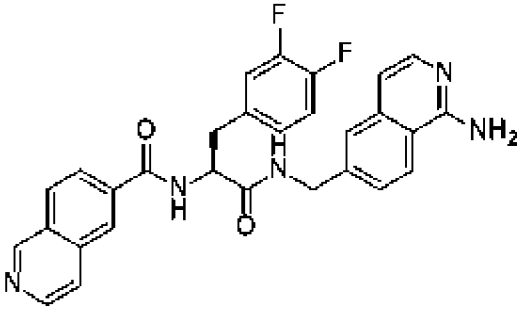
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{29}H_{24}F_2N_6O_2$	0.05
 $C_{25}H_{23}F_2N_5O_3$	0.06
 $C_{26}H_{26}F_2N_6O_2$	0.07
 $C_{31}H_{32}F_2N_6O_2$	0.08

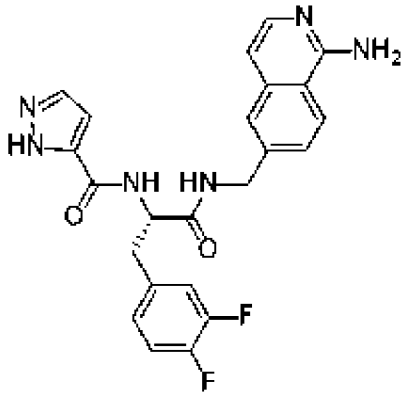
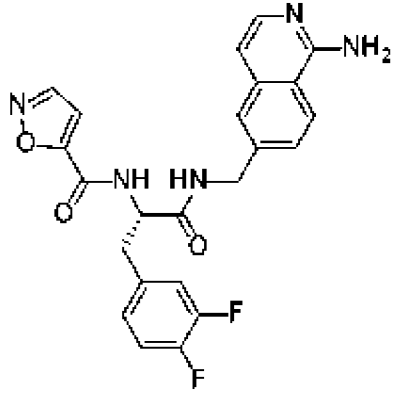
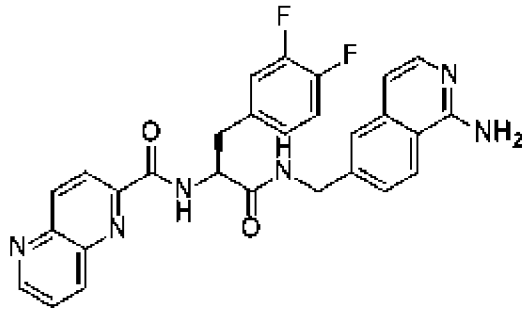
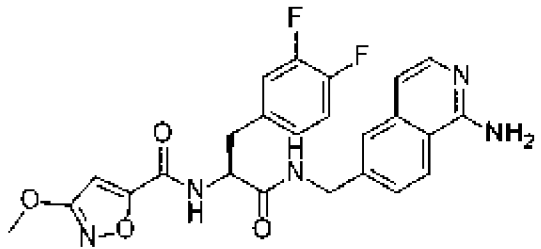
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{29}H_{24}F_2N_6O_2$	0.09
 $C_{28}H_{23}F_2N_7O_2$	0.10
 $C_{26}H_{20}F_2N_6O_2$	0.11
 $C_{26}H_{23}F_2N_5O_3$	0.12

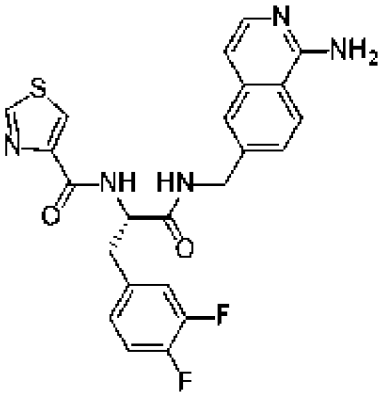
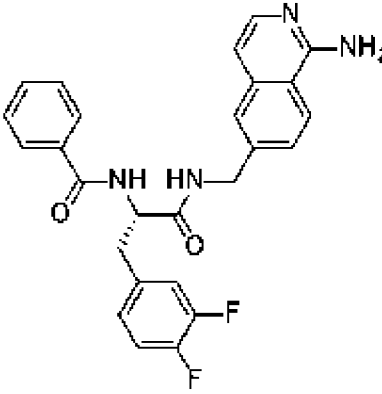
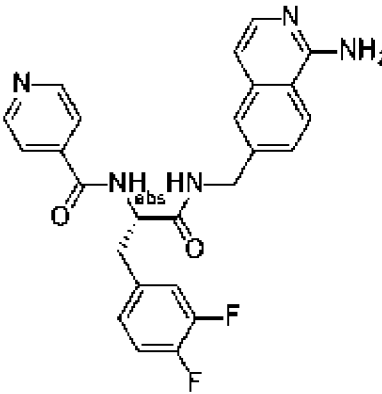
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{25}H_{21}F_2N_5O_3$	0.13
 $C_{24}H_{22}F_2N_6O_2$	0.14
 $C_{24}H_{20}F_2N_6O_2$	0.15
 $C_{24}H_{20}F_2N_6O_2$	0.16
 $C_{24}H_{22}F_2N_6O_2$	0.17

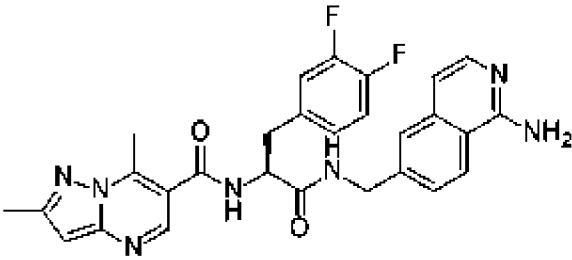
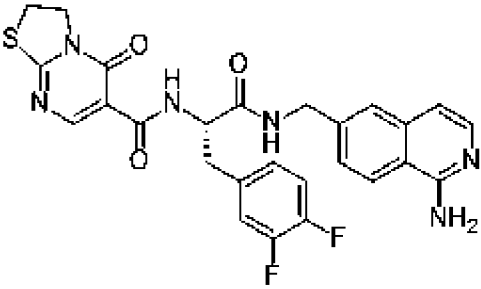
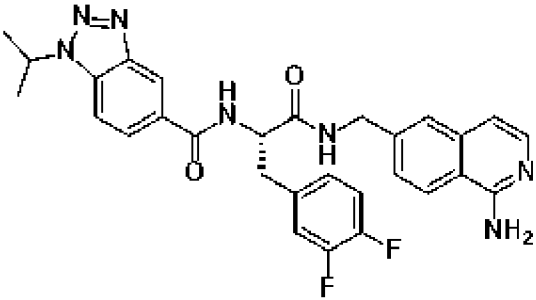
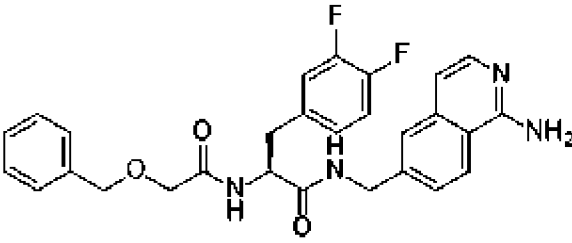
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{24}H_{20}F_2N_6O_2$	0.18
 $C_{31}H_{33}F_2N_5O_2$	0.19
 $C_{24}H_{20}F_2N_6O_2$	0.20
	0.21

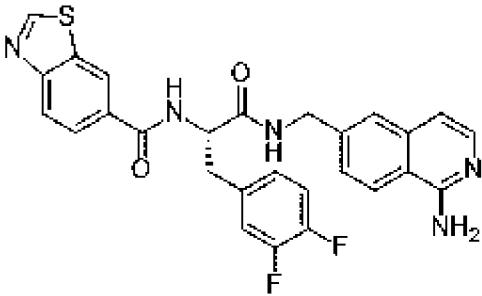
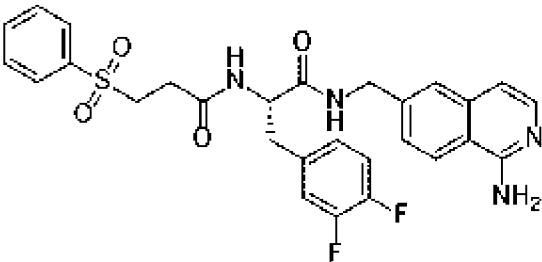
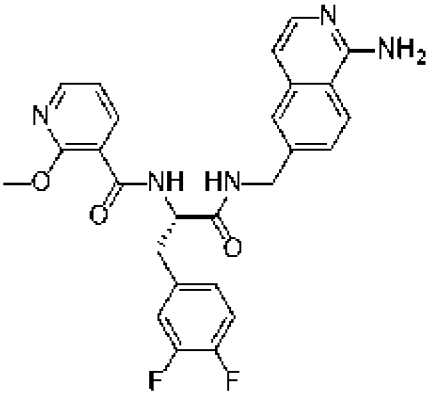
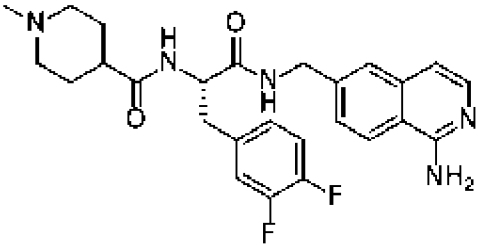
Структура Молекулярная формула	Пример No.
$C_{24}H_{21}F_2N_5O_3$	
 $C_{25}H_{22}F_2N_6O_2$	0.22
 $C_{25}H_{21}F_2N_5O_2$	0.23
 $C_{30}H_{30}F_2N_4O_3$	0.24

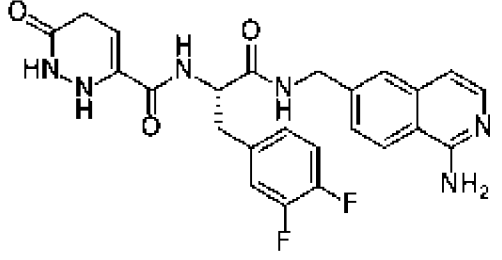
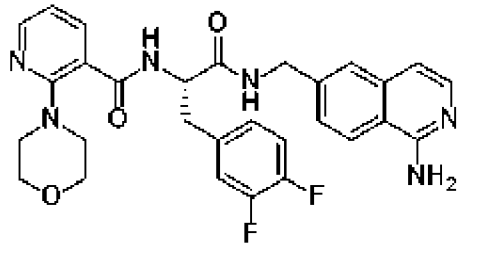
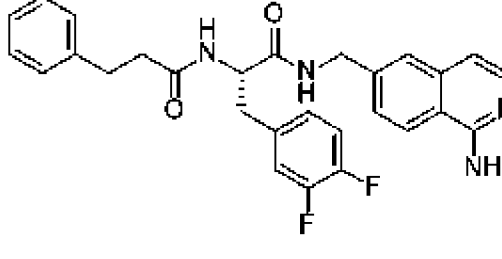
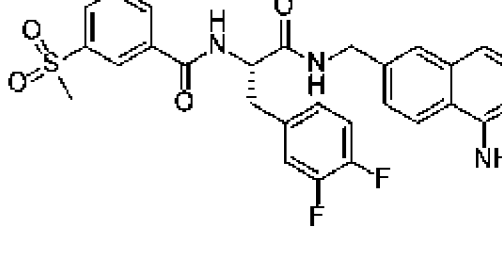
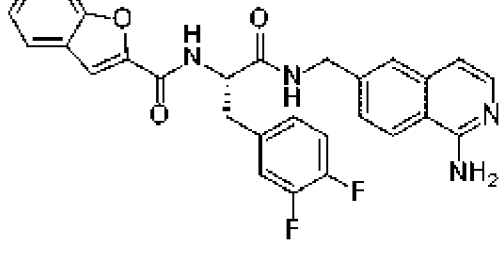
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{27}H_{21}F_2N_5O_2$	0.25
 $C_{29}H_{24}F_2N_6O_2$	0.26
 $C_{30}H_{24}F_2N_6O_2$	0.27
 $C_{29}H_{23}F_2N_5O_2$	0.28

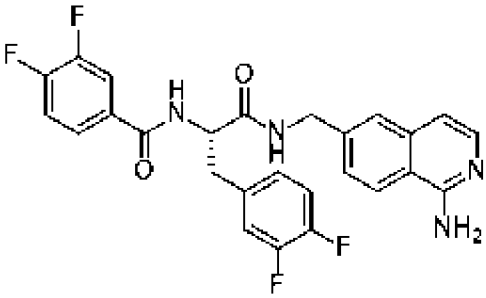
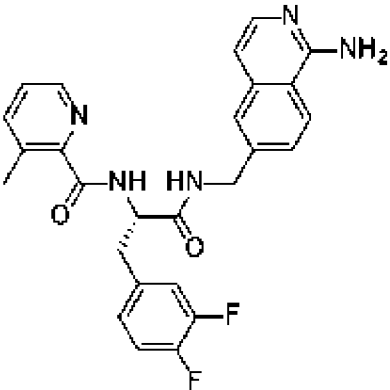
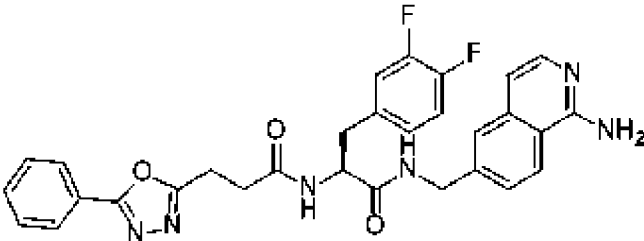
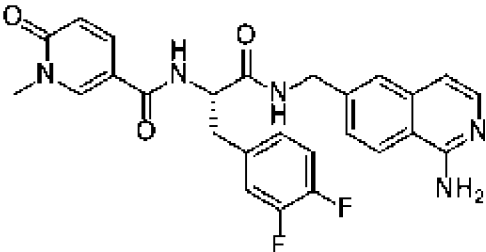
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{23}H_{20}F_2N_6O_2$	0.29
 $C_{23}H_{19}F_2N_5O_3$	0.30
 $C_{28}H_{22}F_2N_6O_2$	0.31
 $C_{24}H_{21}F_2N_5O_4$	0.32

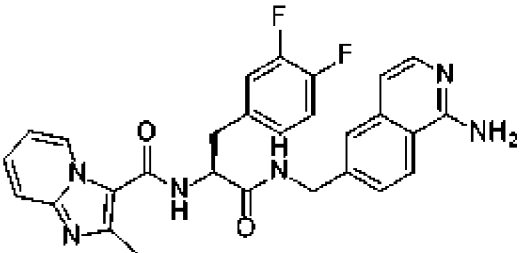
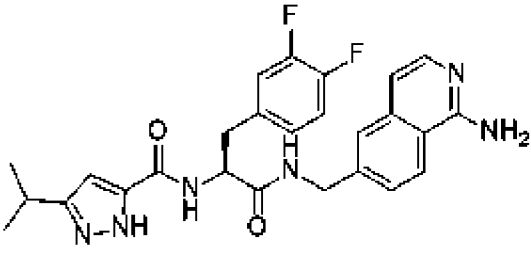
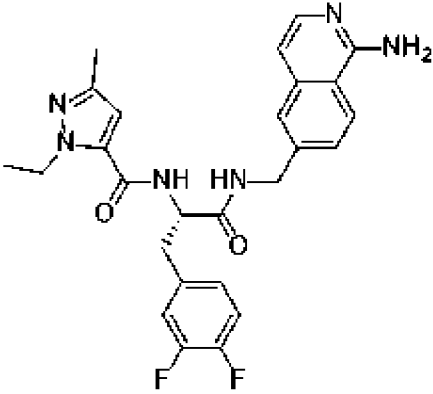
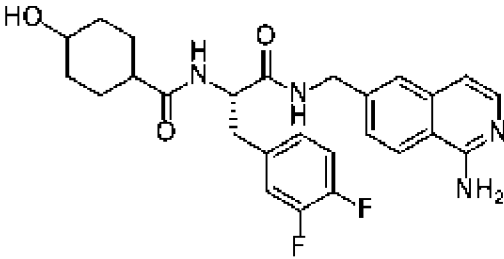
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{23}H_{19}F_2N_5O_2S$	0.33
 $C_{26}H_{22}F_2N_4O_2$	0.34
 $C_{25}H_{21}F_2N_5O_2$	0.35

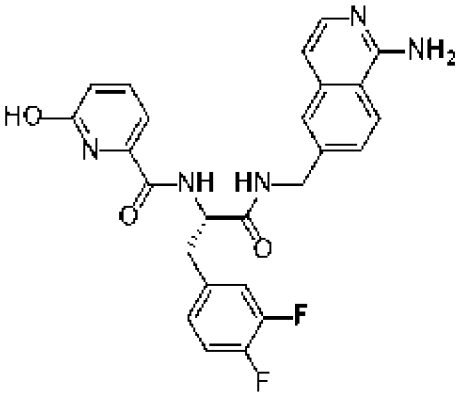
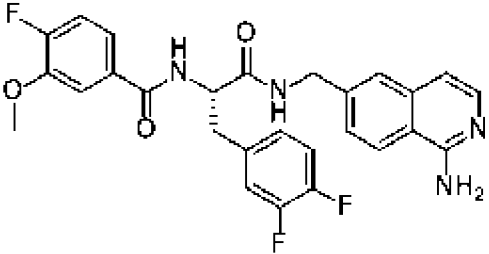
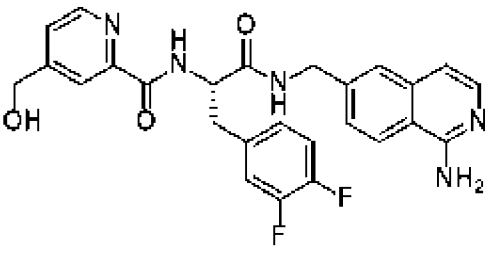
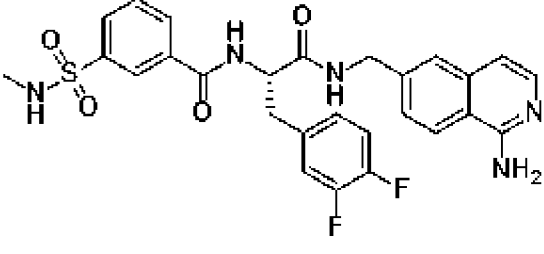
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{28}H_{25}F_2N_7O_2$	0.36
 $C_{26}H_{22}F_2N_6O_3S$	0.37
 $C_{29}H_{27}F_2N_7O_2$	0.38
 $C_{28}H_{26}F_2N_4O_3$	0.39

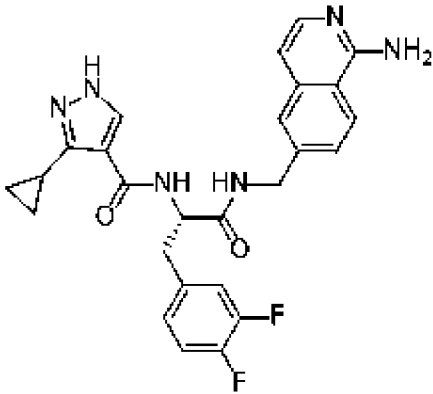
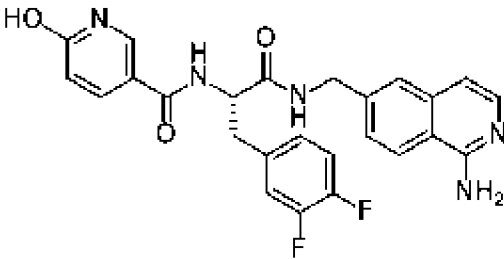
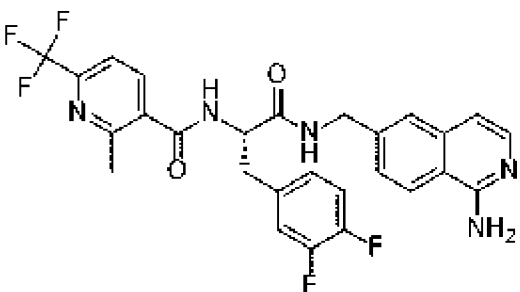
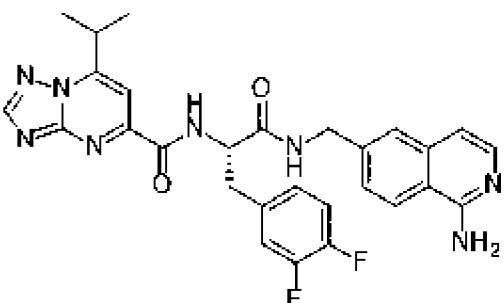
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{27}H_{21}F_2N_5O_2S$	0.40
 $C_{28}H_{26}F_2N_4O_4S$	0.41
 $C_{26}H_{23}F_2N_5O_3$	0.42
 $C_{26}H_{29}F_2N_5O_2$	0.43

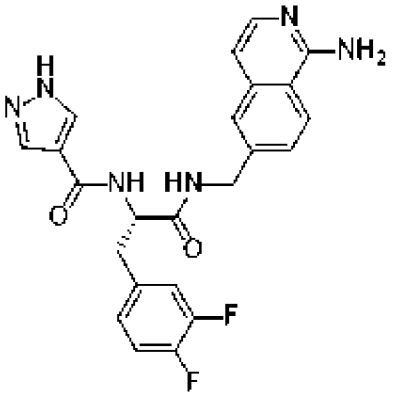
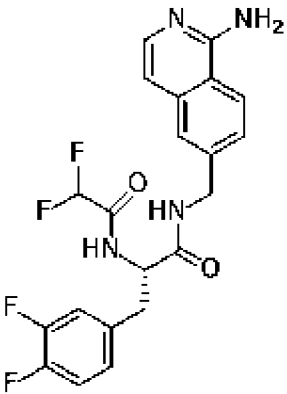
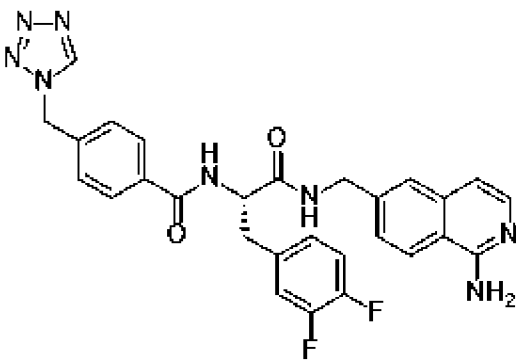
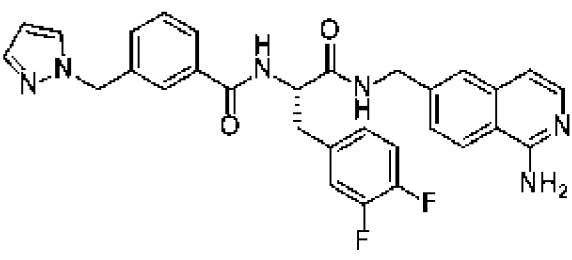
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{24}H_{22}F_2N_6O_3$	0.44
 $C_{29}H_{28}F_2N_6O_3$	0.45
 $C_{28}H_{26}F_2N_4O_2$	0.46
 $C_{27}H_{24}F_2N_4O_4S$	0.47
 $C_{28}H_{22}F_2N_4O_3$	0.48

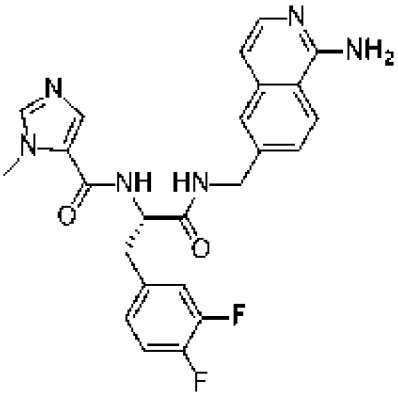
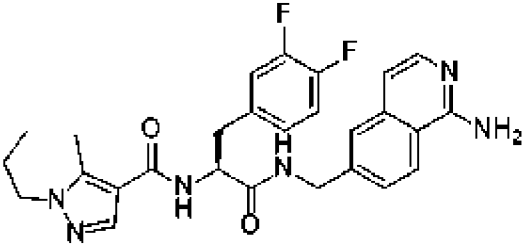
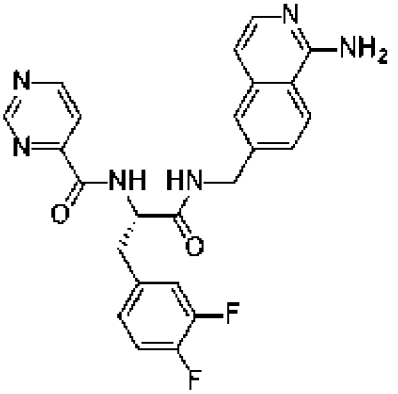
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{26}H_{20}F_4N_4O_2$	0.49
 $C_{26}H_{23}F_2N_5O_2$	0.50
 $C_{30}H_{26}F_2N_6O_3$	0.51
 $C_{26}H_{23}F_2N_5O_3$	0.52

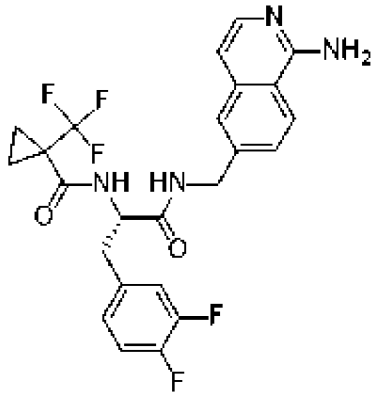
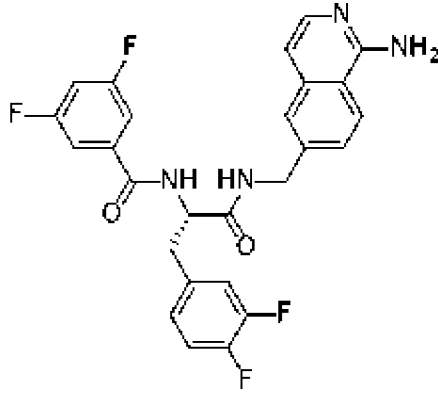
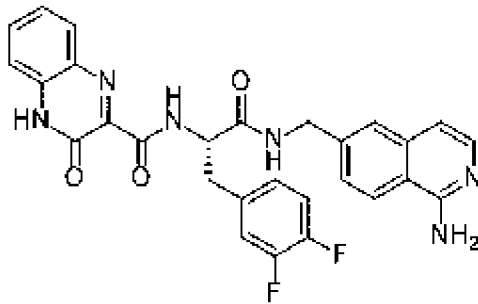
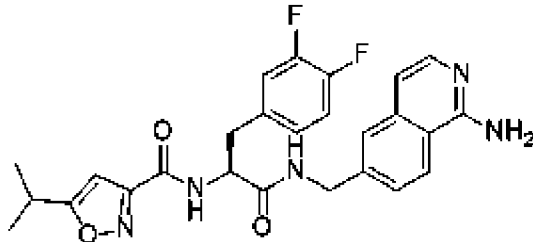
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{28}H_{24}F_2N_6O_2$	0.53
 $C_{26}H_{26}F_2N_6O_2$	0.54
 $C_{26}H_{26}F_2N_6O_2$	0.55
 $C_{26}H_{28}F_2N_4O_3$	0.56

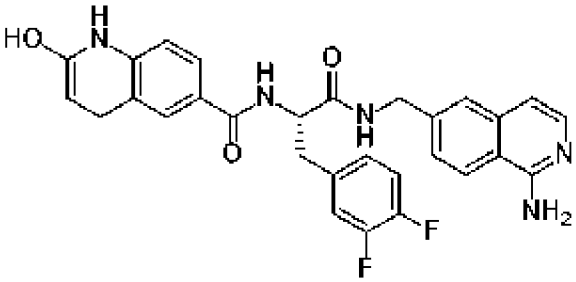
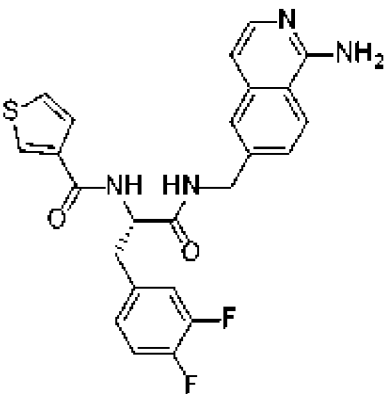
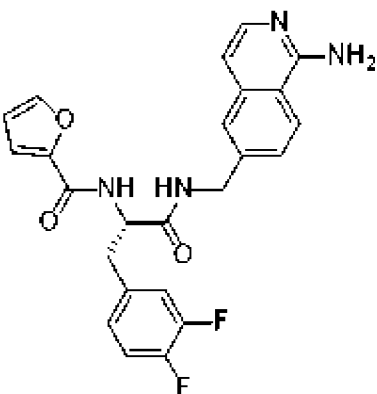
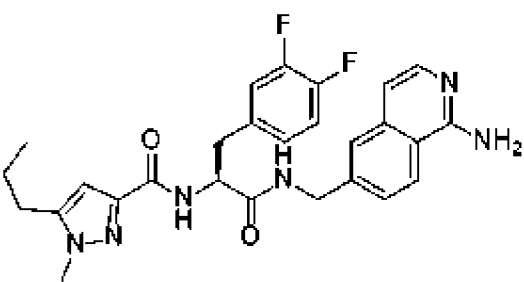
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{25}H_{21}F_2N_5O_3$	0.57
 $C_{27}H_{23}F_3N_4O_3$	0.58
 $C_{26}H_{23}F_2N_5O_3$	0.59
 $C_{27}H_{25}F_2N_5O_4S$	0.60

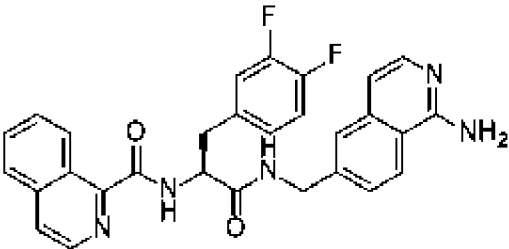
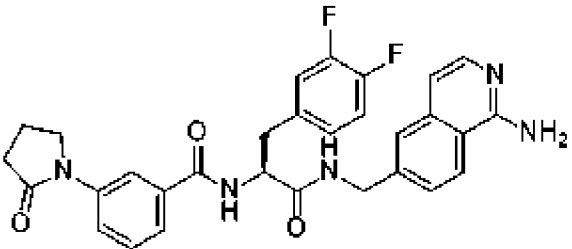
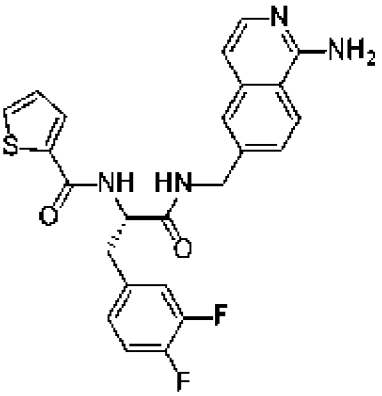
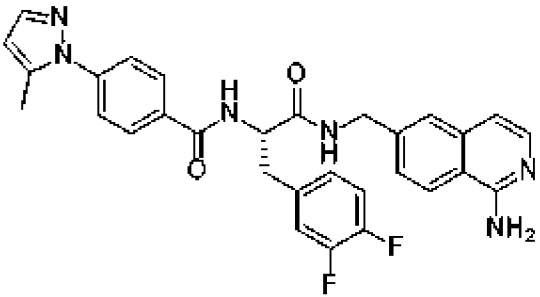
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{26}H_{24}F_2N_6O_2$	0.61
 $C_{25}H_{21}F_2N_5O_3$	0.62
 $C_{27}H_{22}F_5N_5O_2$	0.63
 $C_{28}H_{26}F_2N_8O_2$	0.64

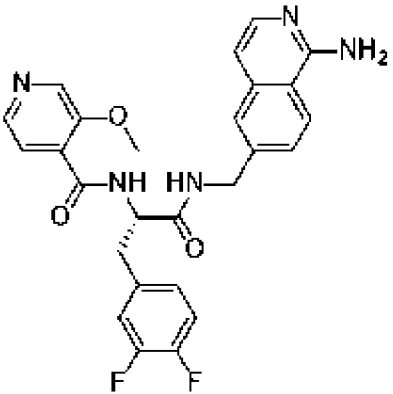
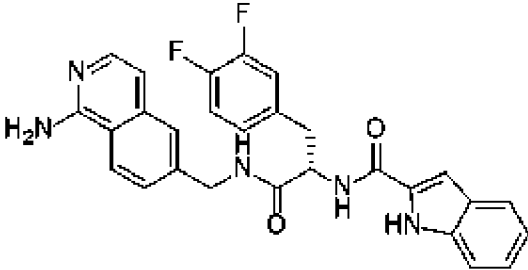
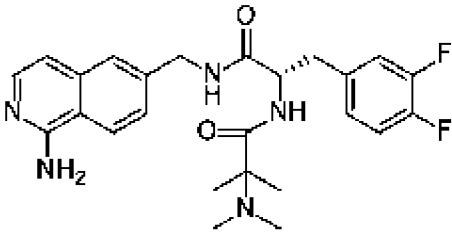
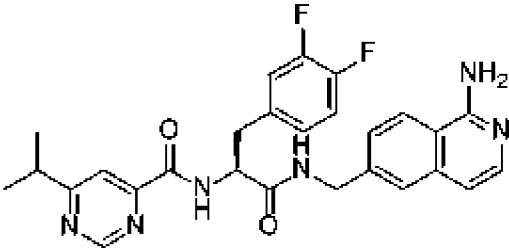
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{23}H_{20}F_2N_6O_2$	0.65
 $C_{21}H_{18}F_4N_4O_2$	0.66
 $C_{28}H_{24}F_2N_8O_2$	0.67
 $C_{30}H_{26}F_2N_6O_2$	0.68

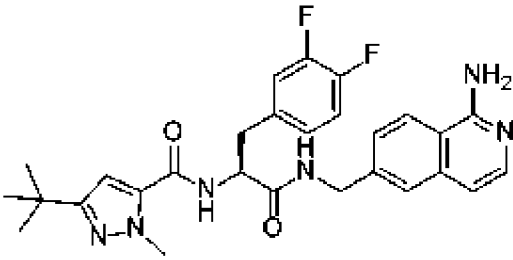
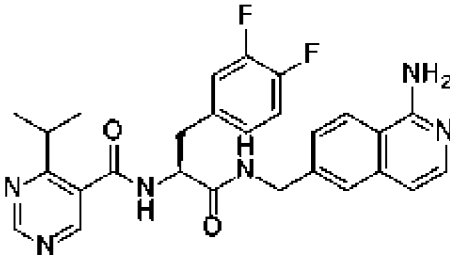
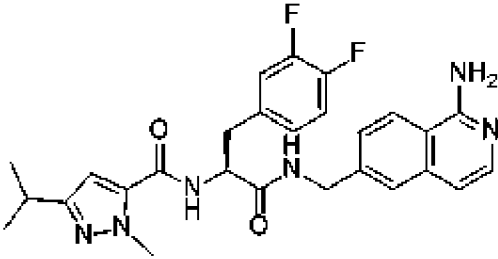
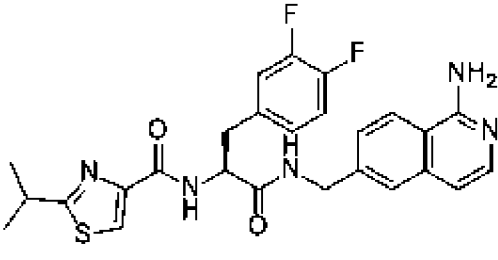
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{24}H_{22}F_2N_6O_2$	0.69
 $C_{27}H_{28}F_2N_6O_2$	0.70
 $C_{24}H_{20}F_2N_6O_2$	0.71

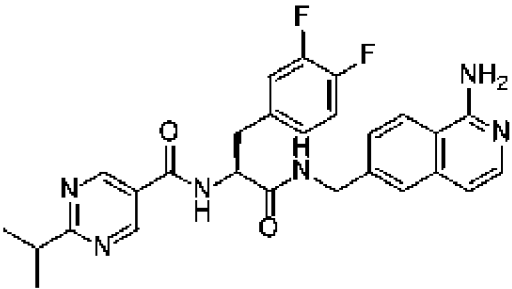
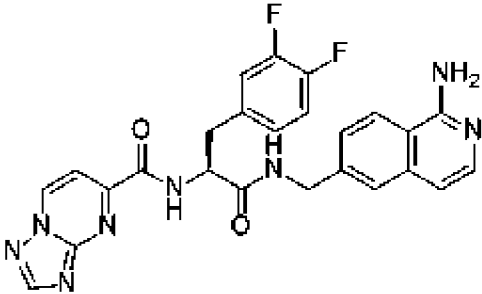
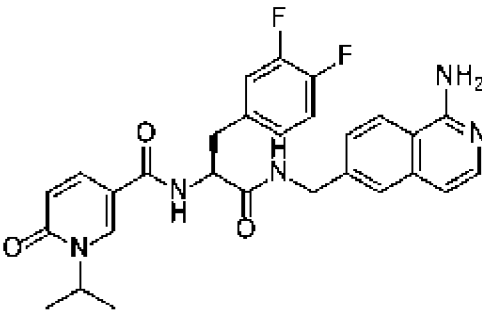
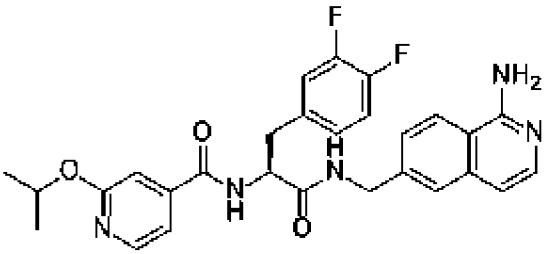
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{24}H_{21}F_5N_4O_2$	0.72
 $C_{26}H_{20}F_4N_4O_2$	0.73
 $C_{28}H_{22}F_2N_6O_3$	0.74
 $C_{26}H_{25}F_2N_5O_3$	0.75

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{29}H_{25}F_2N_5O_3$	0.76
 $C_{24}H_{20}F_2N_4O_2S$	0.77
 $C_{24}H_{20}F_2N_4O_3$	0.78
 $C_{27}H_{28}F_2N_6O_2$	0.79

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{29}H_{23}F_2N_5O_2$	0.80
 $C_{30}H_{27}F_2N_5O_3$	0.81
 $C_{24}H_{20}F_2N_4O_2S$	0.82
 $C_{30}H_{26}F_2N_6O_2$	0.83

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{26}H_{23}F_2N_5O_3$	0.84
 $C_{28}H_{23}F_2N_5O_2$	0.85
 $C_{25}H_{29}F_2N_5O_2$	0.86
 $C_{27}H_{26}F_2N_6O_2$	0.87

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{28}H_{30}F_2N_6O_2$	0.88
 $C_{27}H_{26}F_2N_6O_2$	0.89
 $C_{27}H_{28}F_2N_6O_2$	0.90
 $C_{26}H_{25}F_2N_5O_2S$	0.91

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{27}H_{26}F_2N_6O_2$	0.92
 $C_{25}H_{20}F_2N_8O_2$	0.93
 $C_{28}H_{27}F_2N_5O_3$	0.94
 $C_{28}H_{27}F_2N_5O_3$	0.95

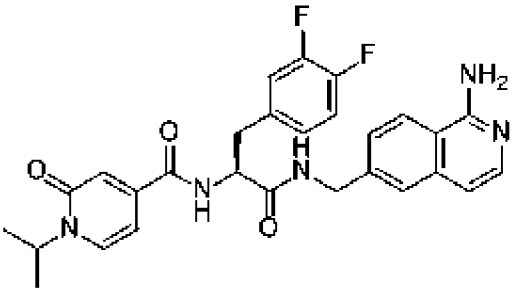
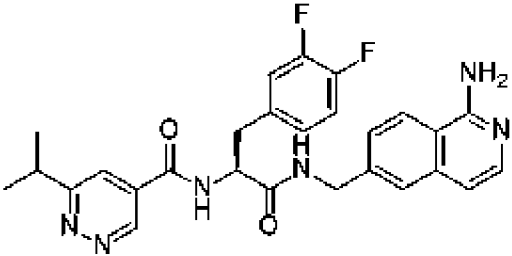
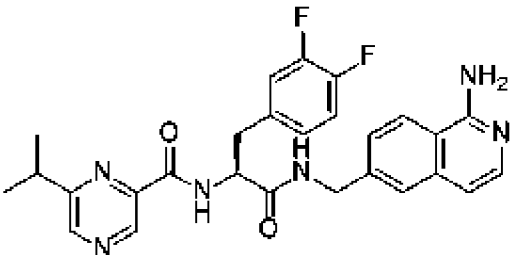
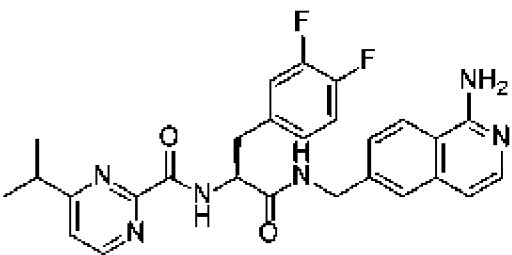
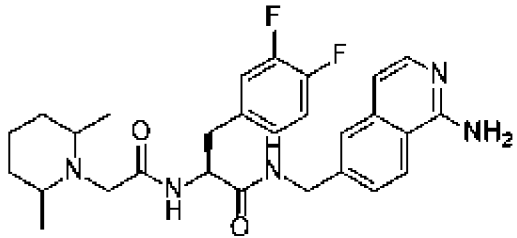
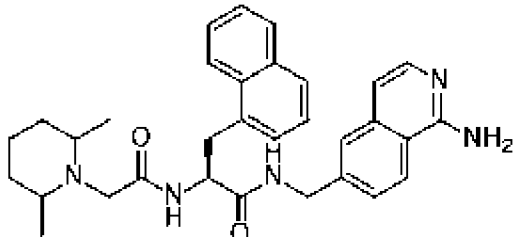
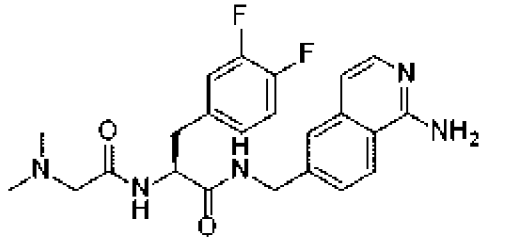
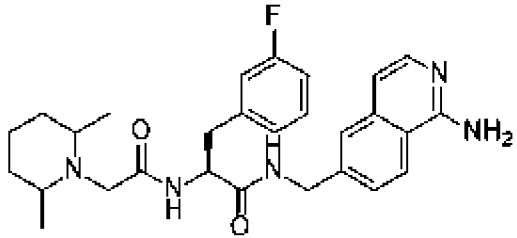
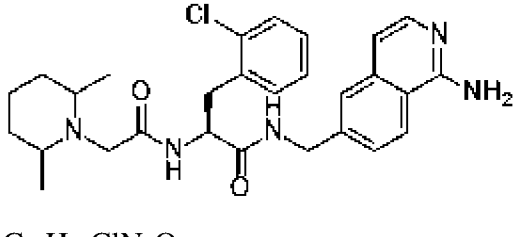
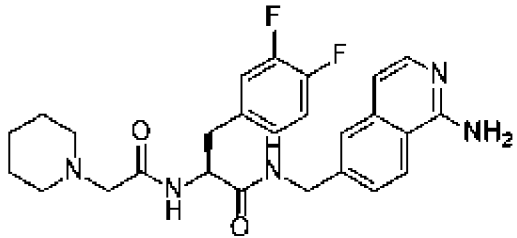
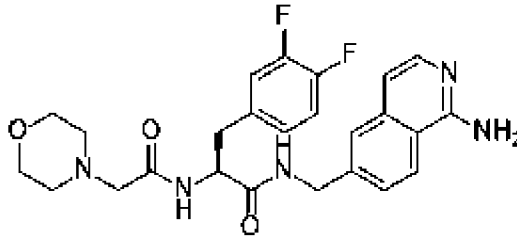
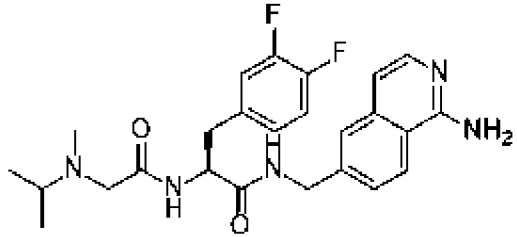
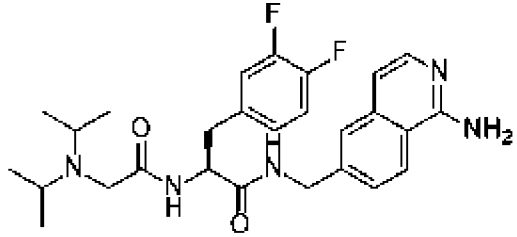
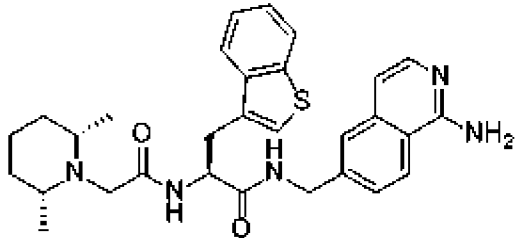
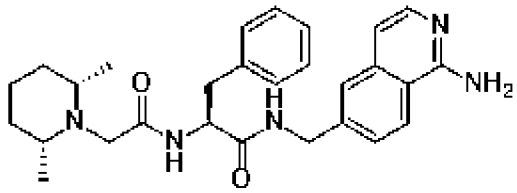
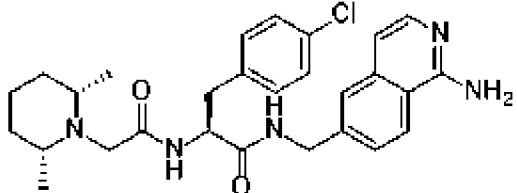
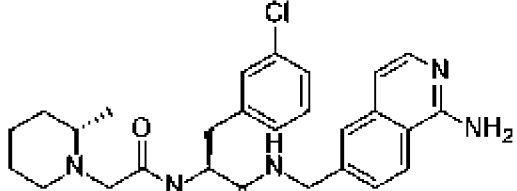
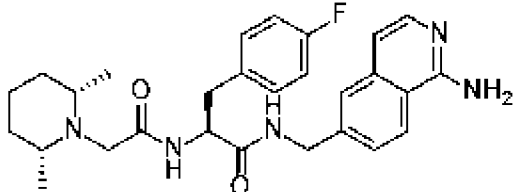
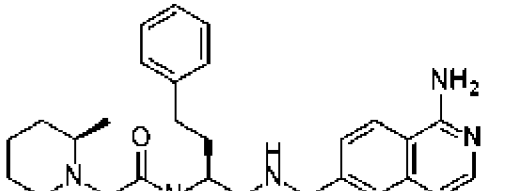
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{28}H_{27}F_2N_5O_3$	0.96
 $C_{27}H_{26}F_2N_6O_2$	0.97
 $C_{27}H_{26}F_2N_6O_2$	0.98
 $C_{27}H_{26}F_2N_6O_2$	0.99

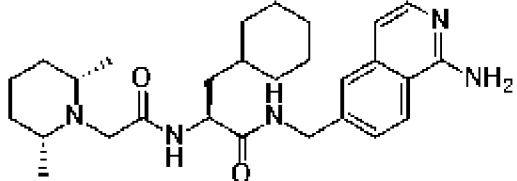
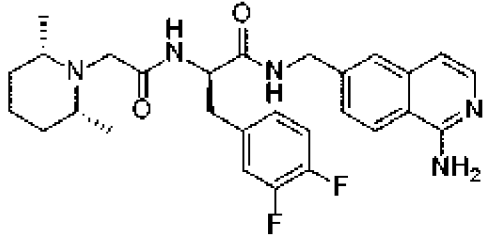
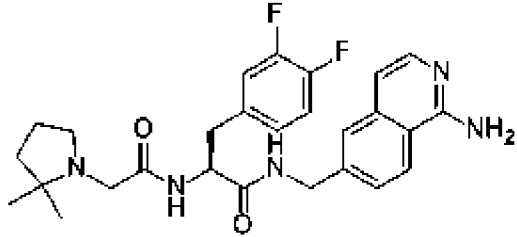
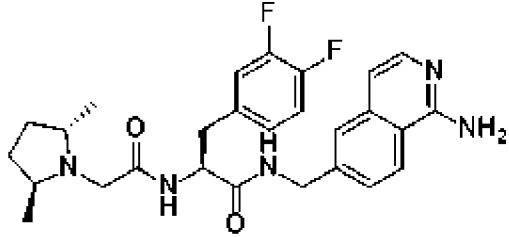
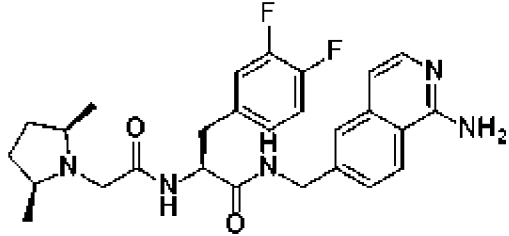
Таблица 2

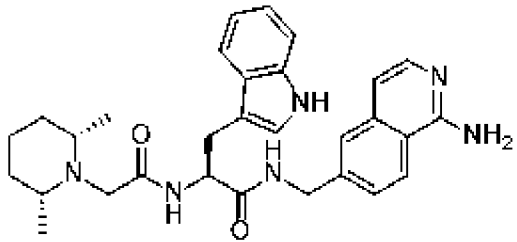
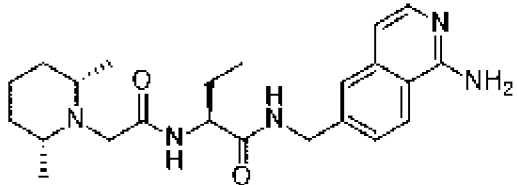
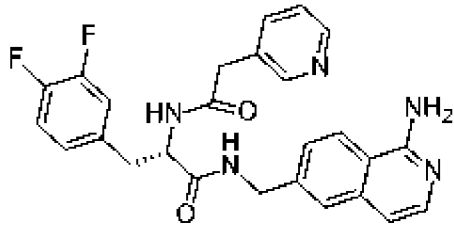
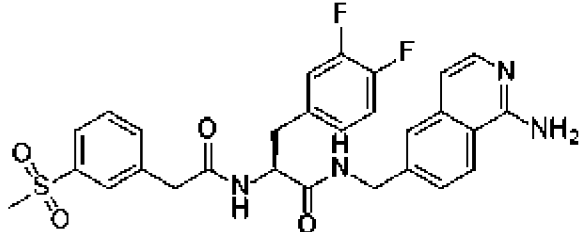
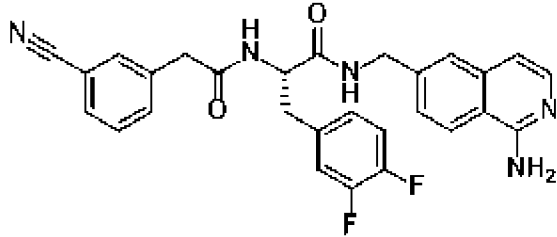
Структура Молекулярная формула	Пример No.
-----------------------------------	------------

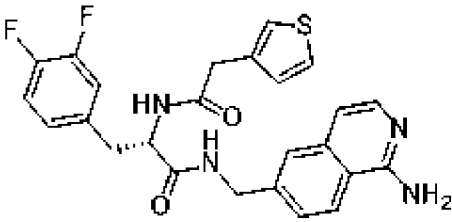
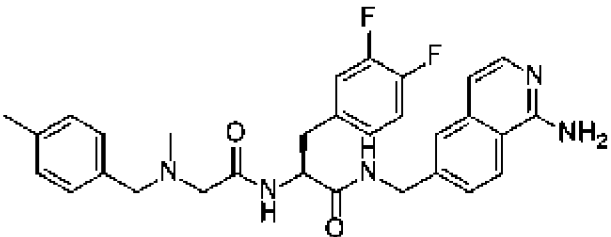
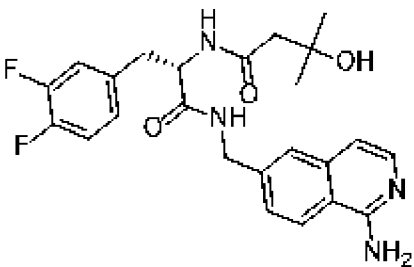
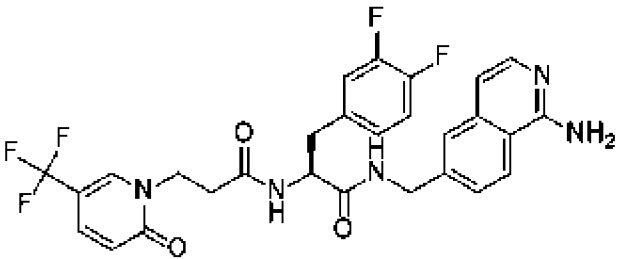
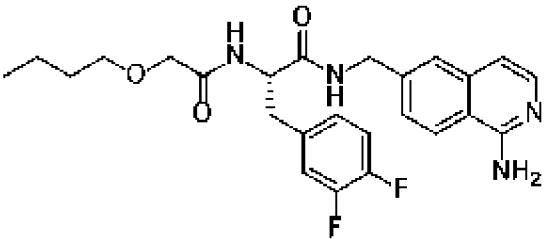
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{28}H_{33}F_2N_5O_2$	3.01
 $C_{32}H_{37}N_5O_2$	3.02
 $C_{23}H_{25}F_2N_5O_2$	3.03
 $C_{28}H_{34}FN_5O_2$	3.04
 $C_{28}H_{34}ClN_5O_2$	3.05

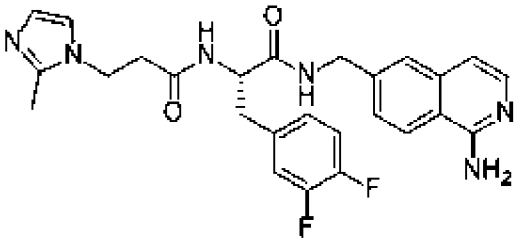
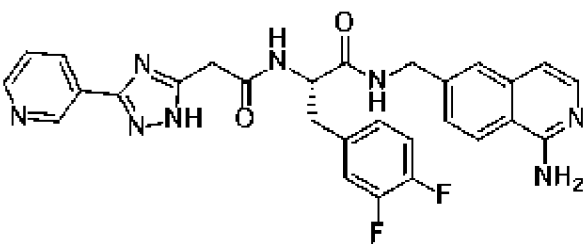
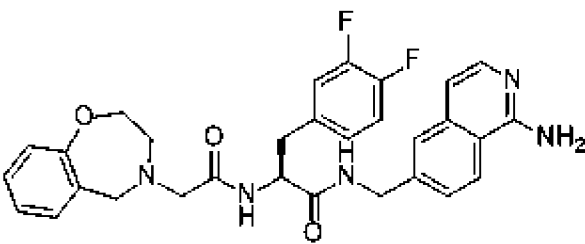
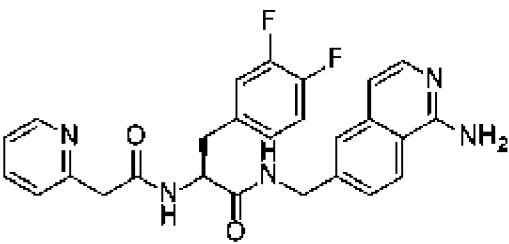
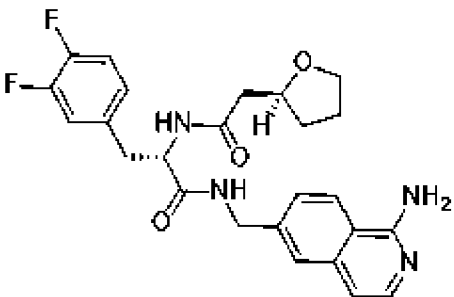
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{26}H_{29}F_2N_5O_2$	3.06
 $C_{25}H_{27}F_2N_5O_3$	3.07
 $C_{25}H_{29}F_2N_5O_2$	3.08
 $C_{27}H_{33}F_2N_5O_2$	3.09
 $C_{30}H_{35}N_5O_2S$	3.10

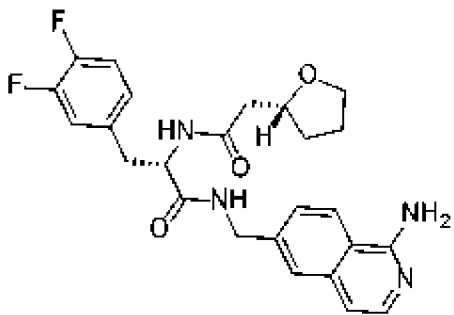
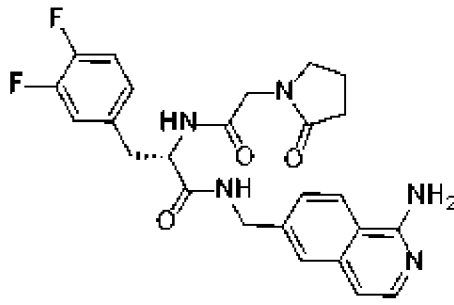
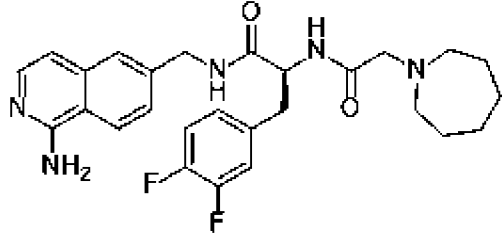
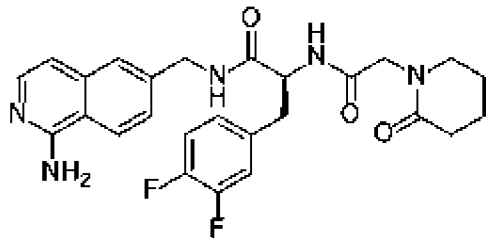
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{28}H_{35}N_5O_2$	3.11
 $C_{28}H_{34}ClN_5O_2$	3.12
 $C_{28}H_{34}ClN_5O_2$	3.13
 $C_{28}H_{34}FN_5O_2$	3.14
 $C_{29}H_{37}N_5O_2$	3.15

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{28}H_{41}N_5O_2$	3.16
 $C_{28}H_{33}F_2N_5O_2$	3.17
 $C_{27}H_{31}F_2N_5O_2$	3.18
 $C_{27}H_{31}F_2N_5O_2$	3.19
 $C_{27}H_{31}F_2N_5O_2$	3.20

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{30}H_{36}N_6O_2$	3.21
 $C_{23}H_{33}N_5O_2$	3.22
 $C_{26}H_{23}F_2N_5O_2$	3.23
 $C_{28}H_{26}F_2N_4O_4S$	3.24
 $C_{28}H_{23}F_2N_5O_2$	3.25

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{25}H_{22}F_2N_4O_2S$	3.26
 $C_{30}H_{31}F_2N_5O_2$	3.27
 $C_{24}H_{26}F_2N_4O_3$	3.28
 $C_{28}H_{24}F_5N_5O_3$	3.29
 $C_{25}H_{28}F_2N_4O_3$	3.30

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{26}H_{26}F_2N_6O_2$	3.31
 $C_{28}H_{24}F_2N_8O_2$	3.32
 $C_{30}H_{29}F_2N_5O_3$	3.33
 $C_{26}H_{23}F_2N_5O_2$	3.34
 $C_{25}H_{26}F_2N_4O_3$	3.35

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{25}H_{26}F_2N_4O_3$	3.36
 $C_{25}H_{25}F_2N_5O_3$	3.37
 $C_{27}H_{31}F_2N_5O_2$	3.38
 $C_{26}H_{27}F_2N_5O_3$	3.39

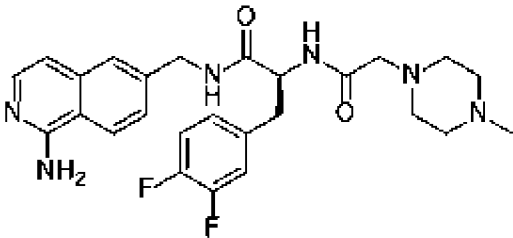
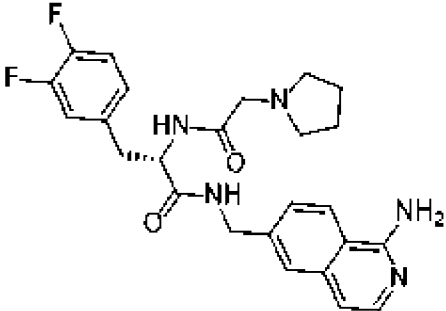
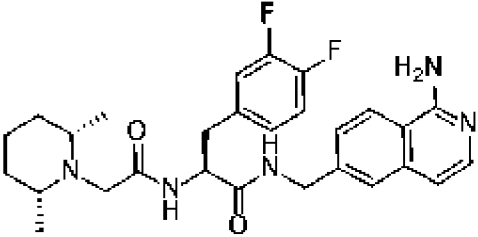
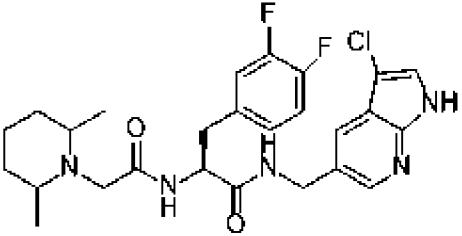
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{26}H_{30}F_2N_6O_2$	3.40
 $C_{25}H_{27}F_2N_5O_2$	3.41
 $C_{28}H_{33}F_2N_5O_2$	3.42

Таблица 3

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{26}H_{30}ClF_2N_5O_2$	3.101

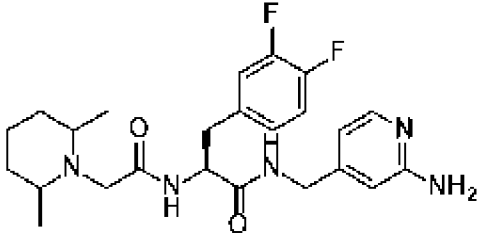
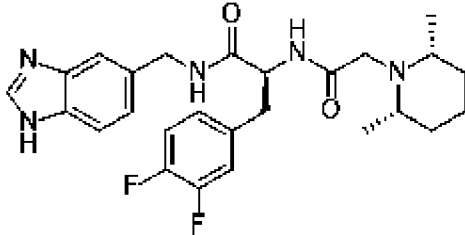
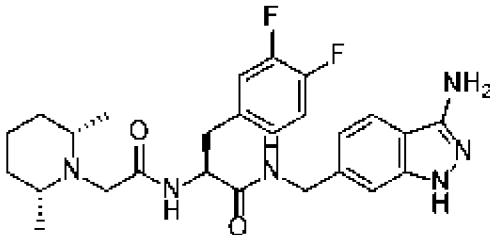
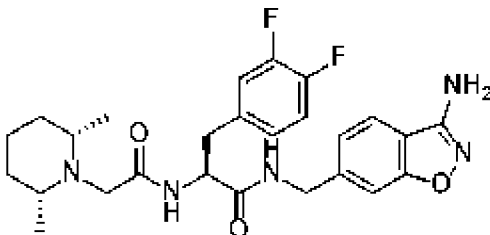
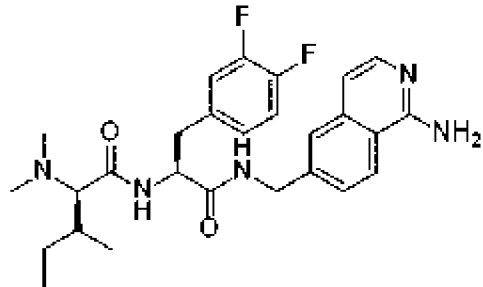
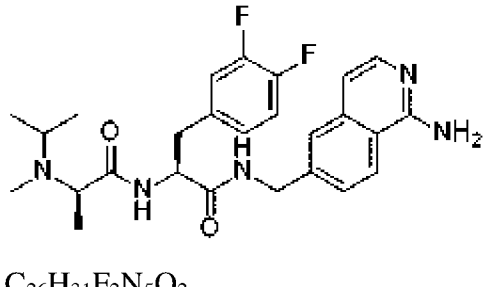
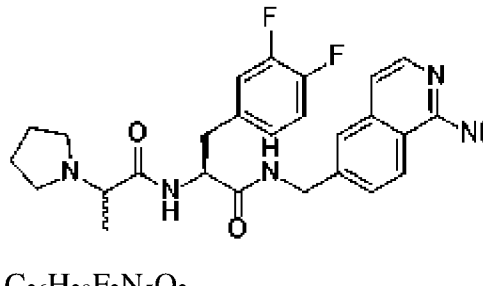
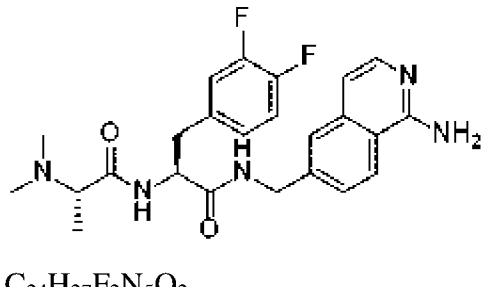
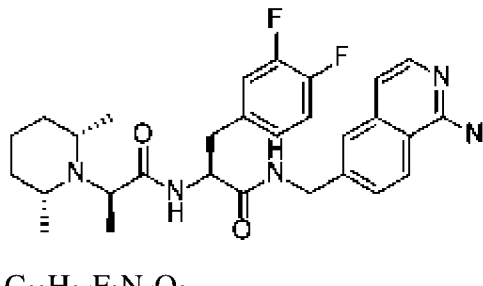
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <chem>C₂₄H₃₁F₂N₅O₂</chem>	3.102
 <chem>C₂₆H₃₁F₂N₅O₂</chem>	3.103
 <chem>C₂₆H₃₂F₂N₆O₂</chem>	3.104
 <chem>C₂₆H₃₁F₂N₅O₃</chem>	3.105

Таблица 4

Структура	Пример №.
Молекулярная формула	

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{27}H_{33}F_2N_5O_2$	5.101
 $C_{26}H_{31}F_2N_5O_2$	5.102
 $C_{26}H_{29}F_2N_5O_2$	5.103
 $C_{24}H_{27}F_2N_5O_2$	5.104
 $C_{29}H_{35}F_2N_5O_2$	5.105

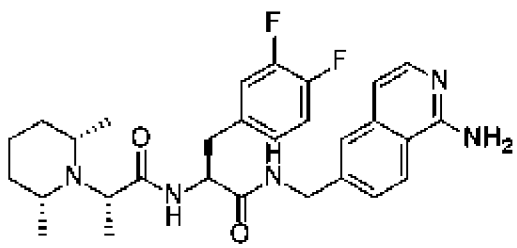
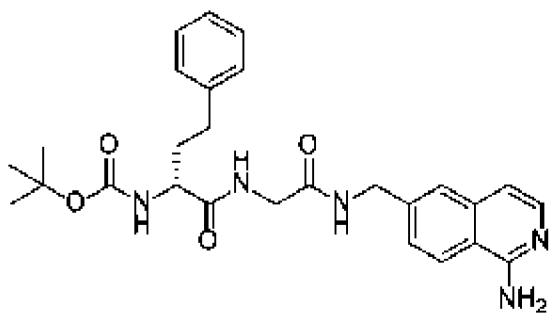
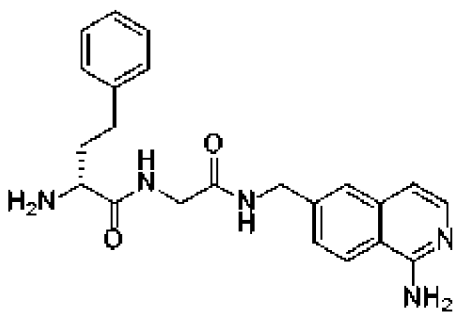
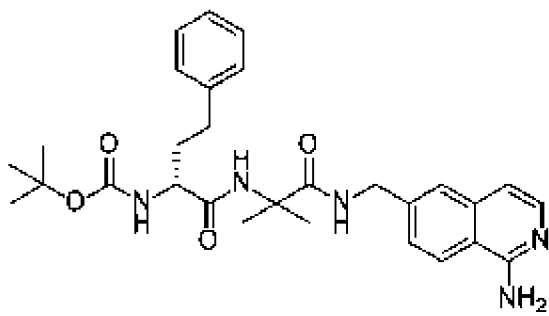
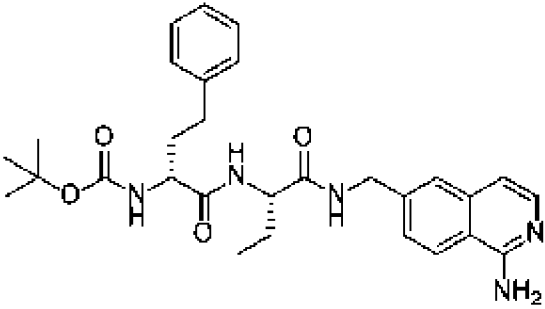
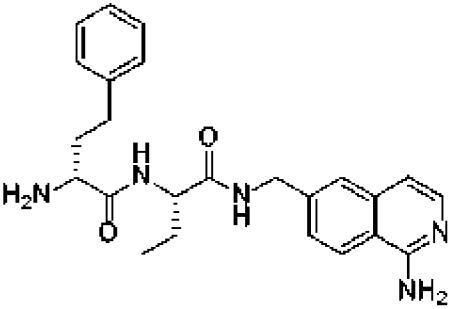
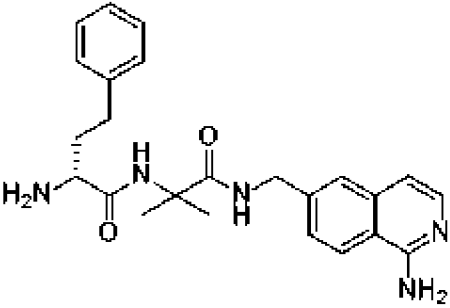
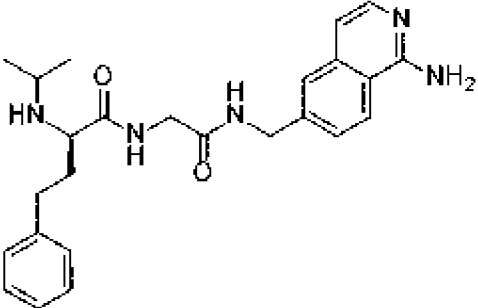
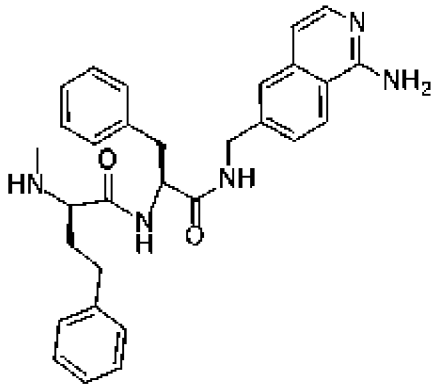
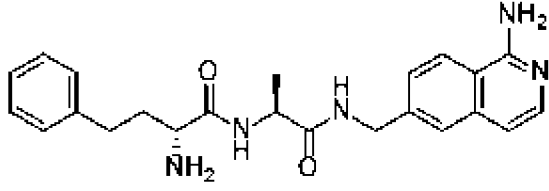
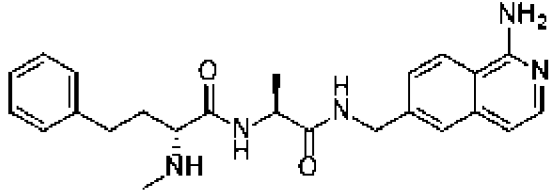
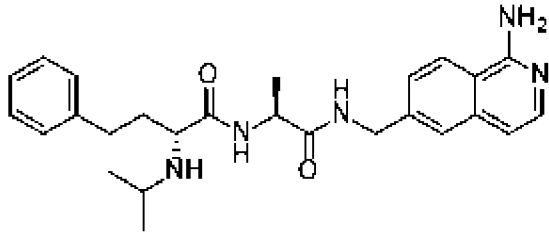
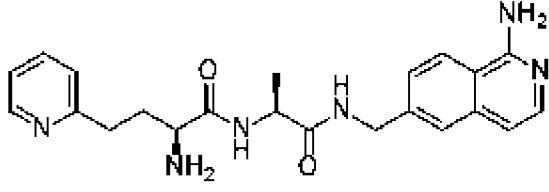
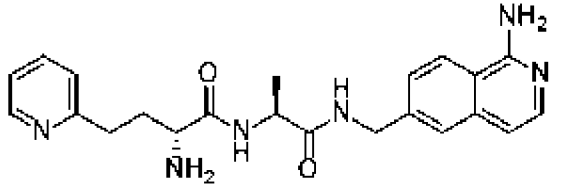
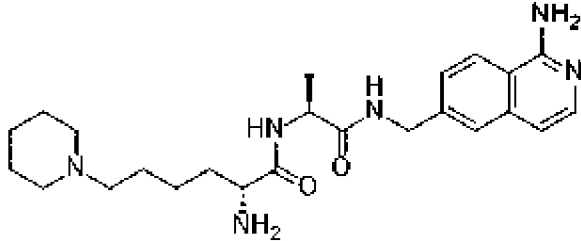
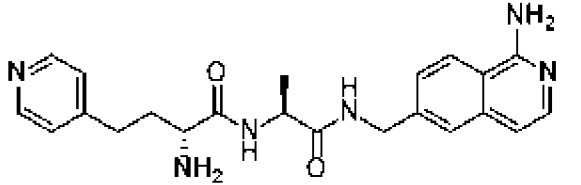
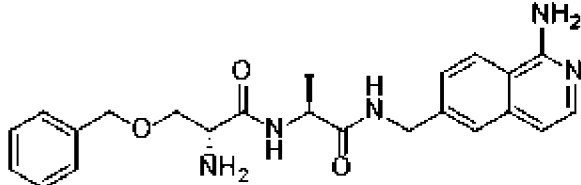
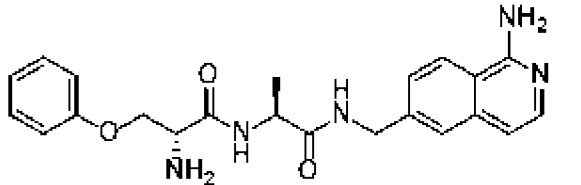
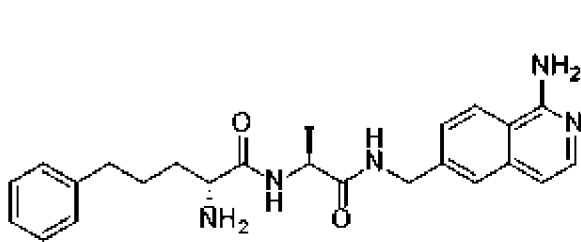
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{29}H_{35}F_2N_5O_2$	5.106

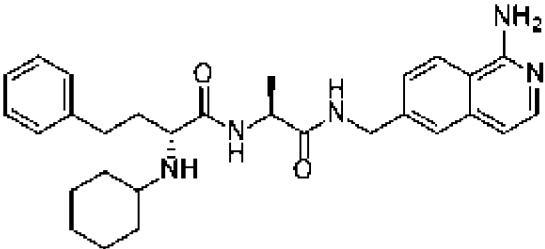
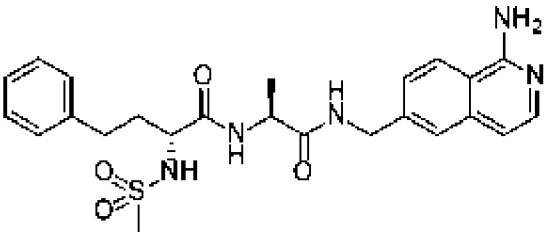
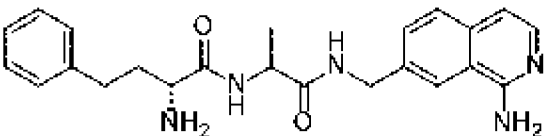
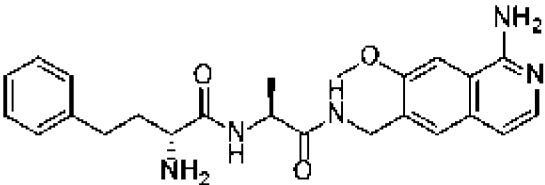
Таблица 5

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{27}H_{33}N_5O_4$	6.01
 $C_{22}H_{25}N_5O_2$	6.02
 $C_{29}H_{37}N_5O_4$	6.03

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{29}H_{37}N_5O_4$	6.04
 $C_{24}H_{29}N_5O_2$	6.05
 $C_{24}H_{29}N_5O_2$	6.06
 $C_{25}H_{31}N_5O_2$	6.07

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{30}H_{33}N_5O_2$	6.08
 $C_{23}H_{27}N_5O_2$	6.09
 $C_{24}H_{29}N_5O_2$	6.10
 $C_{26}H_{33}N_5O_2$	6.11
 $C_{22}H_{26}N_6O_2$	6.12

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{22}H_{26}N_6O_2$	6.13
 $C_{24}H_{36}N_6O_2$	6.14
 $C_{22}H_{26}N_6O_2$	6.15
 $C_{23}H_{27}N_5O_3$	6.16
 $C_{22}H_{25}N_5O_3$	6.17
	6.18

Структура Молекулярная формула	Пример No.
C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₂	
 C ₂₉ H ₃₇ N ₅ O ₂	6.19
 C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₄ S	6.20
 C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₂	6.21
 C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃	6.22

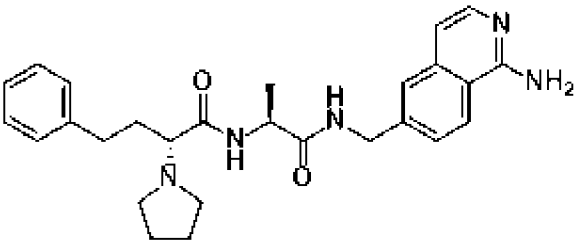
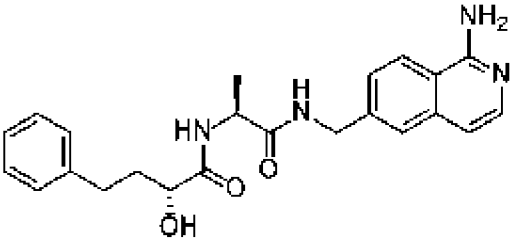
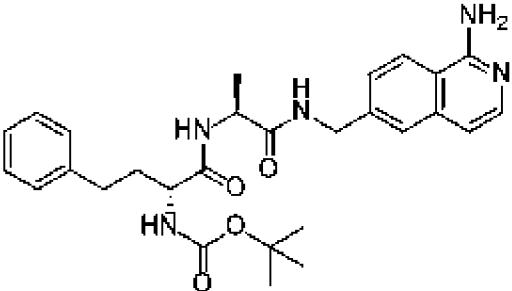
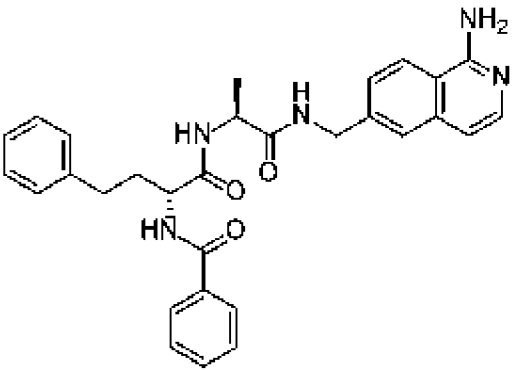
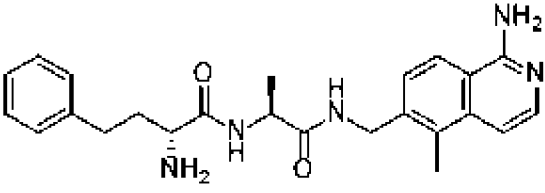
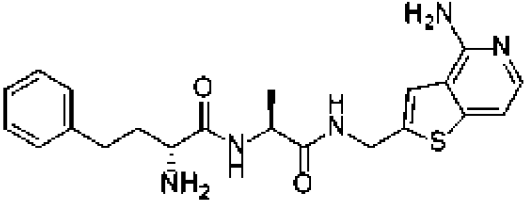
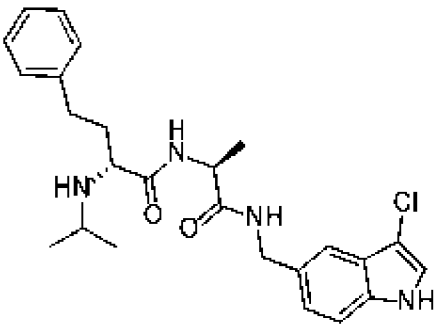
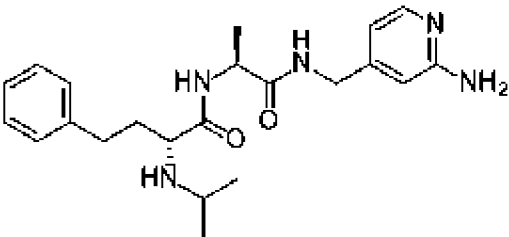
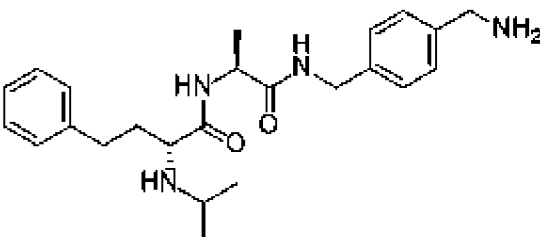
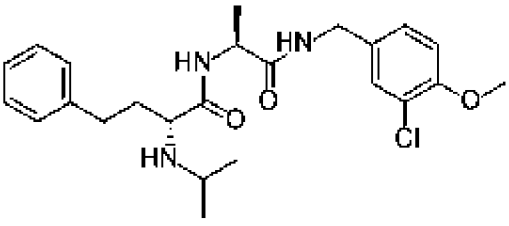
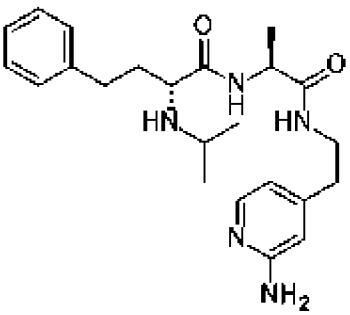
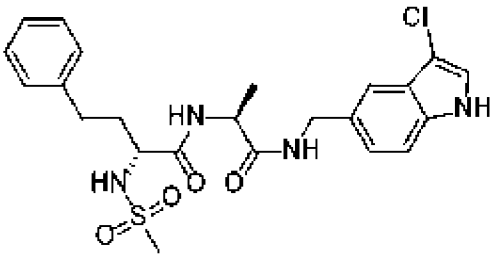
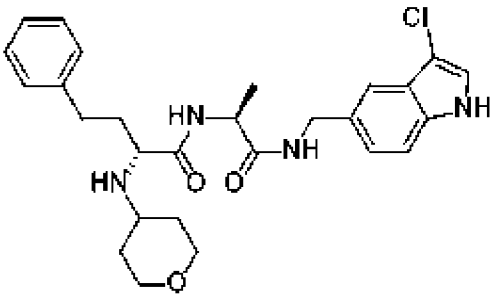
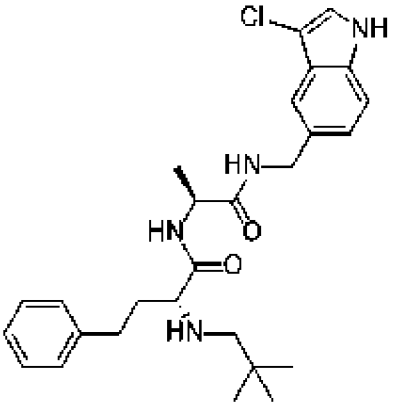
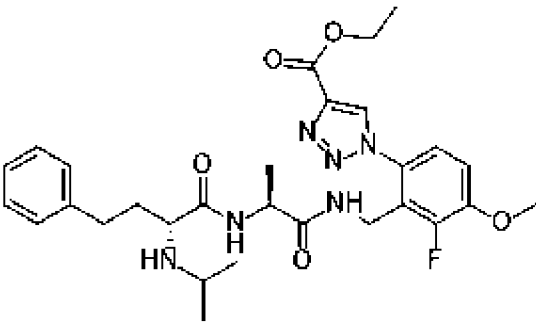
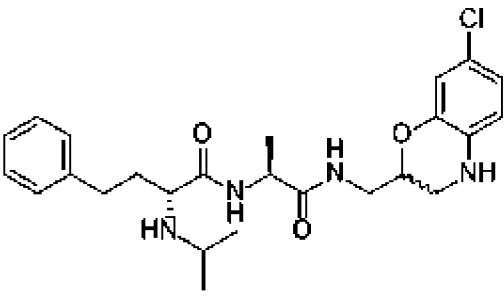
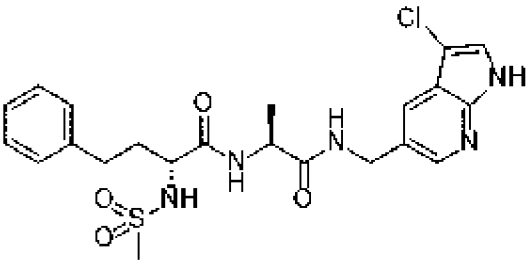
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{27}H_{33}N_5O_2$	6.23
 $C_{23}H_{26}N_4O_3$	6.24
 $C_{28}H_{35}N_5O_4$	6.25
 $C_{30}H_{31}N_5O_3$	6.26

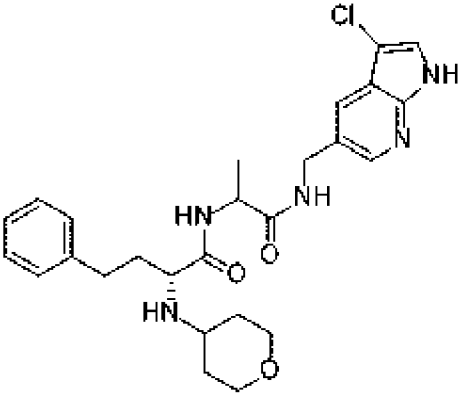
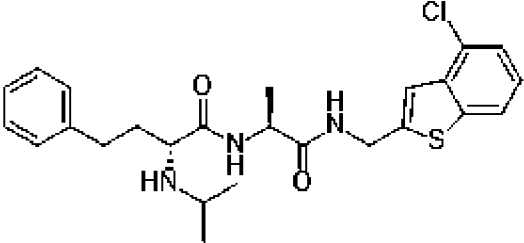
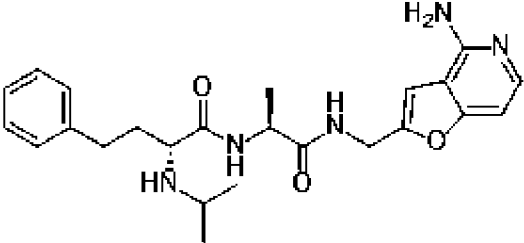
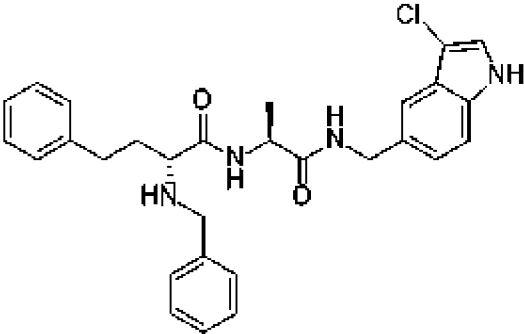
Таблица 6

Структура Молекулярная формула	Пример No.
-----------------------------------	------------

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{24}H_{29}N_5O_2$	9.06
 $C_{21}H_{25}N_5O_2S$	9.07
 $C_{25}H_{31}ClN_4O_2$	9.08
 $C_{22}H_{31}N_5O_2$	9.09
 $C_{24}H_{34}N_4O_2$	9.10

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{24}H_{32}ClN_3O_3$	9.11
 $C_{23}H_{33}N_5O_2$	9.12
 $C_{23}H_{27}ClN_4O_4S$	9.16
 $C_{27}H_{33}ClN_4O_3$	9.17

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{27}H_{35}ClN_4O_2$	9.18
 $C_{29}H_{37}FN_6O_5$	9.19
 $C_{25}H_{33}ClN_4O_3$	9.20
 $C_{22}H_{26}ClN_5O_4S$	9.21

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{26}H_{32}ClN_5O_3$	9.22
 $C_{25}H_{30}ClN_3O_2S$	9.23
 $C_{24}H_{31}N_5O_3$	9.24
 $C_{29}H_{31}ClN_4O_2$	9.25

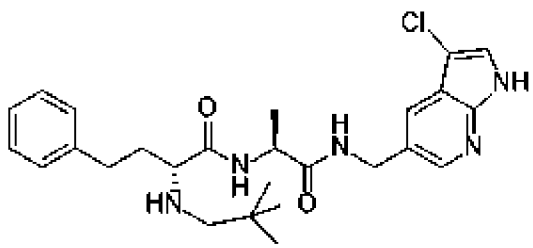
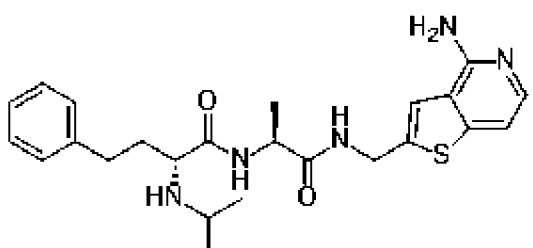
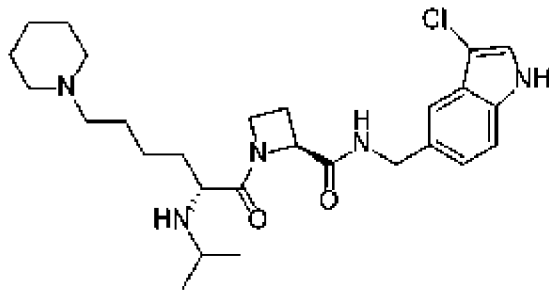
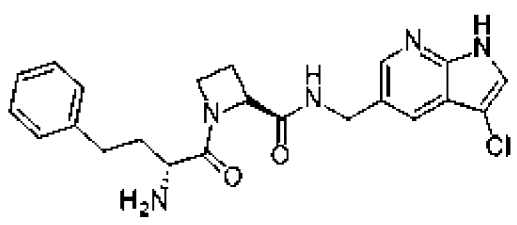
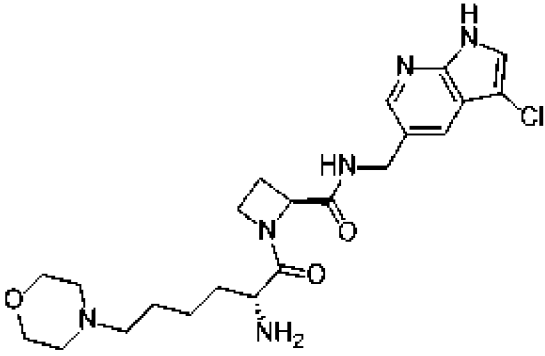
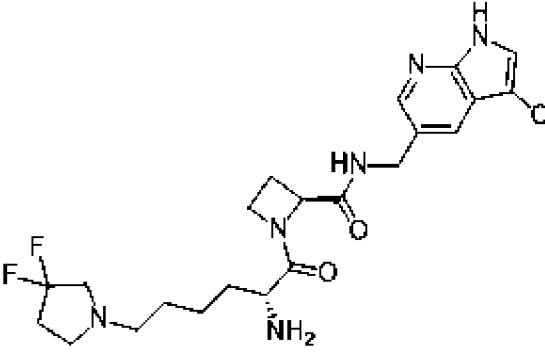
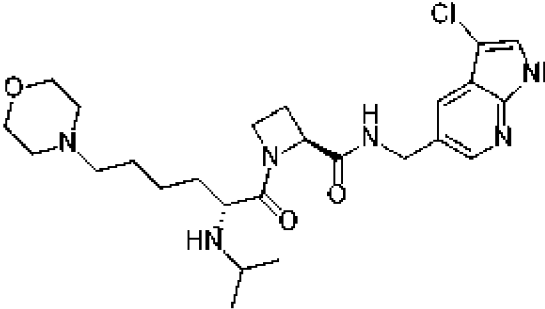
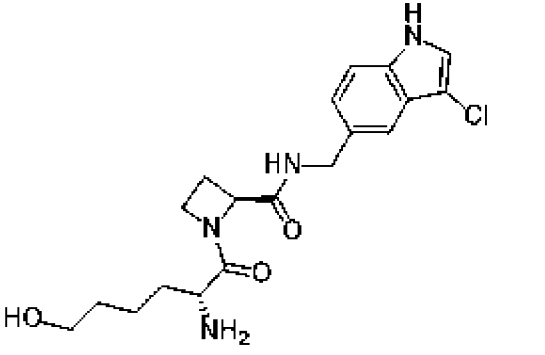
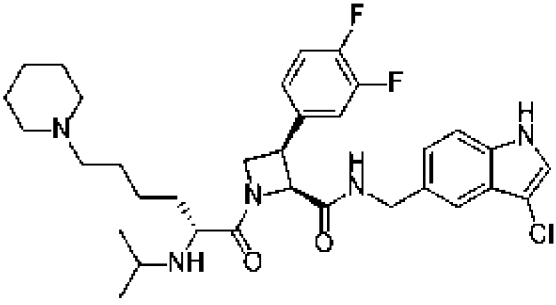
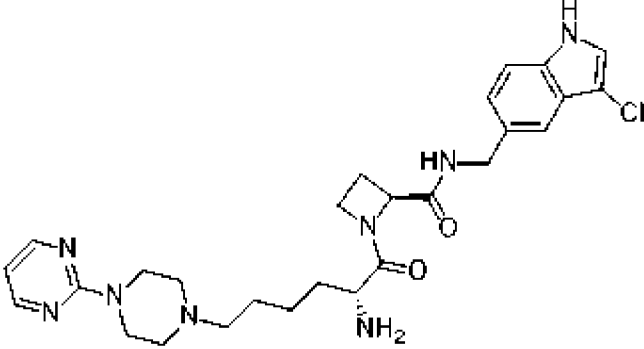
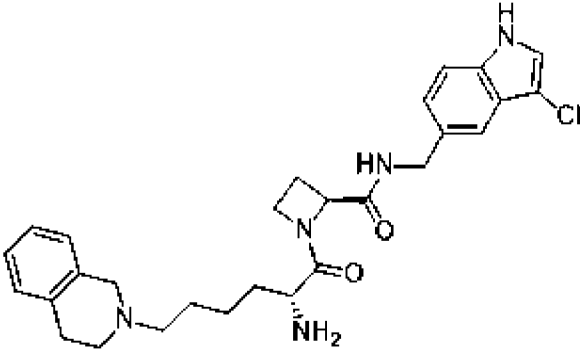
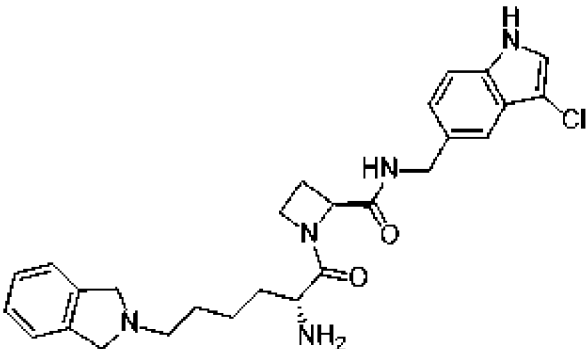
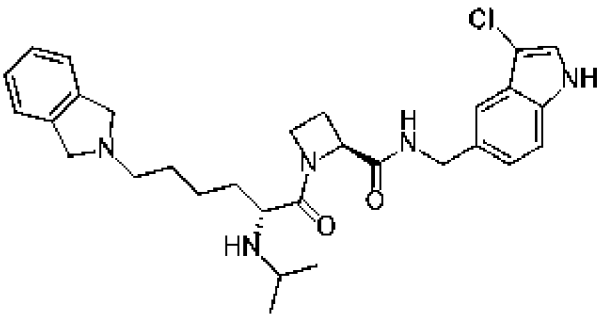
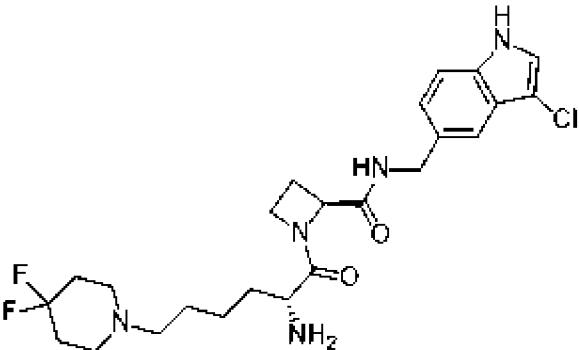
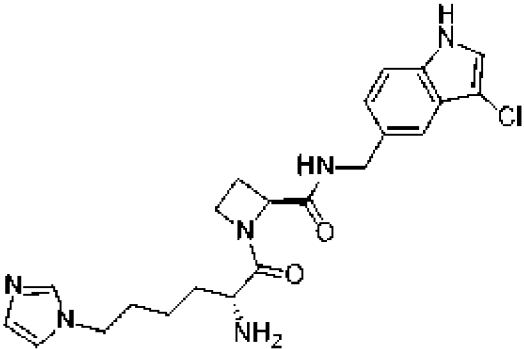
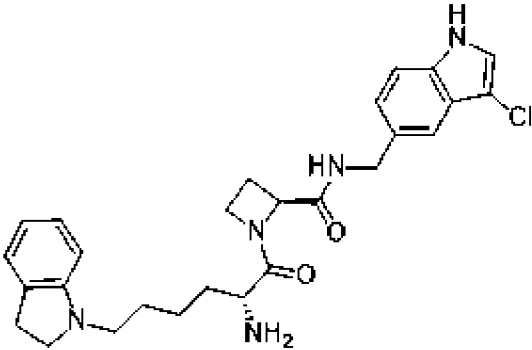
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{26}H_{34}ClN_5O_2$	9.26
 $C_{24}H_{31}N_5O_2S$	9.27

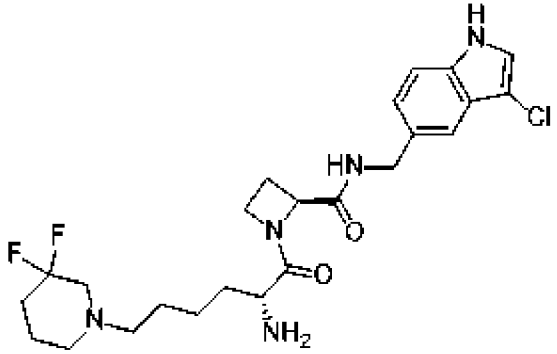
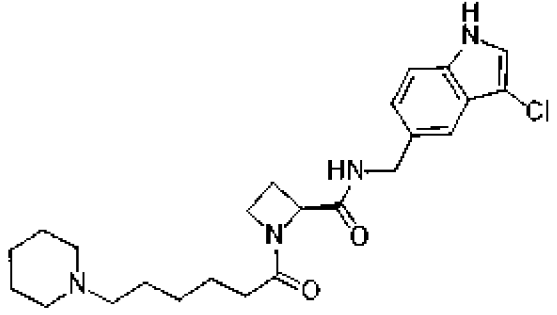
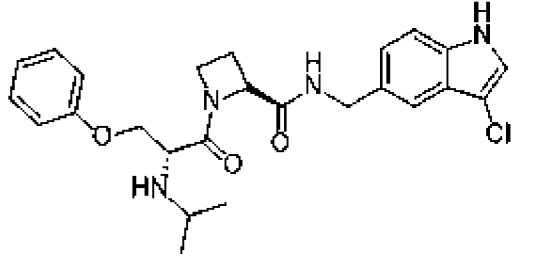
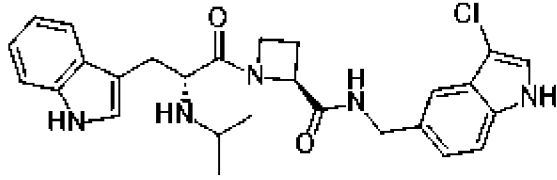
Таблица 7

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{27}H_{40}ClN_5O_2$	10.01
 $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$	10.02

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{22}H_{31}ClN_6O_3$	10.03
 $C_{22}H_{29}ClF_2N_6O_2$	10.04
 $C_{25}H_{37}ClN_6O_3$	10.05
 $C_{19}H_{25}ClN_4O_3$	10.06

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{33}H_{42}ClF_2N_5O_2$	10.07
 $C_{27}H_{35}ClN_8O_2$	10.08
 $C_{28}H_{34}ClN_5O_2$	10.09
 $C_{27}H_{32}ClN_5O_2$	10.10

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{30}H_{38}ClN_5O_2$	10.11
 $C_{24}H_{32}ClF_2N_5O_2$	10.12
 $C_{22}H_{27}ClN_6O_2$	10.13
 $C_{27}H_{32}ClN_5O_2$	10.14

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{24}H_{32}ClF_2N_5O_2$	10.15
 $C_{24}H_{33}ClN_4O_2$	10.16
 $C_{25}H_{29}ClN_4O_3$	10.17
 $C_{27}H_{30}ClN_5O_2$	10.18

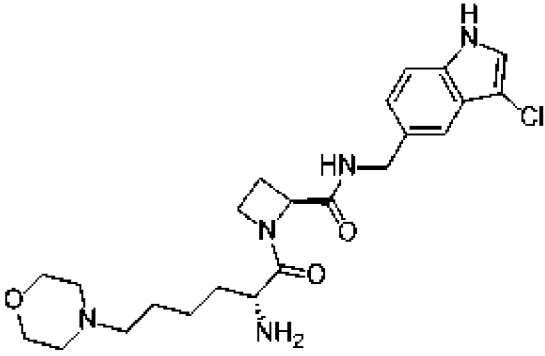
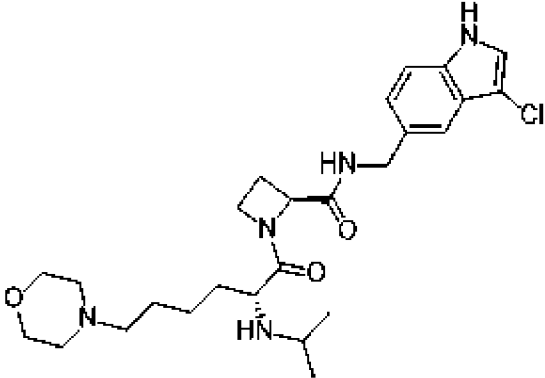
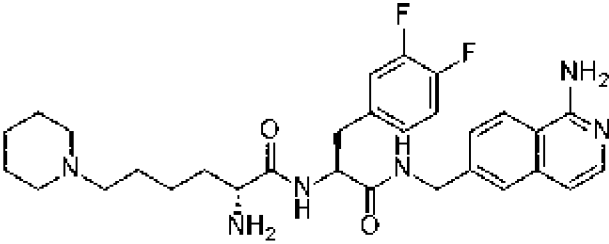
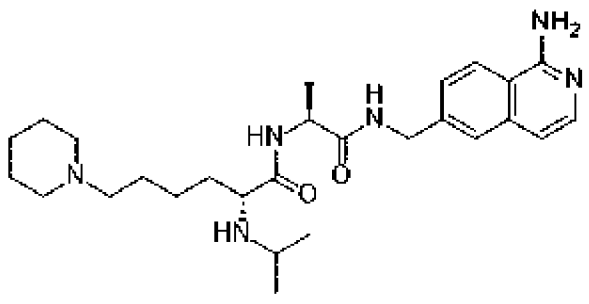
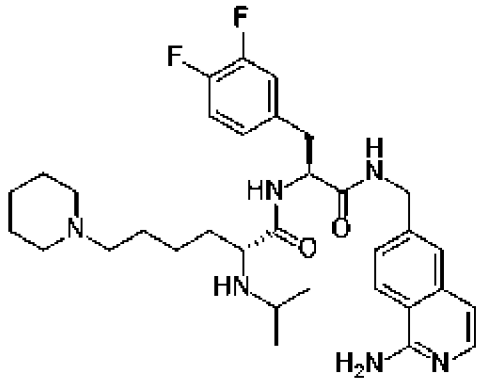
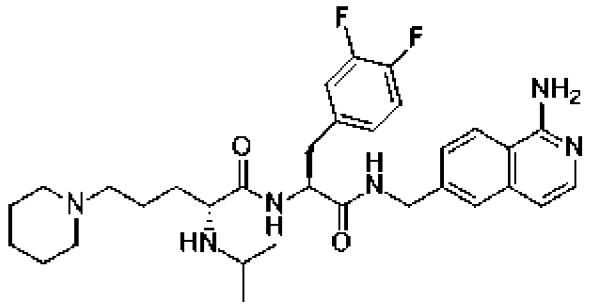
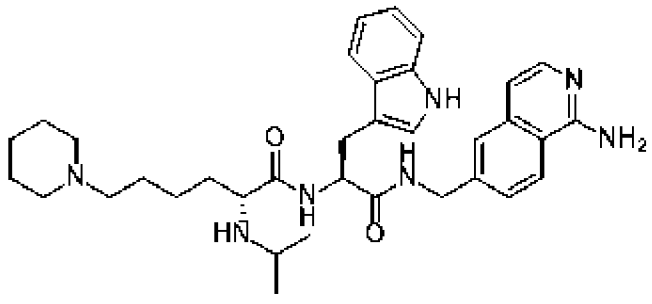
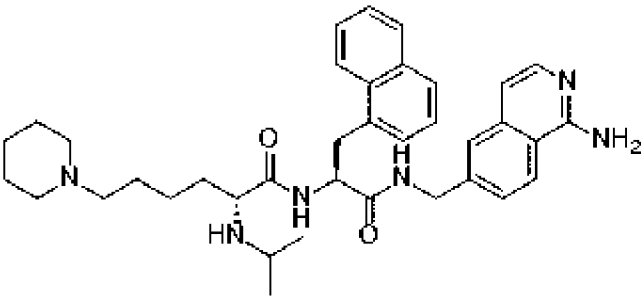
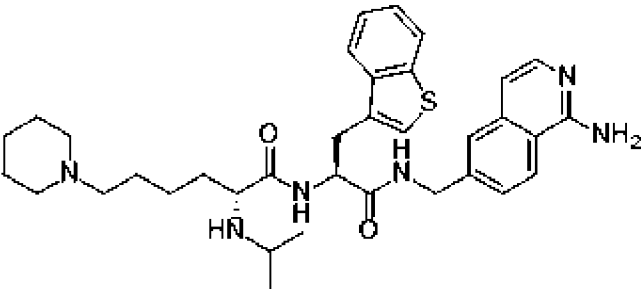
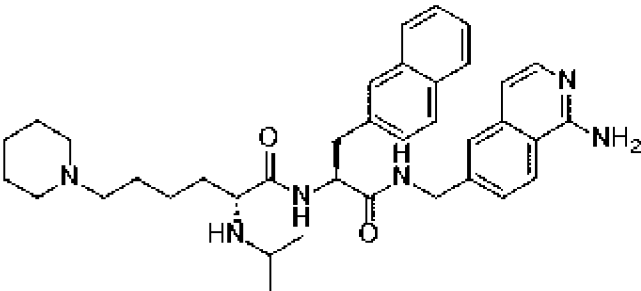
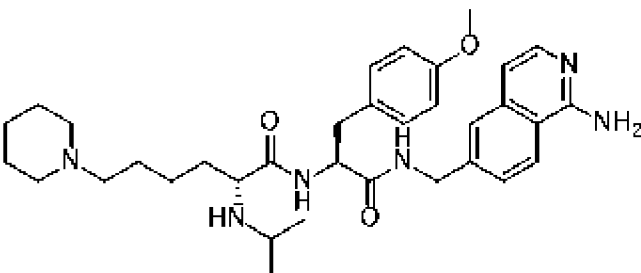
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{23}H_{32}ClN_5O_3$	10.19
 $C_{26}H_{38}ClN_5O_3$	10.20

Таблица 8

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{30}H_{38}F_2N_6O_2$	12.01

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{27}H_{42}N_6O_2$	12.02
 $C_{33}H_{44}F_2N_6O_2$	12.03
 $C_{32}H_{42}F_2N_6O_2$	12.04
 $C_{35}H_{47}N_7O_2$	12.05

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{37}H_{48}N_6O_2$	12.06
 $C_{35}H_{46}N_6O_2S$	12.07
 $C_{37}H_{48}N_6O_2$	12.08
 $C_{34}H_{48}N_6O_3$	12.09

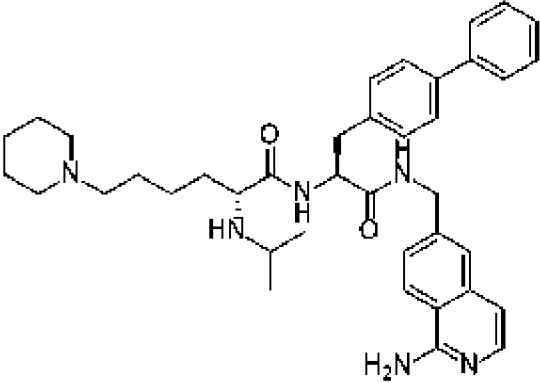
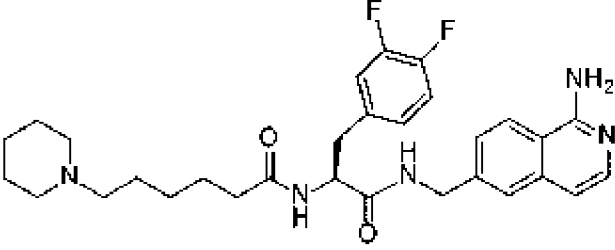
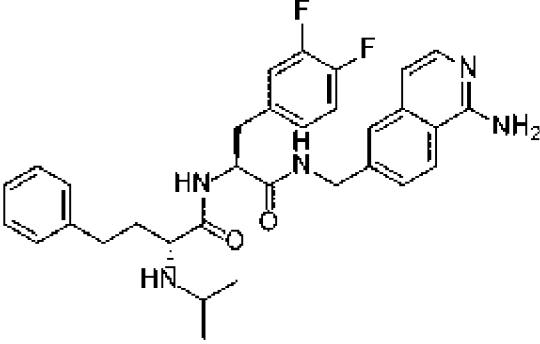
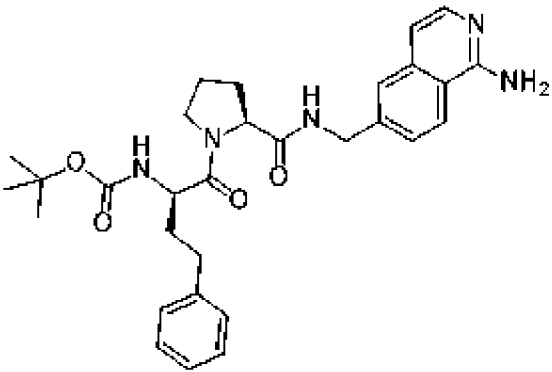
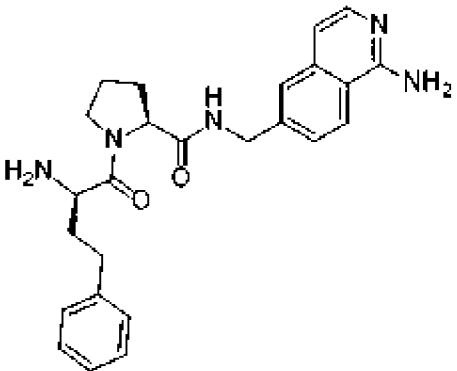
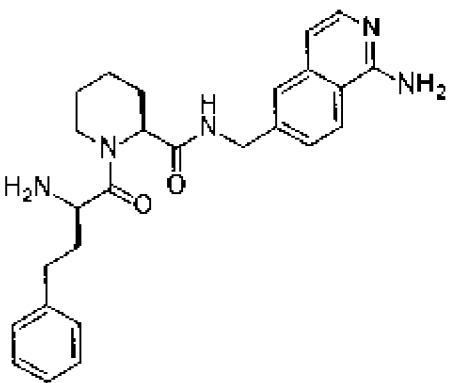
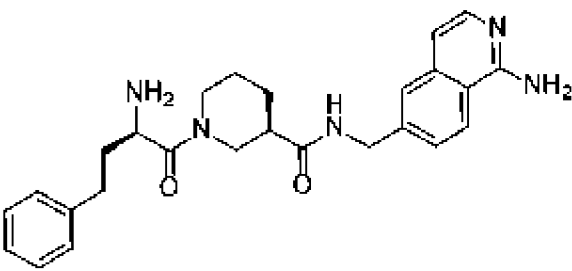
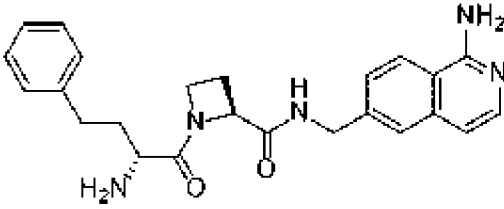
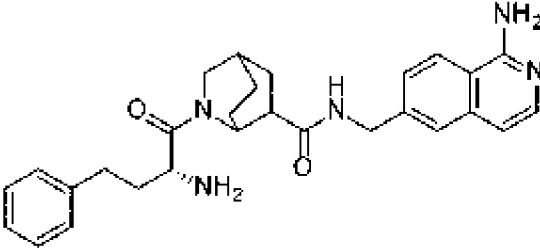
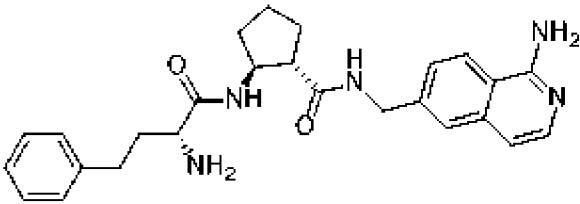
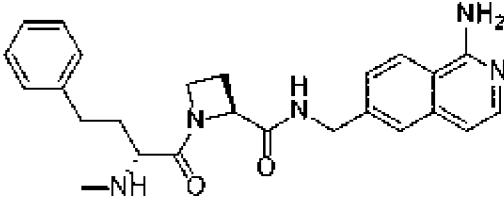
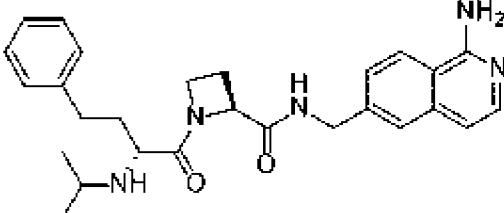
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{39}H_{50}N_6O_2$	12.10
 $C_{30}H_{37}F_2N_5O_2$	12.11
 $C_{32}H_{35}F_2N_5O_2$	12.12

Таблица 9

Структура Молекулярная формула	Пример No.
-----------------------------------	------------

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{30}H_{37}N_5O_4$	17.01
 $C_{25}H_{29}N_5O_2$	17.02
 $C_{26}H_{31}N_5O_2$	17.03
 $C_{26}H_{31}N_5O_2$	17.04

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{24}H_{27}N_5O_2$	17.05
 $C_{28}H_{33}N_5O_2$	17.06
 $C_{26}H_{31}N_5O_2$	17.07
 $C_{25}H_{29}N_5O_2$	17.08
 $C_{27}H_{33}N_5O_2$	17.09

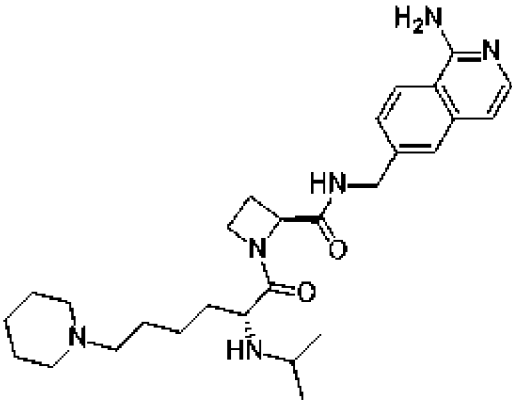
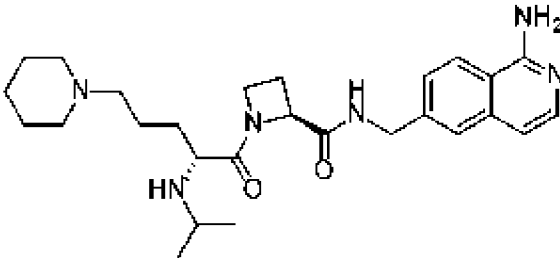
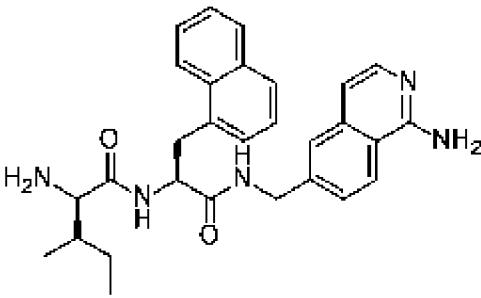
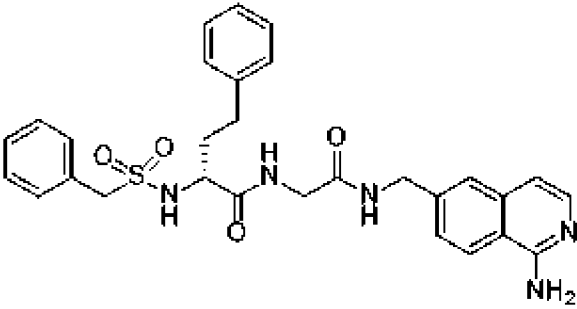
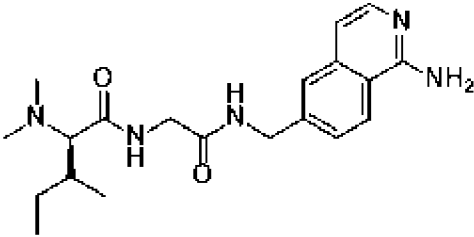
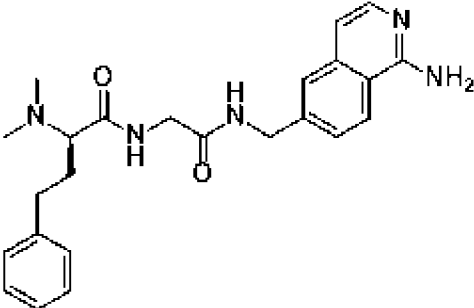
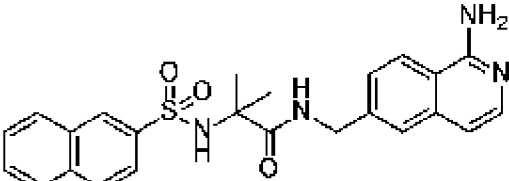
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{28}H_{42}N_6O_2$	17.10
 $C_{27}H_{40}N_6O_2$	17.11

Таблица 10

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{29}H_{33}N_5O_2$	18.101

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <chem>C29H31N5O4S</chem>	18.102
 <chem>C20H29N5O2</chem>	18.103
 <chem>C24H29N5O2</chem>	18.104
 <chem>C24H24N4O3S</chem>	18.105

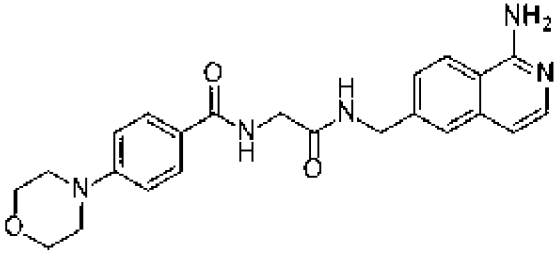
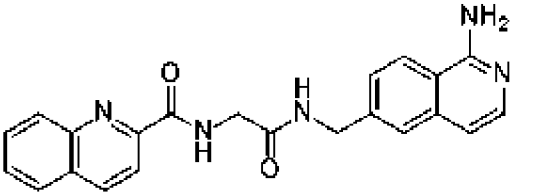
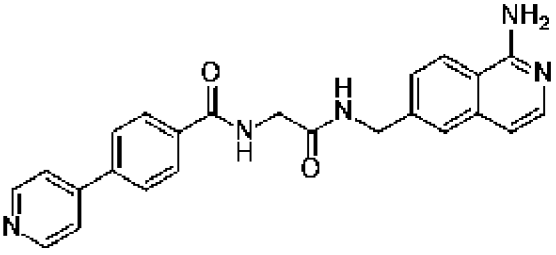
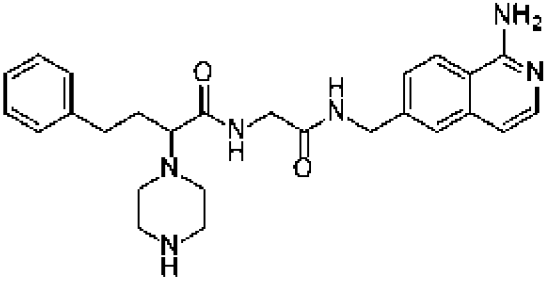
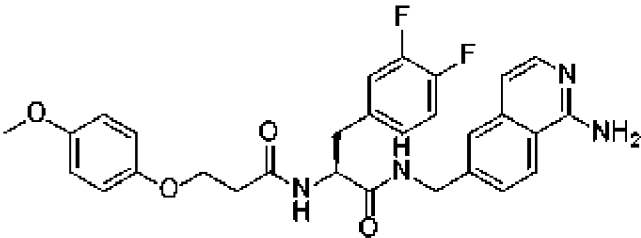
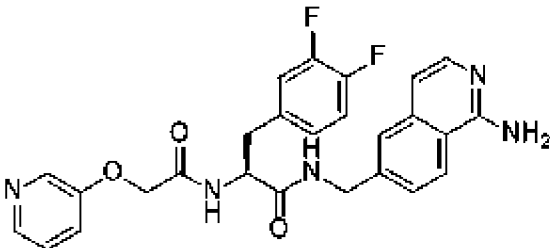
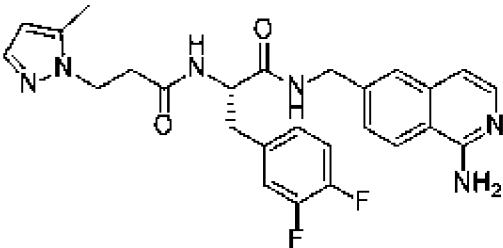
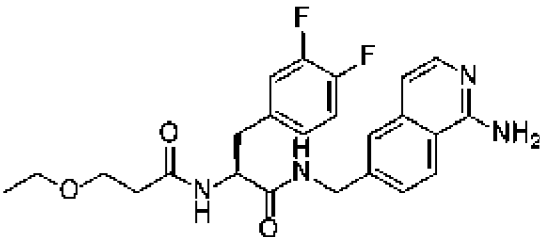
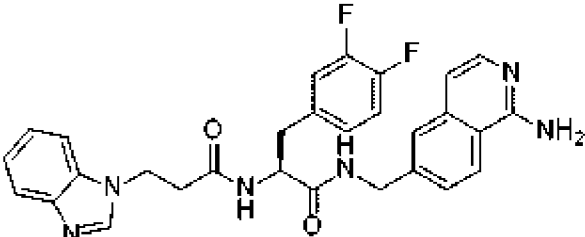
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{23}H_{25}N_5O_3$	18.106
 $C_{22}H_{19}N_5O_2$	18.107
 $C_{24}H_{21}N_5O_2$	18.108
 $C_{26}H_{32}N_6O_2$	18.109

Таблица 11

Структура Молекулярная формула	Пример No.
-----------------------------------	------------

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{29}H_{28}F_2N_4O_4$	20.01
 $C_{26}H_{23}F_2N_5O_3$	20.02
 $C_{26}H_{26}F_2N_6O_2$	20.03
 $C_{24}H_{26}F_2N_4O_3$	20.04
 $C_{29}H_{26}F_2N_6O_2$	20.05

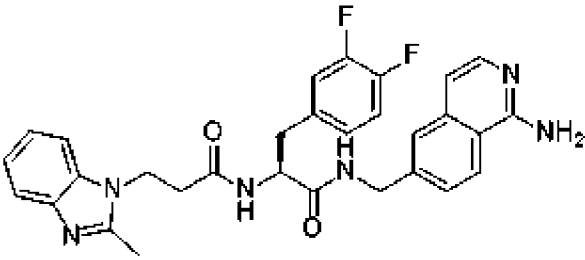
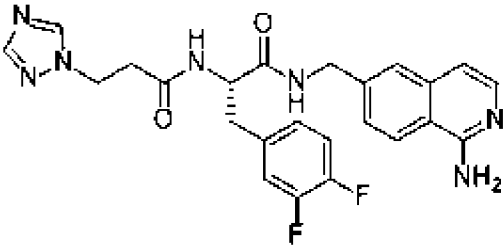
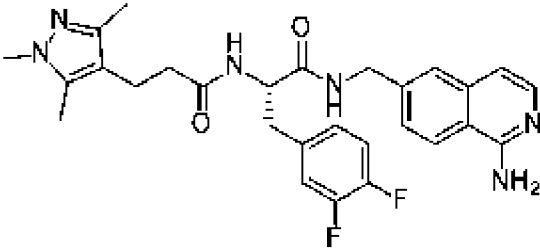
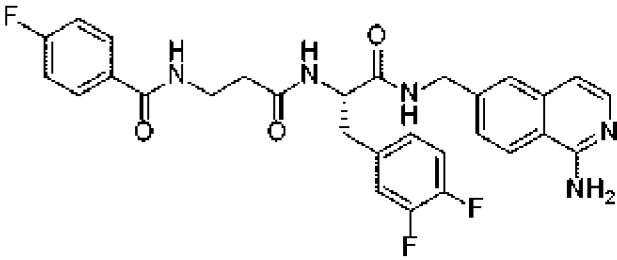
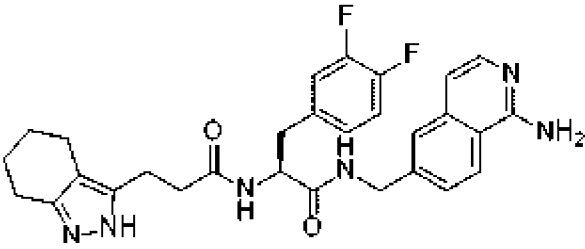
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{30}H_{28}F_2N_6O_2$	20.06
 $C_{24}H_{23}F_2N_7O_2$	20.07
 $C_{28}H_{30}F_2N_6O_2$	20.08
 $C_{29}H_{26}F_3N_5O_3$	20.09
 $C_{29}H_{30}F_2N_6O_2$	20.10

Таблица 12

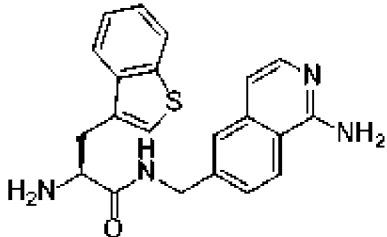
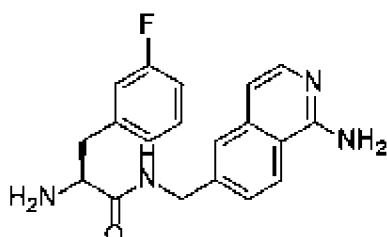
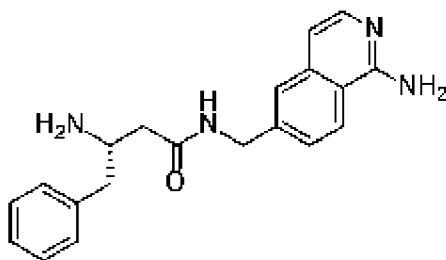
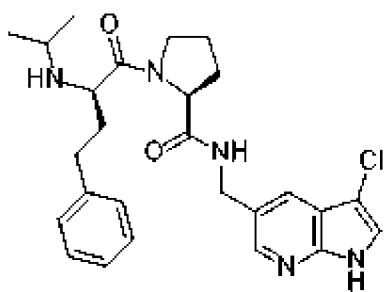
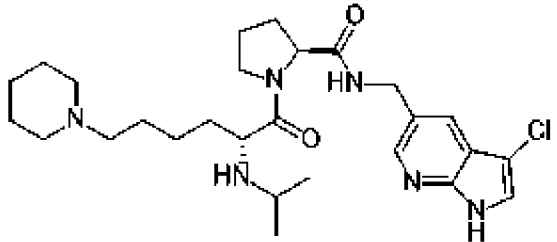
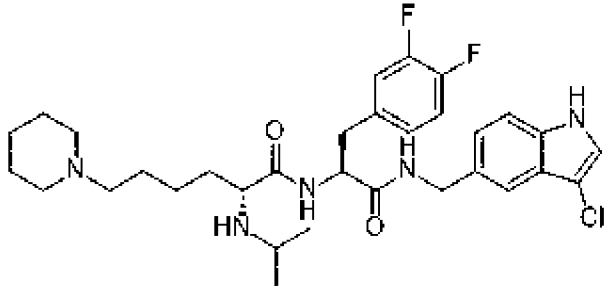
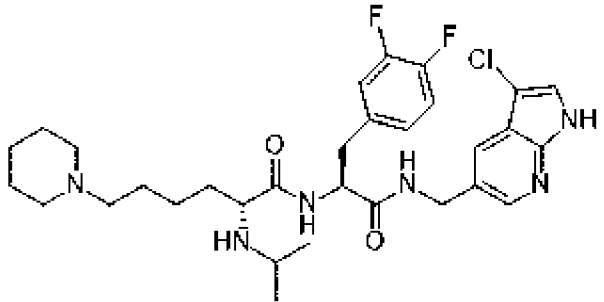
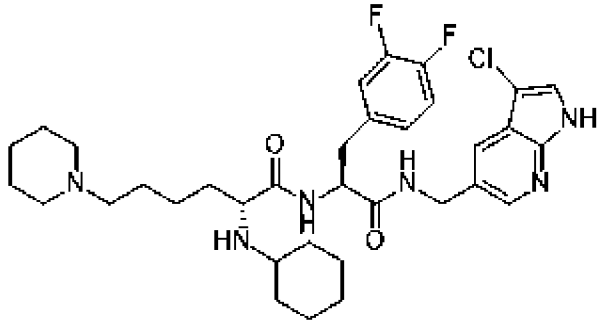
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{21}H_{20}N_4OS$	24.01
 $C_{19}H_{19}FN_4O$	24.02
 $C_{20}H_{22}N_4O$	24.03

Таблица 13

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{26}H_{32}ClN_5O_2$	27.01

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{27}H_{41}ClN_6O_2$	27.02
 $C_{32}H_{42}ClF_2N_5O_2$	27.03
 $C_{31}H_{41}ClF_2N_6O_2$	27.04
 $C_{34}H_{45}ClF_2N_6O_2$	27.05

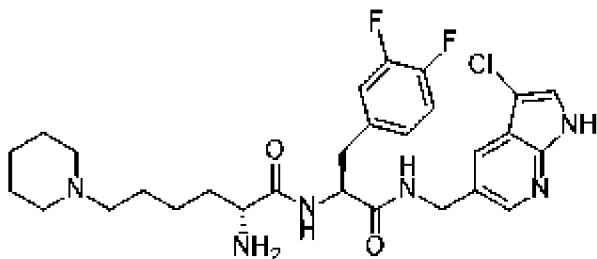
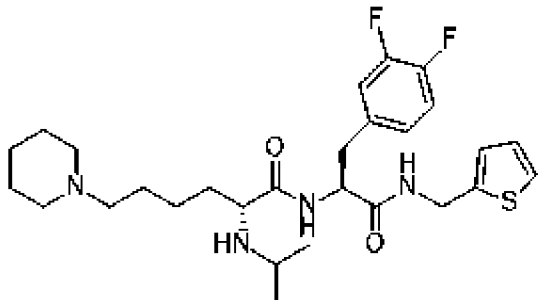
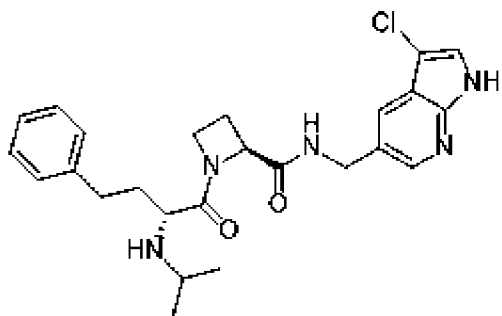
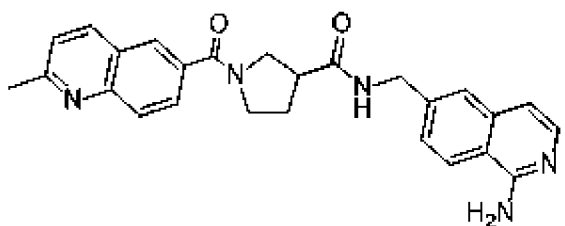
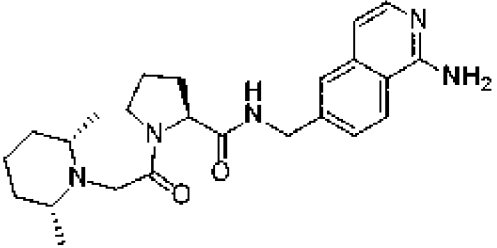
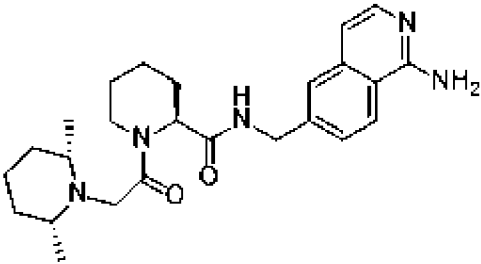
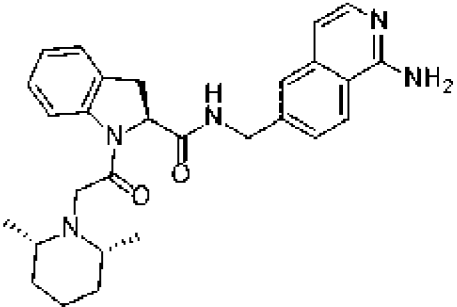
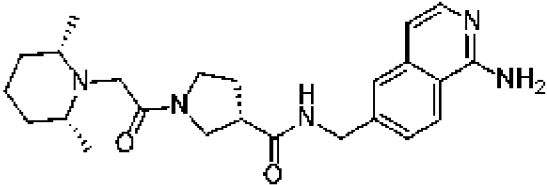
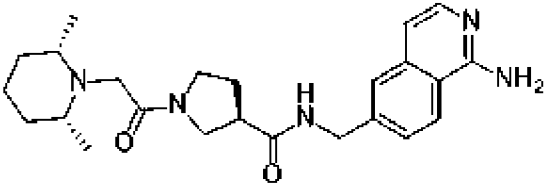
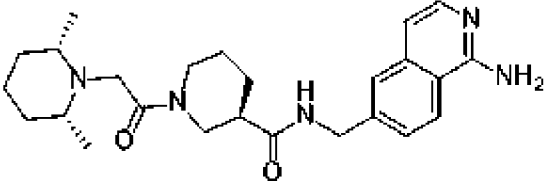
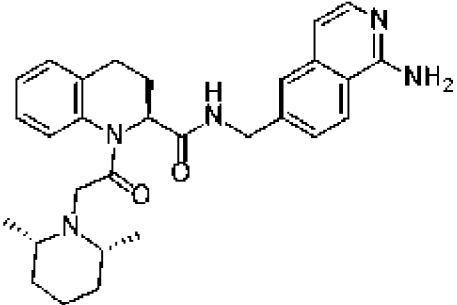
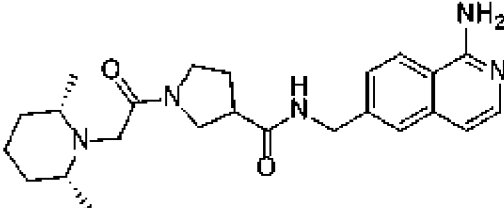
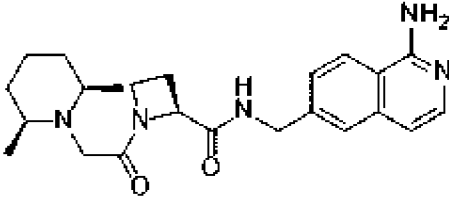
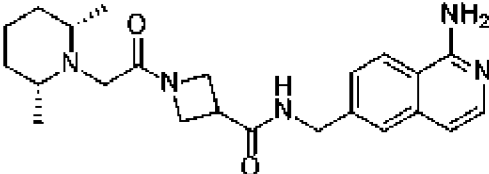
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{28}H_{35}ClF_2N_6O_2$	27.06
 $C_{28}H_{40}F_2N_4O_2S$	27.07
 $C_{25}H_{30}ClN_5O_2$	27.08

Таблица 14

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{26}H_{25}N_5O_2$	32.01

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{24}H_{33}N_5O_2$	32.02
 $C_{25}H_{35}N_5O_2$	32.03
 $C_{28}H_{33}N_5O_2$	32.04
 $C_{24}H_{33}N_5O_2$	32.06
 $C_{24}H_{33}N_5O_2$	32.07

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{25}H_{35}N_5O_2$	32.08
 $C_{29}H_{35}N_5O_2$	32.09
 $C_{24}H_{33}N_5O_2$	32.10
 $C_{23}H_{31}N_5O_2$	32.11
 $C_{23}H_{31}N_5O_2$	32.12

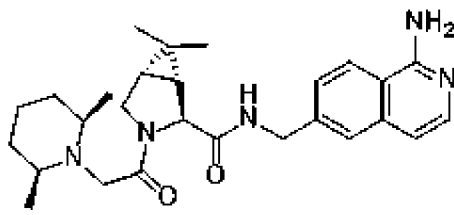
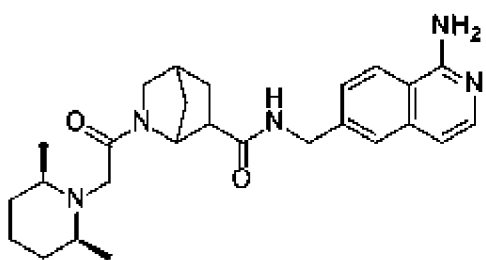
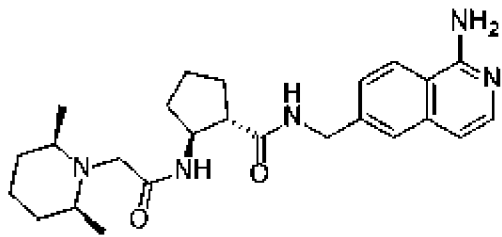
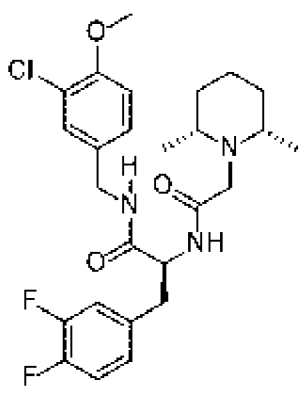
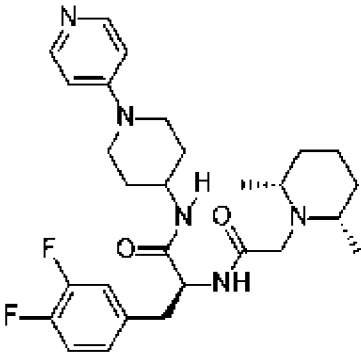
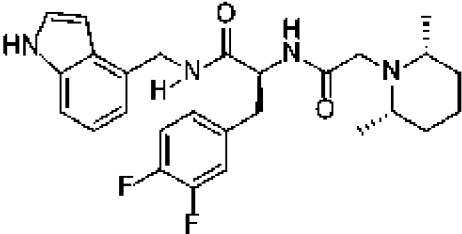
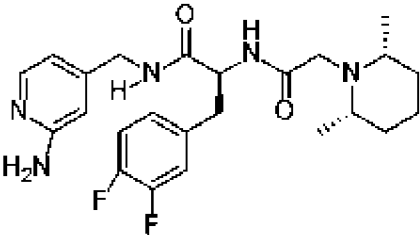
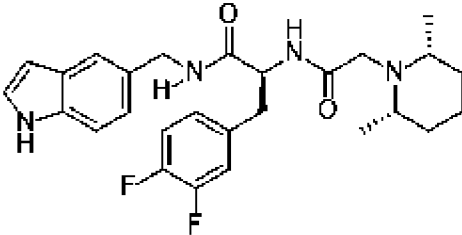
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{27}H_{37}N_5O_2$	32.13
 $C_{26}H_{35}N_5O_2$	32.14
 $C_{25}H_{35}N_5O_2$	32.15

Таблица 15

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{26}H_{32}ClF_2N_3O_3$	34.01

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{28}H_{37}F_2N_5O_2$	34.02
 $C_{27}H_{32}F_2N_4O_2$	34.03
 $C_{24}H_{31}F_2N_5O_2$	34.04
 $C_{27}H_{32}F_2N_4O_2$	34.05

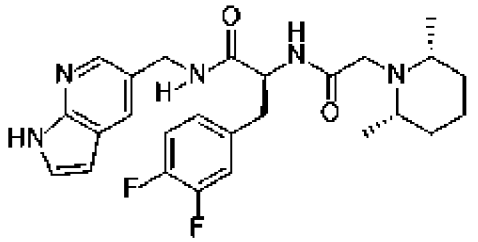
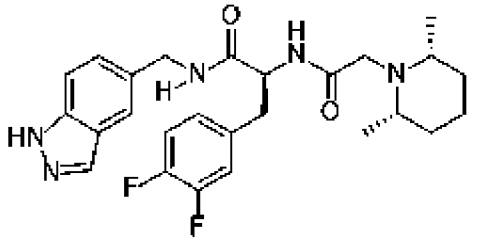
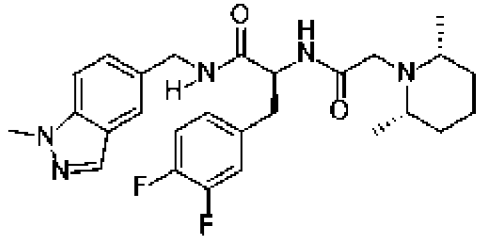
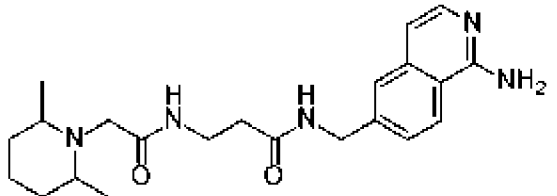
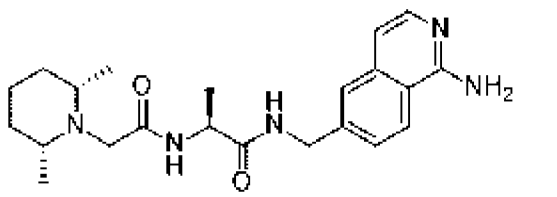
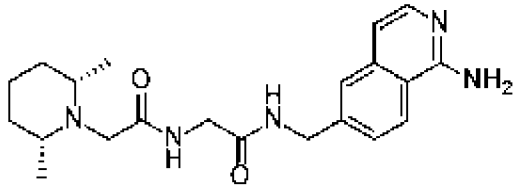
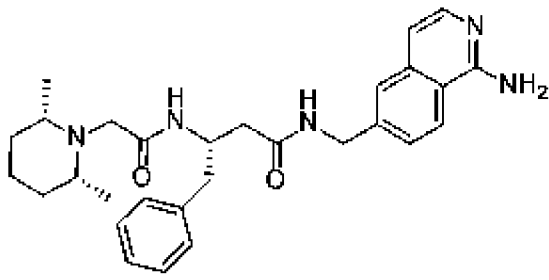
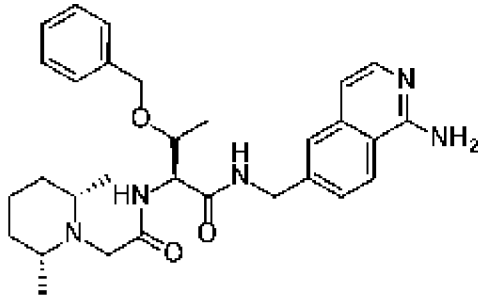
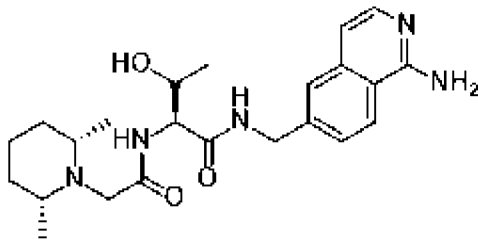
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 C₂₆H₃₁F₂N₅O₂	34.06
 C₂₆H₃₁F₂N₅O₂	34.07
 C₂₇H₃₃F₂N₅O₂	34.08

Таблица 16

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 C₂₂H₃₁N₅O₂	39.01
	39.02

Структура Молекулярная формула	Пример No.
C ₂₂ H ₃₁ N ₅ O ₂	
 C ₂₁ H ₂₉ N ₅ O ₂	39.03
 C ₂₉ H ₃₇ N ₅ O ₂	39.04
 C ₃₀ H ₃₉ N ₅ O ₃	39.05
 C ₂₃ H ₃₃ N ₅ O ₃	39.06

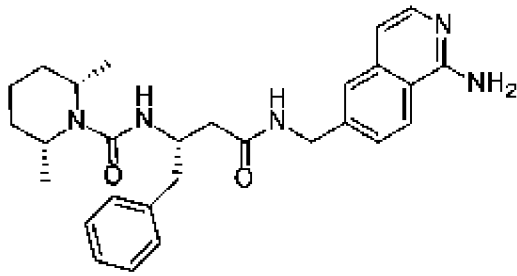
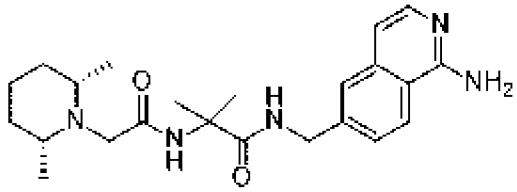
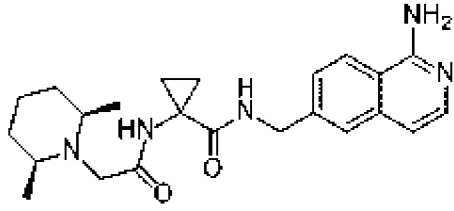
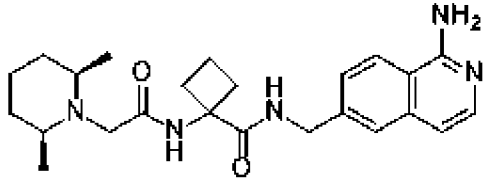
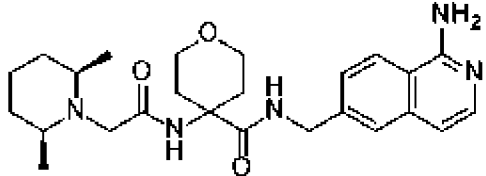
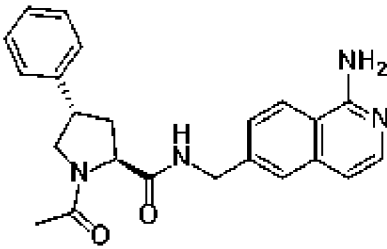
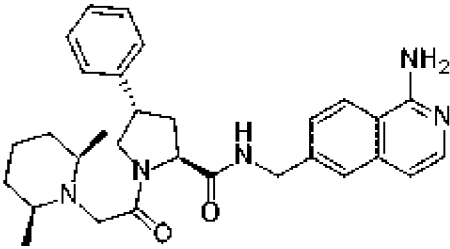
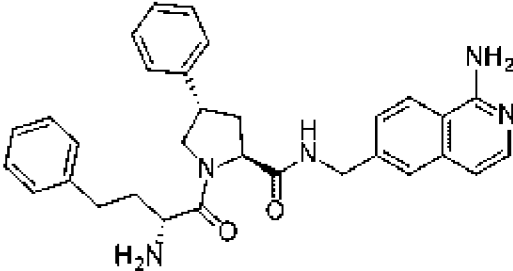
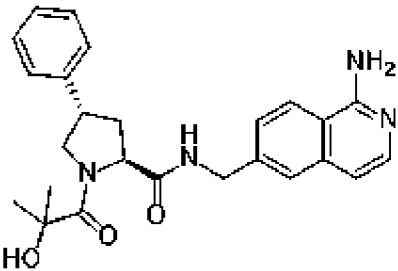
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{28}H_{35}N_5O_2$	39.07
 $C_{23}H_{33}N_5O_2$	39.08
 $C_{23}H_{31}N_5O_2$	39.09
 $C_{24}H_{33}N_5O_2$	39.10
 $C_{25}H_{35}N_5O_3$	39.11

Таблица 17

Структура Молекулярная формула	Пример No.
-----------------------------------	------------

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{23}H_{24}N_4O_2$	43.01
 $C_{30}H_{37}N_5O_2$	43.02
 $C_{31}H_{33}N_5O_2$	43.03
 $C_{25}H_{28}N_4O_3$	43.04

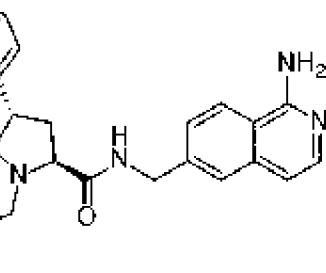
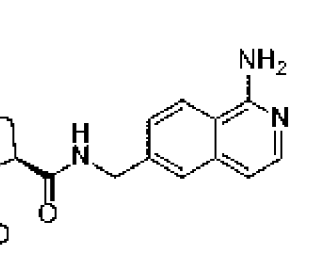
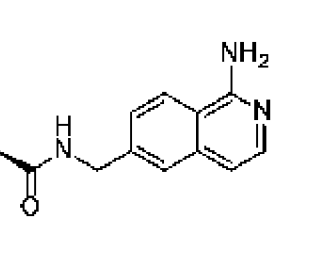
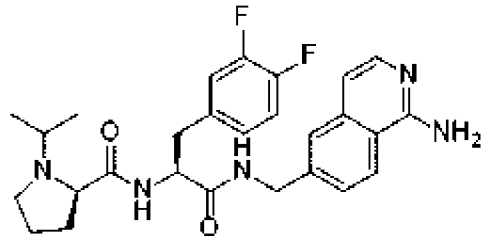
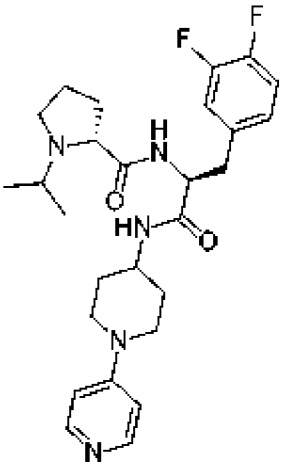
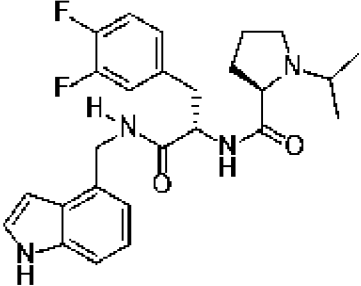
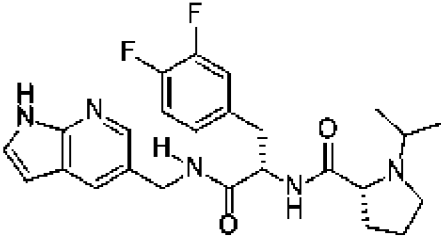
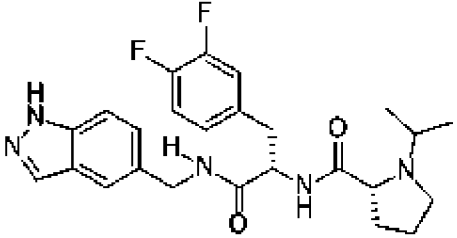
Структура	Пример No.
Молекулярная формула  $C_{27}H_{33}N_5O$	43.05
 $C_{26}H_{29}N_5O_2$	43.06
 $C_{26}H_{31}N_5O_2$	43.07

Таблица 18

Структура	Пример No.
Молекулярная формула	
 <chem>C27H31F2N5O2</chem>	44.01

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{27}H_{35}F_2N_5O_2$	44.02
 $C_{26}H_{30}F_2N_4O_2$	44.03
 $C_{25}H_{29}F_2N_5O_2$	44.04
 $C_{25}H_{29}F_2N_5O_2$	44.05

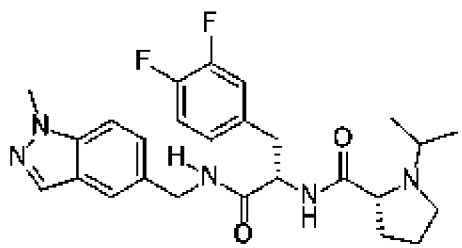
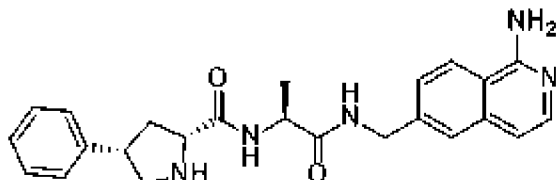
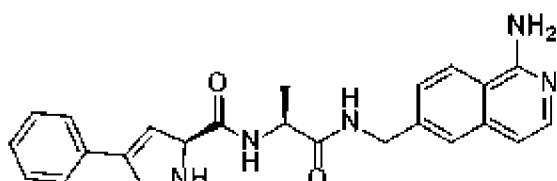
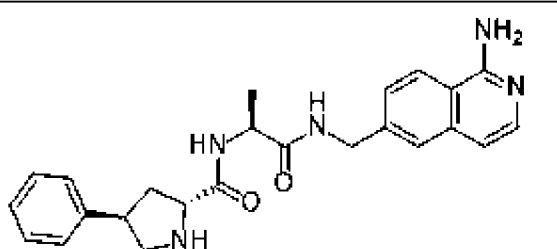
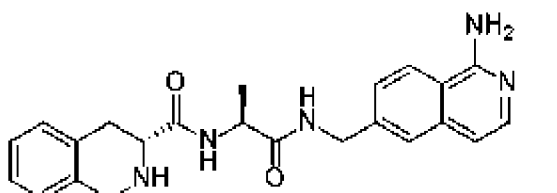
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{26}H_{31}F_2N_5O_2$	44.06

Таблица 19

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{24}H_{27}N_5O_2$	45.01
 $C_{24}H_{25}N_5O_2$	45.02
 $C_{24}H_{27}N_5O_2$	45.03
 $C_{23}H_{25}N_5O_2$	45.04

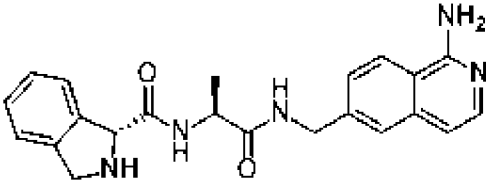
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{22}H_{23}N_5O_2$	45.05

Таблица 20

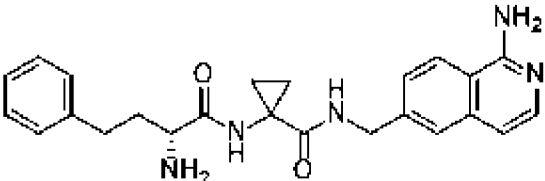
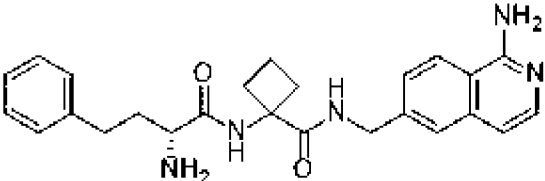
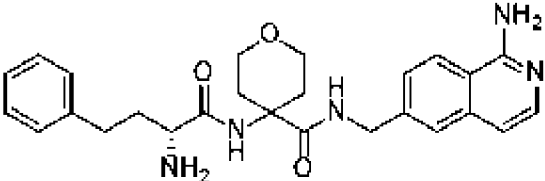
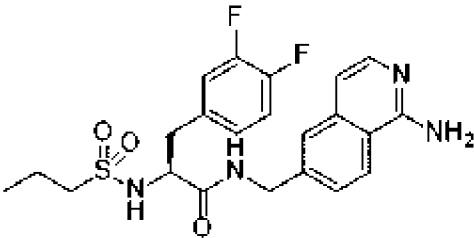
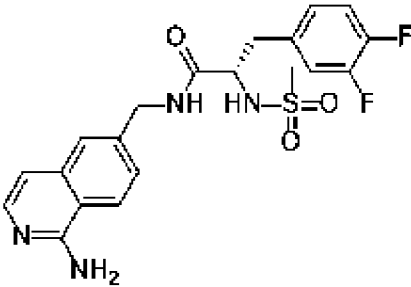
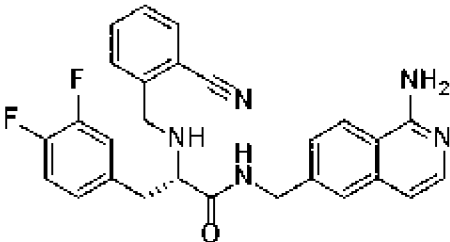
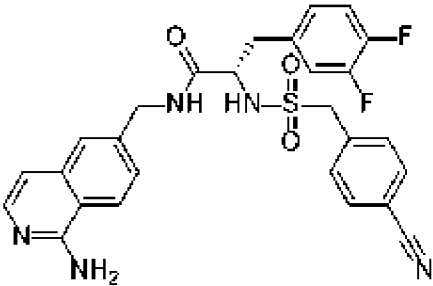
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{24}H_{27}N_5O_2$	54.01
 $C_{25}H_{29}N_5O_2$	54.02
 $C_{26}H_{31}N_5O_3$	54.03

Таблица 21

Структура Молекулярная формула	Пример No.
-----------------------------------	------------

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <chem>CCCC(=O)Nc1ccc(cc1N2C(=O)CCc3cc(N)nc32)C(F)(F)cc4ccccc44</chem> $C_{22}H_{24}F_2N_4O_3S$	55.01
 <chem>Nc1ccc2nc(NC(=O)Nc3cc(N)nc32)cc3ccccc33</chem> $C_{20}H_{20}F_2N_4O_3S$	55.02
 <chem>Nc1ccc2nc(NC(=O)Nc3cc(N)nc32)cc3ccccc33</chem> $C_{27}H_{23}F_2N_5O$	55.03
 <chem>Nc1ccc2nc(NC(=O)Nc3cc(N)nc32)cc3ccccc33</chem> $C_{27}H_{23}F_2N_5O_3S$	55.04

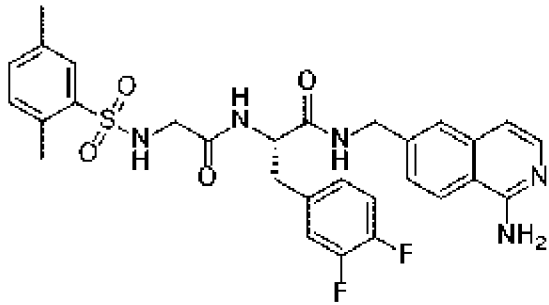
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{29}H_{29}F_2N_5O_4S$	55.05

Таблица 22

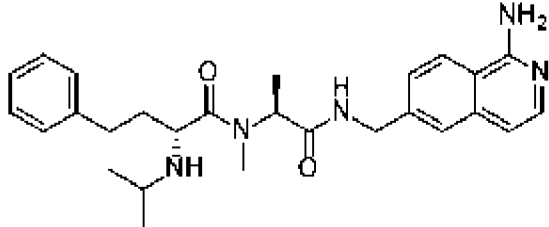
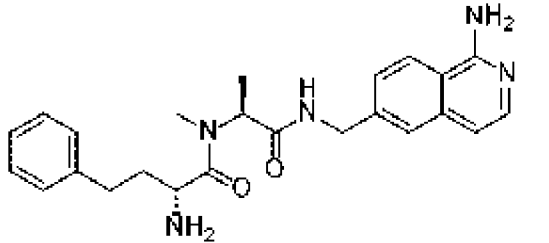
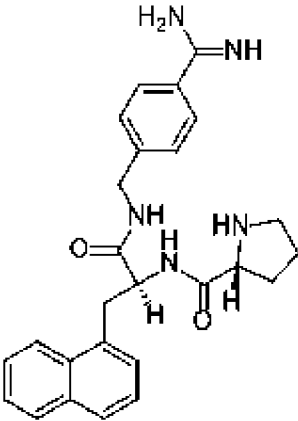
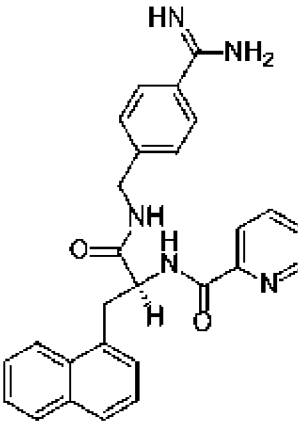
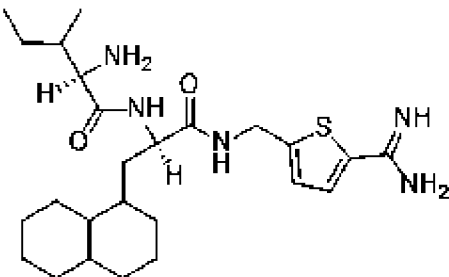
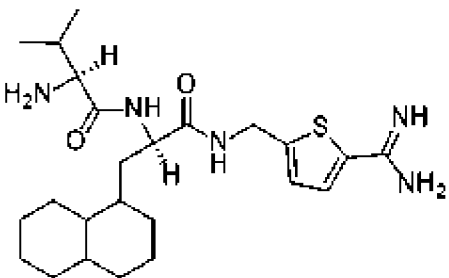
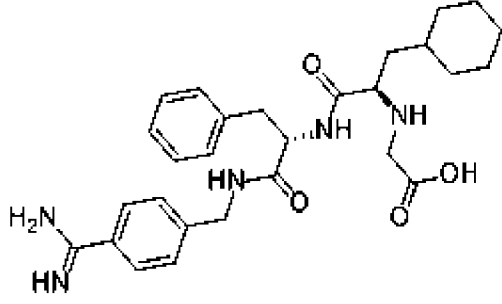
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{27}H_{35}N_5O_2$	65.01
 $C_{24}H_{29}N_5O_2$	65.02

Таблица 23

Структура Молекулярная формула	Пример No.
-----------------------------------	------------

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <chem>C26H29N5O2</chem>	71.01
 <chem>C27H25N5O2</chem>	71.02
 <chem>C25H41N5O2S</chem>	71.03
 <chem>C24H39N5O2S</chem>	71.04

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{28}H_{37}N_5O_4$	71.05

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.

Ангioneвротический отек, опосредованный брадикинином, может быть ненаследственным. Например, ненаследственный ангионевротический отек, опосредованный брадикинином, можно выбрать из ненаследственного ангионевротического отека с нормальным ингибитором C1 (АЕ-пC1 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 (АСЕ или асе); 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 экаллантин (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 Ха, 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, термин "алкокси" представляет собой линейный О-присоединенный углеводород из 1-6 атомов углерода (C_1-C_6) или разветвленный О-присоединенный углеводород из 3-6 атомов углерода (C_3-C_6); алкокси может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, CF_3 , $-N(R_7)_2$ и фтора. Примеры данных алкокси групп включают, но не ограничиваются, C_1 -метокси, C_2 -этокси, C_3 -н-пропокси и C_4 -н-бутокси для линейного алкокси, и C_3 -изопропокси и C_4 -втор-бутокси и трет-бутокси для разветвленного алкокси, необязательно замещенный, как указано выше. Более конкретно, алкокси может представлять собой линейные группы из 1-4 атомов углерода (C_1-C_4), более конкретно, 1-3 атомов углерода (C_1-C_3). Более конкретно, алкокси может представлять собой разветвленные группы из 3-4 атомов углерода (C_3-C_4), необязательно замещенные, как указано выше.

Как указано выше, термин "алкил" представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 6 атомов углерода (C_1-C_6), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-6 атомов углерода (C_3-C_6); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6)алкокси, OH, NR_8R_9 , $-NHCOCH_3$, $-CO$ (гетероциклила^b), $COOR_8$, $CONR_8R_9$, CN, CF_3 , галогена, оксо и гетероциклила^b. Как указано выше, термин "алкил^b" представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 6 атомов углерода (C_1-C_6), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-6 атомов углерода (C_3-C_6); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6)алкокси, OH, $-N(R_7)_2$, $-NHCOCH_3$, CF_3 , галогена, оксо и циклопропана. Примеры данных алкильных или алкильных^b групп включают, но не ограничиваются, C_1 -метил, C_2 -этил, C_3 -пропил и C_4 -н-бутил, C_3 -изопропил, C_4 -втор-бутил, C_4 -изобутил, C_4 -трет-бутил и C_5 -неопентил), необязательно замещенный, как указано выше. Более конкретно, "алкил" или "алкил^b" может представлять собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 4 атомов углерода (C_1-C_4), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-4 атомов углерода (C_3-C_4), необязательно замещенный, как указано выше, который в настоящем изобретении называют "небольшой алкил" или "небольшой алкил^b", соответственно. Предпочтительно, "алкил" или "алкил^b" может быть определен как "небольшой алкил" или "небольшой алкил^b".

Как указано выше, термин “алкилен” представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 1-5 атомов углерода (C_1 - C_5); алкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C_1 - C_6)алкокси, OH, CN, CF_3 и галогена. Более конкретно, алкилен может представлять собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-4 атомов углерода (C_2 - C_4), более конкретно содержащий 2-3 атомов углерода (C_2 - C_3), необязательно замещенный, как указано выше.

Как указано выше, термин “арил” представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, $-SO_2CH_3$, галогена, $-SO_2NR_8R_9$, CN, $-(CH_2)_{0-3}-O$ -гетероарила^b, арила^b, $-O$ -арила^b, $-(CH_2)_{0-3}$ -гетероциклила^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -арила^b, $(CH_2)_{0-3}$ гетероарила^b, COOR₈, $-CONR_8R_9$, $-(CH_2)_{0-3}-NR_8R_9$, OCF_3 и CF_3 ; или два соседних атома углерода в ариле могут быть необязательно соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена, которое может быть необязательно замещено OH; или необязательно где два соседних атома углерода в ариле соединены, образуя 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, которые выбраны из N, NR₁₀, S и O. Предпочтительно, “арил” представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, $-SO_2CH_3$, галогена, $(CH_2)_{0-3}$ гетероарила^b, $-(CH_2)_{0-3}-NR_8R_9$, CN, $-SO_2NR_8R_9$; или когда два соседних атома углерода в ариле необязательно соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена, которое может быть необязательно замещено OH.

Как указано выше, термин “арил^b” представляет собой фенил, бифенил или нафтил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, алкокси, OH, $-SO_2CH_3$, $N(R_7)_2$, галогена, CN, и CF_3 ; или два соседних атома углерода в ариле могут быть необязательно соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена.

Как указано выше, термин “циклоалкил” представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо из 3-6 атомов углерода (C_3 - C_6); циклоалкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, OH, CN, CF_3 и галогена; необязательно где два соседних кольцевых атома в циклоалкиле соединены, образуя 5- или 6-членное насыщенное углеводородное кольцо. Примеры подходящих моноциклических циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил), необязательно замещенный, как указано выше.

Как указано выше, “галоген” можно выбрать из F, Cl, Br и I. Более конкретно, галоген можно выбрать из Cl и F.

Как указано выше, термин “гетероалкилен” представляет собой двухвалентный

линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-5 атомов углерода (C_2-C_5), где 1 или 2 из 2-5 атомов углерода заменены на NR10, S или O; гетероалкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C_1-C_6)алкокси, OH, CN, CF_3 и галогена, Более конкретно, гетероалкилен может представлять собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-4 атома углерода (C_2-C_4), где, по меньшей мере, один из 2-4 атомов углерода заменен на NR10, S или O; или содержащий 2-3 атома углерода (C_2-C_3), где, по меньшей мере, один из 2-3 атомов углерода заменен на NR10, S или O, каждый необязательно замещен, как указано выше.

Как указано выше, термин “гетероарил” представляет собой 5- или 6-членное содержащее углерод ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR10, S и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, гетероарила^b, фенила, циклоалкила, OH, OCF_3 , галогена, гетероциклила^b, CN и CF_3 . Как указано выше, термин “гетероарил^b” представляет собой 5- или 6-членное содержащее углерод ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR10, S и O; гетероарил^b может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, алкокси, OH, OCF_3 , $COOCH_3$, $COOCH_2CH_3$, $COO-(CH_2)_2-CH_3$, $COO-(iPr)$, галогена, CN, и CF_3 . Примеры подходящего гетероарила или гетероарила^b представляют собой тиафен, фуран, пиррол, пиразол, имидазол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, триазол, оксадиазол, тиадиазол, пиридин, пиридазин, пиримидин и пиазин, необязательно замещенный, как указано выше.

Как указано выше, термин “гетероциклил” представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один, два, три или четыре кольцевых члена, которые выбраны из N, NR10, S, SO, SO_2 и O; гетероциклил может быть необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила^b, OH, OCF_3 , галогена, оксо, CN, NR8R9, $-O(арила^b)$, $-O(гетероарила^b)$ и CF_3 ; или необязательно где два кольцевых атома в гетероциклиле соединены с алкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена; или необязательно где два кольцевых атома в гетероциклиле соединены с гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена; или необязательно где два соседних кольцевых атома в гетероциклиле соединены, образуя 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое может необязательно содержать 1 или 2 гетероатома, которые выбраны из N, NR10, S и O. Более конкретно, “гетероциклил” может представлять собой 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, где один или два из кольцевых членов независимо выбраны из N, NR10 и O, которое может быть необязательно замещено как выше, или где два кольцевых атома могут быть соединены, как выше.

Как указано выше, термин “гетероциклил^b” представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-

членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR⁷, S, SO, SO₂ и O; гетероцикл^b может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, оксо, CN, и CF₃. Более конкретно, "гетероцикл^b" может представлять собой неароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR⁷ и O, которое может быть необязательно замещено как выше.

Как указано выше, термин "О-соединенный", такой как в "О-присоединенный углеводородный остаток", означает, что остаток углеводорода присоединен к остальной части молекулы через атом кислорода

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

"Фармацевтически приемлемая соль" обозначает физиологически или токсикологически переносимую соль и включает, при необходимости, фармацевтически приемлемые соли присоединения основания и фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, например, (i) когда соединение настоящего изобретения содержит одну или более кислотных групп, например, карбоксильные группы, фармацевтически приемлемые соли присоединения основания, которые можно получить, включают соли натрия, калия, кальция, магния и аммония, или соли с органическими аминами, такими как диэтиламин, N-метилглюкамин, 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 могут существовать как в несольватной, так и в сольватной формах. Термин «сольват» применяют в настоящем изобретении для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение настоящего изобретения и

стехиометрическое количество одной или нескольких фармацевтически приемлемых молекул растворителя, например, этанола. Термин «гидрат» применяют, когда растворителем является вода.

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

Если не указано иное, соединения настоящего изобретения включают соединения, отличающиеся только наличием одного или нескольких изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, в которых водород заменен на дейтерий или тритий, или где углерод заменен на ^{13}C или ^{14}C , включены в объем настоящего изобретения. Данные соединения являются пригодными, например, в качестве аналитических инструментов или зондов в биологических анализах.

В контексте настоящего изобретения, ссылки в настоящем изобретении на «лечение» включают ссылки на лечебное, паллиативное и профилактическое лечение.

Общие способы

Соединения настоящего изобретения можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими соединениями настоящего изобретения или в комбинации с одним или более другими лекарственными средствами (или в виде любой их комбинации). Обычно, их будут вводить в виде состава в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Термин 'вспомогательное вещество' применяют в настоящем изобретении для описания любого ингредиента, отличного от соединения (соединений) настоящего изобретения, которые могут придавать либо функциональные (т.е., контролирующие скорость высвобождения лекарственного средства), и/или нефункциональные (т.е., технологическая добавка или разбавитель) характеристики составу. 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 путем интравитреальной инъекции 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 изобретении, 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. Специалисту в данной области техники ясно, что для получения данных соединений можно применять известные вариации условий, способов и порядка, в котором осуществляют стадии синтеза в следующих способах получения.

Соединения и промежуточные соединения настоящего изобретения можно выделить в виде их фармацевтически приемлемых солей, таких как соли, описанные ранее в настоящем изобретении выше. Взаимопревращение между свободной формой и формой соли должно быть хорошо известно специалистам в данной области техники.

Может оказаться необходимым защитить реакционноспособные функциональные группы (например, 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 гидроксигруппу защищают бензиловым эфиром, условия удаления данной защитной групп включают гидрирование с палладиевым катализатором в атмосфере водорода.

Соединения общей формулы I можно получить, применяя стандартные синтетические способы, например, но не ограничиваясь, способы, показанные на схемах

1-3.

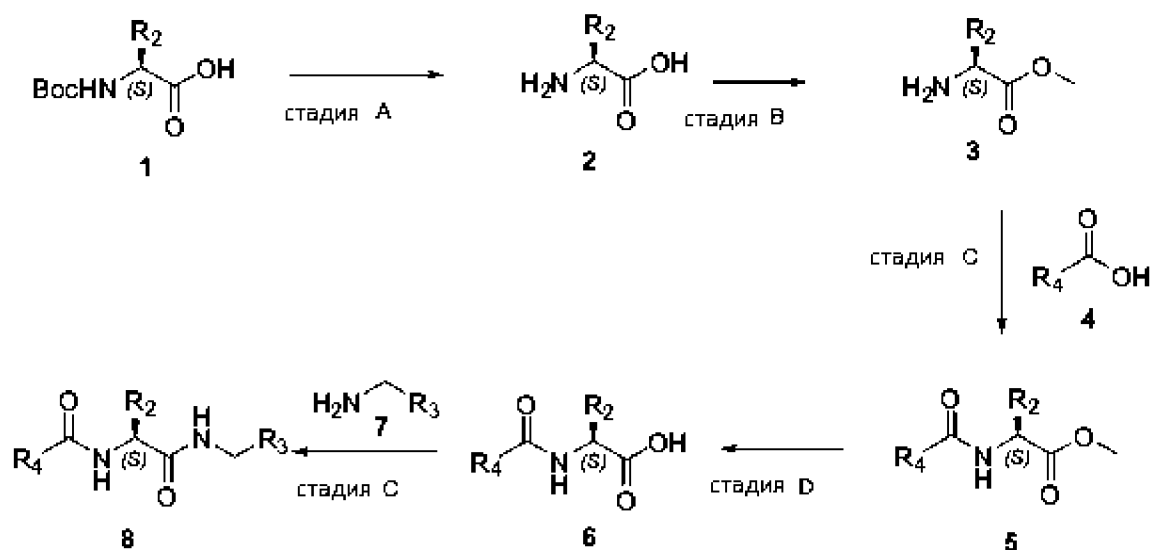


Схема 1а

На схеме 1а, Boc защитную группу удаляют (стадия А), применяя кислые условия, такие как трифторуксусная кислота или HCl, получая соединение **2**. Обычно, данное промежуточное соединение будут выделять в форме соли присоединения кислоты, например, трифторацетата или HCl. Кислота **2** реагирует с метанолом (стадия В) обычно через хлорангидрид кислоты, применяя тионилхлорид, давая эфир **3**. Альтернативно, получение метилового эфира осуществляют, применяя (дiazометил)триметилсилан. Амин (или соль) **3** конденсируют с кислотой **4** (стадия С), получая соединение **5**. 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 включают реакцию кислот с аминами в присутствии гексафторфосфата 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния (HBTU) или гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситриспирролидинофосфония (PyBOP) или гексафторфосфата бромтриспирролидинофосфония (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, получение амида можно осуществлять через хлоридангидрид в присутствии органического основания. Данные хлоридангидриды 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. Эфир гидролизуют (стадия D), применяя стандартные литературные условия, такие как NaOH, KOH, LiOH или TMSOK. Кислоту (или соль) **6** конденсируют с амином (или соль) **7**, получая соединение **8**, применяя условия стадии С. Амин **7** может иметься в продаже, или его можно получить из

легко доступных исходных соединений, применяя способы, известные в данной области техники, или как подробно описано в конкретных примерах в настоящем изобретении. В зависимости от R_3 конечное соединение может требовать удаления защитных групп, применяя способы, известные в данной области техники.

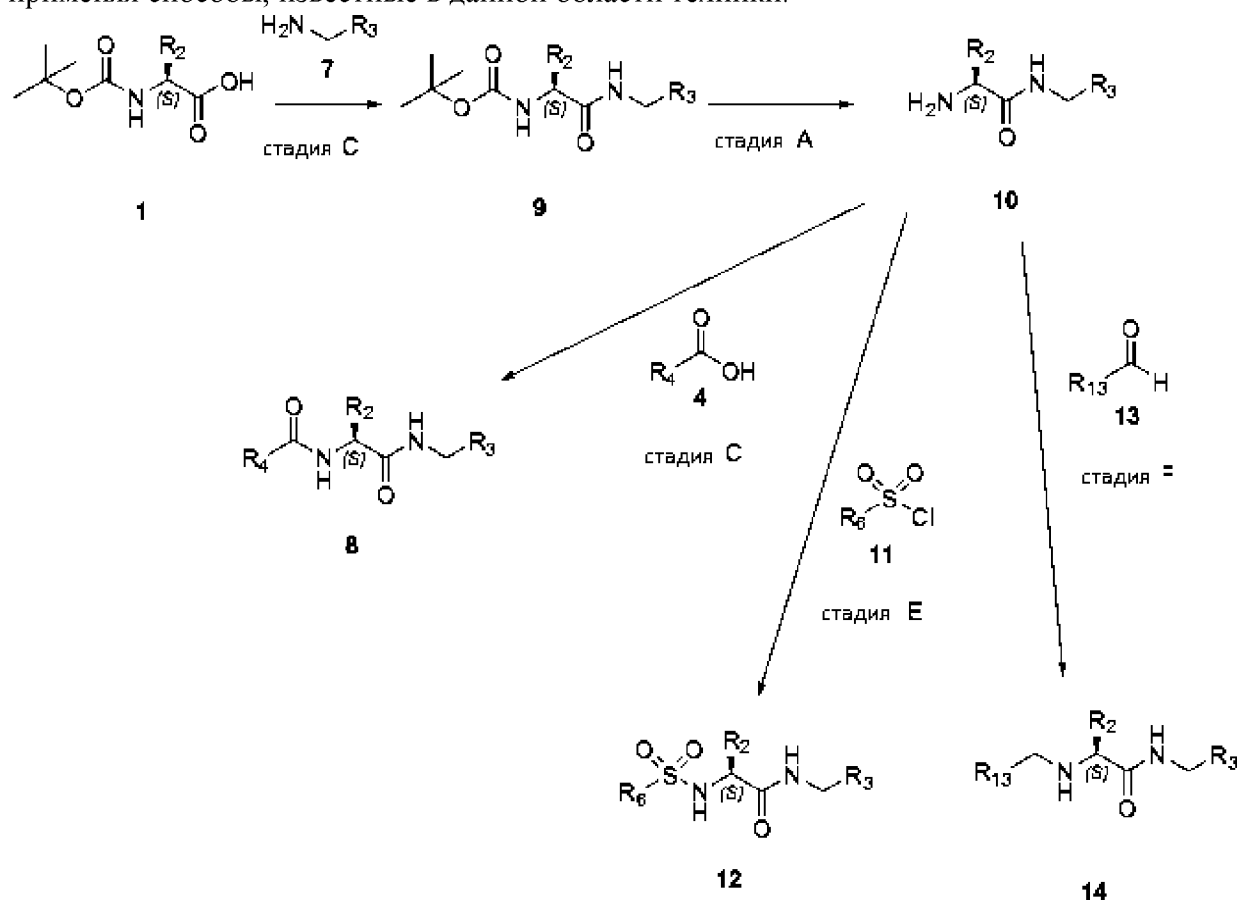


Схема 1b

На схеме 1b, порядок, в котором выполняются стадии, является обратным, но они применяют ту же синтетическую методологию, что и описанная для схемы 1a. Кроме того, последняя стадия данного способа необязательно является отличной. Она может представлять собой получение амида, как описано ранее (стадия C), давая соединение **8**. Она может также представлять собой образование сульфида реакцией соединения **10** с сульфониохлоридом **11** в присутствии основания, такого как триэтиламин или N, N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (стадия E), получая сульфамид **12**. Можно также добавлять 4-диметиламинопиридин (DMAP). Альтернативно, алкилирование амина (стадия F) можно осуществлять, применяя стандартные условия для данного превращения. Например, амин **10** обрабатывают формальдегидом (37% в воде), с последующим добавлением восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия, получая соединение **14**. Альтернативные алкилирования можно осуществлять применением подходящего алканона, например, амин **4** обрабатывают алканонам, например, ацетоном, в органическом растворителе, таком как DCM, с последующим добавлением восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия, получая соединение **14**. Альтернативные восстанавливающие агенты включают боргидрид

натрия и цианоборгидрид натрия. В зависимости от R_3 , конечное соединение может требовать удаления защитных групп, применяя способы, известные в данной области техники.

Когда кислота **4** на схеме 1 выше представляет собой аминокислоту, ее можно получить из легко доступных исходных соединений, применяя способы, известные в данной области техники, например, как показано на схеме 2.

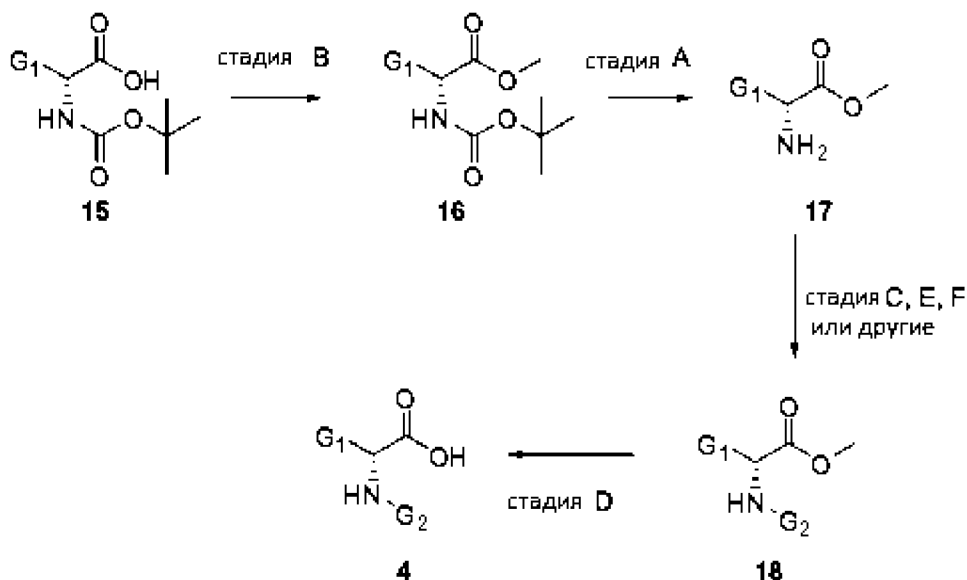


Схема 2

Кислоту **15** защищают метиловым эфиром, применяя стандартные условия как для стадии В, получая соединение **16**. Вос защитную группу удаляют как для стадии А, получая амин **17**, который можно выделить в виде соли или свободного амина. Амин **17** может реагировать в ряде литературных условий, давая соединение **18**, включая, но не ограничиваясь сульфонилирование, восстановительное аминирование, алкилирование, конденсацию по Бухвальду, конденсацию Чан-Лама и амидную конденсацию.

Альтернативно, замещение амина осуществляют позднее в синтетической последовательности, как показано на схеме 3а, 3b и 3с.

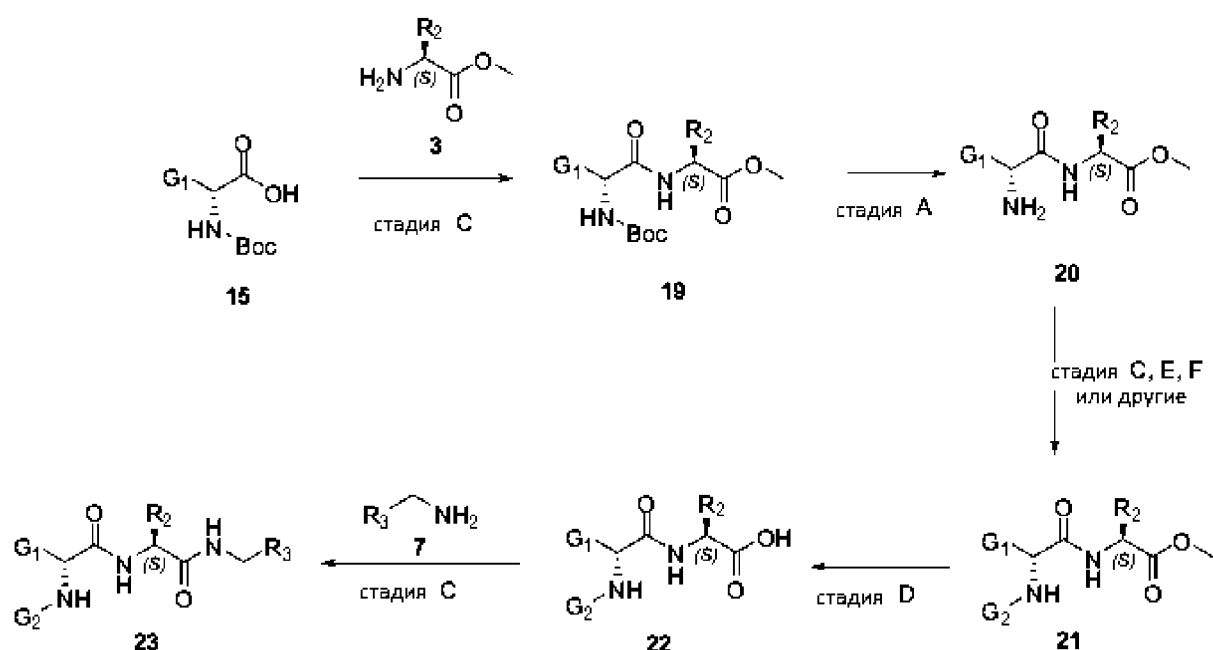


Схема 3а

Защищенная аминокислота **15** реагирует с метиловым эфиром аминокислоты **3** в стандартных условиях амидной конденсации (стадия C), давая соединение **19**. Вос защитную группу удаляют (стадия A), применяя кислые условия, такие как трифторуксусная кислота или хлороводород, получая амин **20**. Обычно данное промежуточное соединение можно выделять в виде соли кислоты, например, трифторацетата или гидрохлорида. Амин **20** может реагировать в ряде литературных условий, давая соединение **21**, включая, но не ограничиваясь сульфонилование, восстановительное аминирование, алкилирование, конденсацию по Бухвальду, конденсацию Чан-Лама и амидную конденсацию. Эфир гидролизуют (стадия D), применяя стандартные литературные условия, такие как LiOH или TMSOK. Кислоту (или соль) **22** конденсируют с амином **7** (или соль) (стадия C), получая соединение **23**.

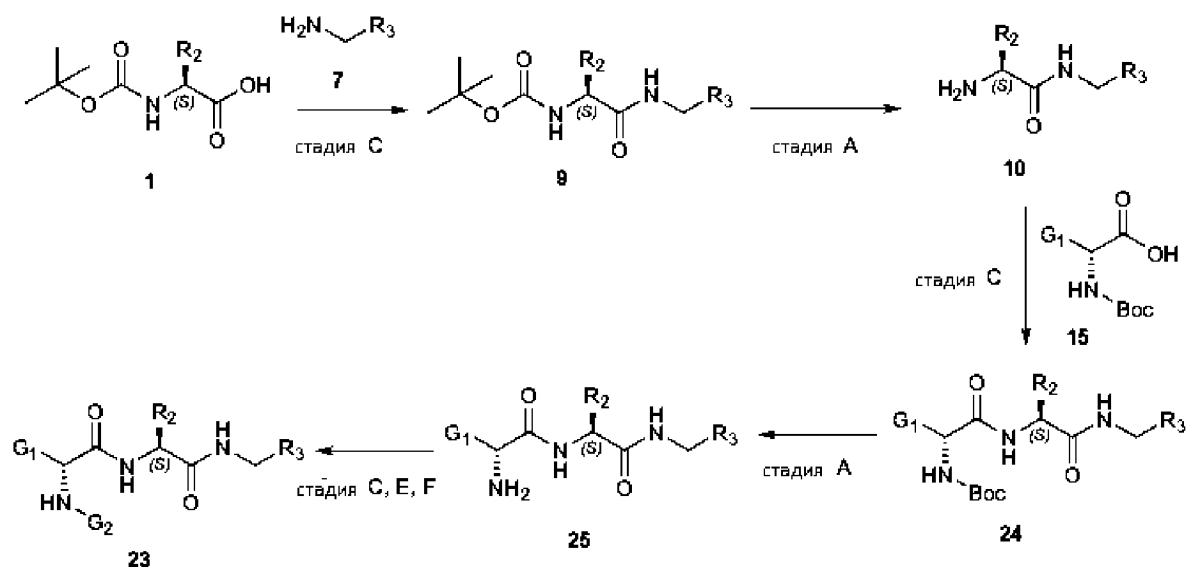


Схема 3б

Аминокислоту **1** конденсируют с амином **7** (или соль) (стадия С), получая соединение **9**. Вос защитную группу удаляют (стадия А), применяя кислые условия, такие как трифторуксусная кислота или хлороводород, получая амин **10**. Обычно данное промежуточное соединение будут выделять в виде соли присоединения кислоты, например, трифторацетата или гидрохлорида. Аминокислоту **10** конденсируют с аминокислотой **15** (стадия С), получая соединение **24**. Вос защитную группу удаляют, следуя предшествующему способу (стадия А), получая амин **25**. Алкилирование амина **25** можно осуществлять, применяя стандартные условия для данного превращения, например, восстановительное алкилирование (стадия F). Его можно осуществлять применением подходящего алканона, например, амин **25** обрабатывают алканомом, например, ацетоном, в органическом растворителе, таком как DCM, с последующим добавлением восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия, получая соединение **23**. Альтернативные восстанавливающие агенты включают боргидрид натрия и цианоборгидрид натрия. Амин **25** можно также подвергать амидной конденсации (стадия С) и сульфонилированию (стадия Е), как описано ранее.

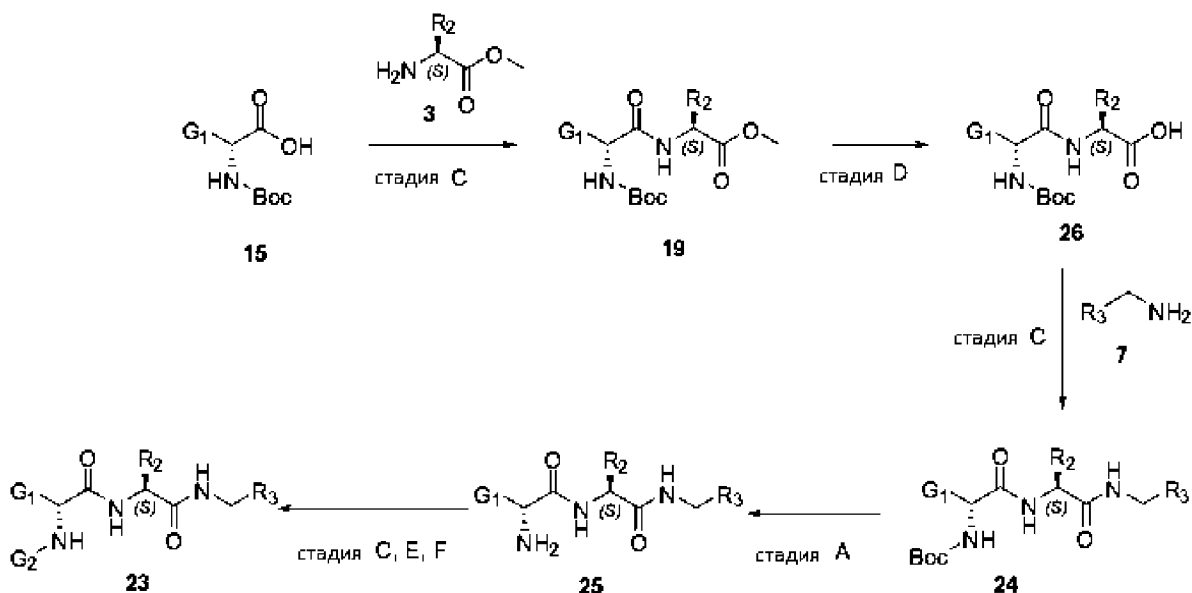


Схема 3с

Защищенная аминокислота **15** реагирует с метиловым эфиром аминокислоты **3** в стандартных условиях амидной конденсации (стадия С), давая соединение **19**. Эфир гидролизуют (стадия D), применяя стандартные литературные условия, такие как LiOH или TMSOK. Кислоту (или соль) **26** конденсируют с амином **7** (или соль) (стадия С), получая соединение **24**. Вос защитную группу удаляют (стадия А), применяя кислые условия, такие как трифторуксусная кислота или хлороводород, получая амин **25**. Обычно данное промежуточное соединение будут выделять в виде соли присоединения кислоты, например, трифторацетата или гидрохлорида. Амин **25** может реагировать в ряде литературных условий, давая соединение **23**, включая, но не ограничиваясь, амидную конденсацию (стадия С), сульфонилирование (стадия Е) и восстановительное аминирование (стадия F), как описано ранее.

В синтетических способах, описанных на схемах 1-3 выше, стратегию с защитными группами иллюстрируют применением Boc группы. Ясно, что в данных синтетических способах можно применять альтернативные защитные группы, как уже обсуждалось выше.

Примеры

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

Aq	Водный раствор
AIBN	Азобисизобутиронитрил
Boc	трет-Бутоксикарбонил
tBu	Трет-Бутил
CDI	1,1'-Карбонилдиимидазол
DCM	дихлорметан
DIPEA	N, N-диизопропилэтиламин
DMF	N, N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
Eq	эквивалент
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
Et	Этил
EtOH	Этанол
EtOAc	Этилацетат
HATU	гексафторфосфат(V)2-(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
SWFI	Стерильная вода для инъекций
Rt	комнатная температура
TBDMS	<i>трет</i> -Бутилдиметилсилил
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.

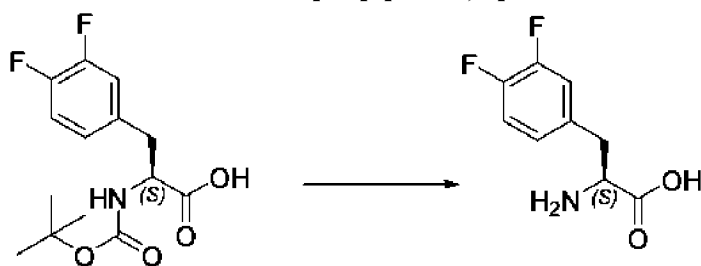
Химические названия генерировали с применением автоматизированного программного обеспечения, такого как ChemDraw (PerkinElmer), или программного обеспечения Autonom, предоставленного как часть пакета ISIS Draw от MDL Information Systems, или программного обеспечения Chemaxon, предоставленного как компонент MarvinSketch или как компонент электронной книги IDBS.

Примеры настоящего изобретения

Общие синтетические способы

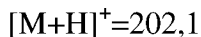
Общий способ А: HCl Вос деблокирование

(S)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропионовая кислота



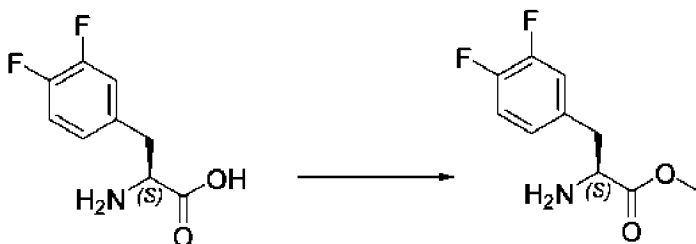
HCl (4M в диоксане) (249 мл, 996 ммоль) добавляли к раствору (S)-2-((трет-

бутоксикарбонил)амино)-3-(3,4-дифторфенил)пропионовой кислоты (20 г, 66,4 ммоль) в диоксане (100 мл) в атмосфере N_2 , и полученную в результате суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде HCl соли в виде белого твердого остатка (16,22 г, 94% выход).



Общий способ В: (i) получение метилового эфира (через хлорангидрид)

Метил (S)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропаноат

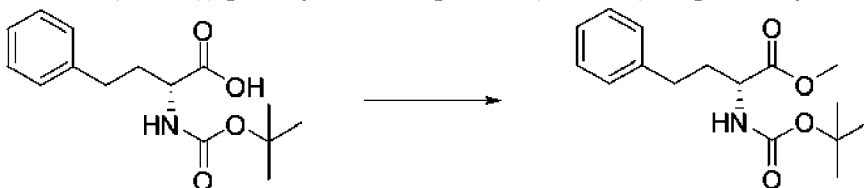


Тионилхлорид (44,2 мл, 606 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин к раствору гидрохлорида (S)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропионовой кислоты (20,89 г, 80 ммоль) в MeOH (250 мл, 6179 ммоль) при 0 °C. Полученный в результате раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18ч после чего, как растворитель удаляли в вакууме. Полученный в результате бежевый твердый остаток растворяли в MeOH (60 мл), и белый твердый остаток высаживали диэтиловым эфиром (200 мл) и охлаждали до 0 °C. Белый твердый остаток собирали фильтрованием, получая заявленное в заголовке соединение в виде HCl соли (19,15 г, 93% выход).

(масс ион не приводится)

Общий способ В: (ii) Получение метилового эфира (через триметилсилилдиазометан)

Метил (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-фенилбутаноат



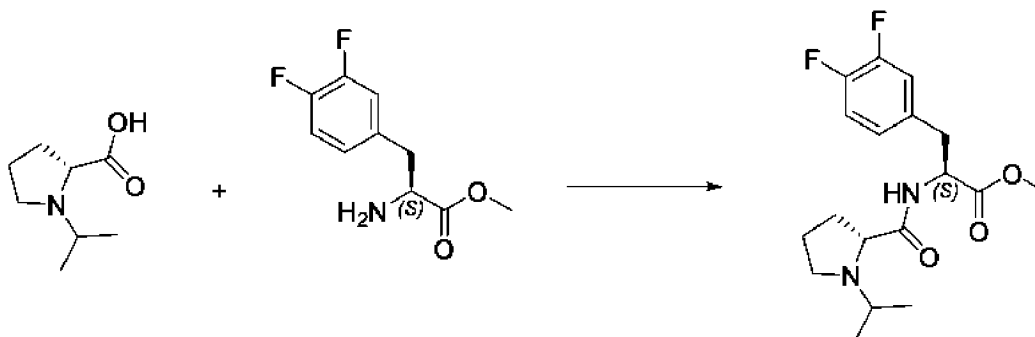
Раствор триметилсилилдиазометана в гексане (1,1 мл, 2,15 ммоль) добавляли по каплям к раствору (R)-2-Вос-амино-4-фенилмасляной кислоты (300 мг, 1,07 ммоль) в безводном метаноле (1 мл) и DCM (4 мл) при 0 °C. Реакцию перемешивали в течение 1 ч при 0°C и в течение следующих 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в 0,2М HCl растворе (10 мл) и промывали эфиром (3×30 мл). Насыщенный раствор Na_2CO_3 добавляли к водной фазе до того, как pH раствора становился основным. Раствор экстрагировали $CHCl_3$ (3×20 мл), объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Требуемый продукт отделяли в виде бесцветного масла

и применяли без дополнительной очистки.

$[M+H]^+=294,4$

Общий способ С: (i) Амидная конденсация (НАТУ)

(S)-метил 3-(3,4-дифторфенил)-2-((R)-1-изопропилпирролидин-2-карбоксамидо)пропаноат

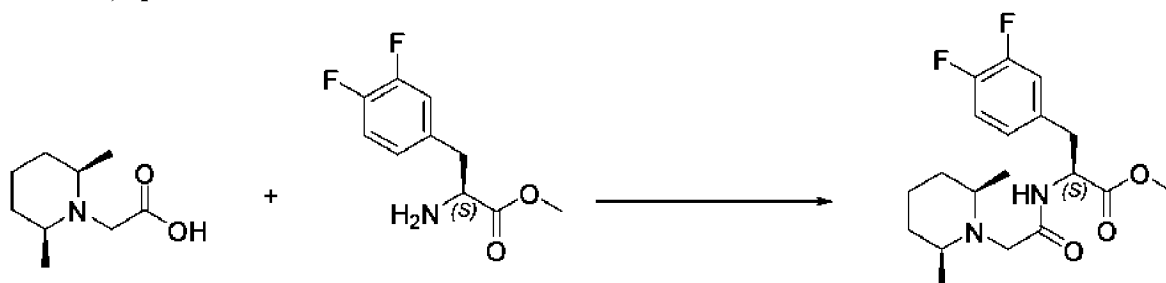


К суспензии гидрохлорида (S)-метил 2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропаноата (500 мг, 1,99 ммоль) в сухом DCM (10 мл) в атмосфере N_2 добавляли (R)-1-изопропилпирролидин-2-карбоновую кислоту (344 мг, 2,19 ммоль), и реакционную смесь охлаждали до 0 °C. Добавляли DIPEA (1,04 мл, 5,96 ммоль), с последующим добавлением НАТУ (831 мг, 2,19 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. Реакцию концентрировали в вакууме, и полученное в результате масло растворяли в EtOAc (150 мл). Органический слой промывали 1 М HCl (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали последовательно насыщенный водный $NaHCO_3$ (50 мл), водой (50 мл) и соляным раствором (50 мл) и сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-3% MeOH в DCM), получая заявленное в заголовке соединение (540 мг, 72% выход) в виде густого бесцветного масла.

$[M+H]^+=355,3$

Общий способ С: (ii) Амидная конденсация (НОВТ)

(S)-метил 3-(3,4-дифторфенил)-2-(2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)ацетида)пропаноат



2-((2S,6R)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)уксусную кислоту (0,748 г, 4,37 ммоль) растворяли в сухом DCM (50 мл) и сухом DMF (2,5 мл) в атмосфере N_2 , затем охлаждали до 0 °C. Добавляли к реакции гидрохлорид (S)-метил 2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропаноата (1,00 г, 3,97 ммоль), с последующим добавлением НОВТ (0,669

г, 4,37 ммоль), триэтиламина (1,66 мл, 11,92 ммоль) и EDC (0,838 г, 4,37 ммоль). Полученный в результате раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли CHCl_3 (150 мл) и промывали последовательно насыщенный водный NaHCO_3 (50 мл), водой (50 мл) и соляным раствором (50 мл). Органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-10% MeOH в DCM), получая заявленное в заголовке соединение (916 мг, 59% выход) в виде густого бесцветного масла.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=369,3$$

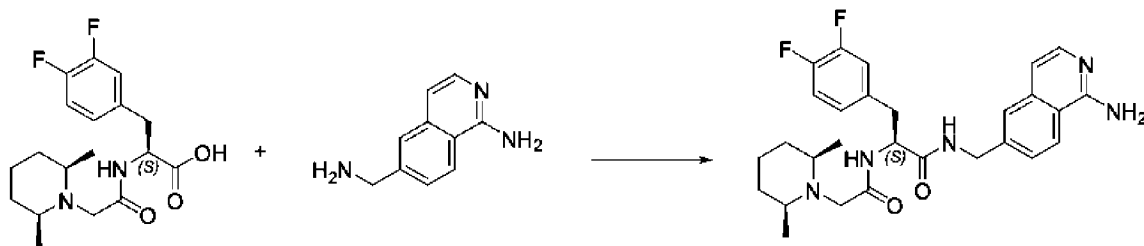
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 0,78 (3H, д, $J=6,3$ Гц), 0,88 (3H, д, $J=6,3$ Гц), 1,04-1,17 (2H, м), 1,20-1,33 (1H, м), 1,40-1,51 (2H, м), 1,58 (1H, дт, $J=12,3, 3,3$ Гц), 2,38 (2H, с), 2,83-2,95 (2H, м), 2,95-3,10 (1H, м), 3,10-3,20 (1H, м), 3,65 (3H, с), 4,63 (1H, ддд, $J=9,4, 8,3, 5,1$ Гц), 6,99-7,13 (1H, м), 7,25-7,39 (2H, м), 7,95 (1H, д, $J=8,2$ Гц) ppm.

Продукт анализировали хиральной ВЭЖХ (Lab 1 Bay 4, Diacel Chiralpak IC, 5 мкм, $4,6 \times 250$ мм, 100 мин способ, 1,0 мл/мин, 2-50% EtOH в изогексане (0,2% DEA): 07SDB2, $\text{RT}=17,7$ мин, 99% ee @ 254 нм.

Общий способ С: (iii) Амидная конденсация (HBTU)

Пример 3.42

(2S)-N-[(1-аминоизохинолин-6-ил)метил]-3-(3,4-дифторфенил)-2-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил]ацетида}пропанамид



(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-2-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил]ацетида}пропионовую кислоту 100 мг, 0,28 ммоль) растворяли в DCM (30 мл), добавляли HBTU (128 мг, 0,34 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (55 мг, 0,42 ммоль) при комнатной температуре. Через 20 мин добавляли 6-аминометил-изохинолин-1-иламин (54 мг, 0,31 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл) и промывали последовательно насыщенный водный NaHCO_3 (50 мл), водой (50 мл) и соляным раствором (50 мл). Органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-12% MeOH в CHCl_3), получая заявленное в заголовке соединение, которое лиофилизировали из MeCN/вода, получая белый твердый остаток (36 мг, 25% выход).

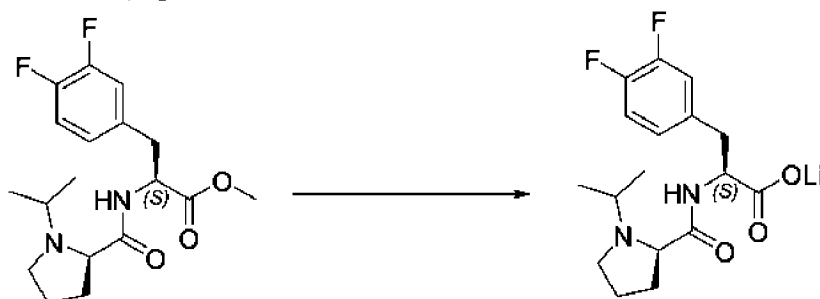
$$[\text{M}+\text{H}]^+=510,0$$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 0,78(3H, д, $J=5,8$ Гц), 0,88(3H, т, $J=5,4$ Гц), 1,12-1,15(2H, м), 1,23-1,26(2H, м), 1,45-1,48(2H, м), 1,57-1,60(2H, м), 2,33-2,34(1H, м), 2,8-2,95(2H, м), 3,03-

3,07(1H, м), 4,42(2H, д, $J = 5,7$ Гц), 4,65-4,71(1H, м), 6,79(2H, с), 6,81(1H, д, $J = 5,8$ Гц), 7,05(1H, уш с), 7,23-7,36(3H, м), 7,47(1H, с), 7,76(1H, д, $J = 5,9$ Гц), 8,12(1H, уш с), 8,13(1H, д, $J = 8,6$ Гц), 8,71(1H, д, $J = 5,4$ Гц).

Общий способ D: (i) Гидролиз эфира (LiOH)

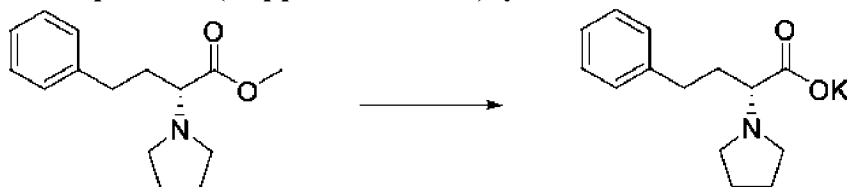
Лития **(S)-3-(3,4-дифторфенил)-2-((R)-1-изопропилпирролидин-2-карбоксамидо)пропаноат**



К раствору гидроксида лития (1М в воде, 277 мг, 11,55 ммоль) добавляли раствор метил **(S)-3-(3,4-дифторфенил)-2-((R)-1-изопропилпирролидин-2-карбоксамидо)пропаноата** (3,91 г, 11 ммоль) в THF (37 мл) и воде (12 мл) в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 3 ч перед тем, как растворитель удаляли в вакууме, и остаток азеотропно упаривали с MeCN (3×20 мл). Полученный в результате белый твердый остаток сушили в эксикаторе в течение ночи, получая заявленное в заголовке соединение (4 г, 99% выход) в виде белого твердого остатка.

Общий способ D: (ii) Гидролиз эфира (TMSOK)

(R)-4-фенил-2-(пирролидин-1-ил)бутаноат калия

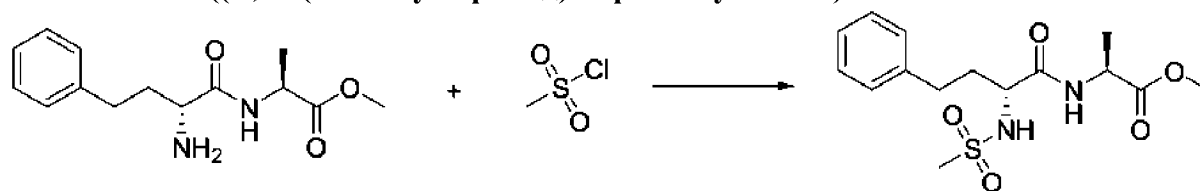


Метил **(R)-4-фенил-2-(пирролидин-1-ил)бутаноат** (110 мг, 0,45 ммоль) растворяли в сухом THF (10 мл) и обрабатывали триметилсиланолятом калия в THF (724 мкл, 1,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор концентрировали лиофилизацией в MeCN и воде, получая заявленное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого остатка (231 мг, 96% выход).

$[M+H]^+ = 234,33$ @ 2,87 мин

Общий способ E: получение сульфида

Метил ((R)-2-(метилсульфамид)-4-фенилбутаноил)-L-аланинат

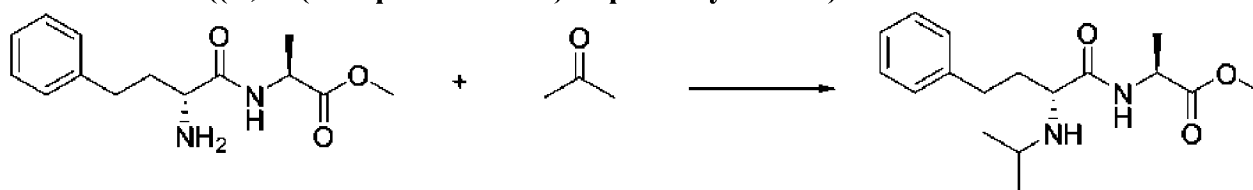


Раствор метил ((R)-2-амино-4-фенилбутаноил)-L-аланината (131 мг, 0,44 ммоль) в безводном DCM (5 мл) охлаждали до 0 °С. К нему добавляли триэтиламин (0,18 мл, 1,31 ммоль), с последующим добавлением по каплям метансульфонилхлорида (40 мкл, 0,52 ммоль). После завершения добавления ледяную баню оставляли на месте, и реакцию нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали NaHCO_3 (20 мл), затем соляным раствором (20 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя (60% EtOAc в петролейном эфире), получая требуемый продукт (103 мг, 69% выход) в виде белого твердого остатка.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=343,0$$

Общий способ F: Восстановительное аминирование

Метил ((R)-2-(изопропиламино)-4-фенилбутаноил)-L-аланинат

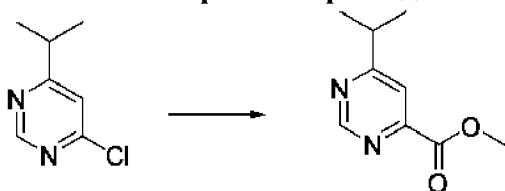


Метил ((R)-2-амино-4-фенилбутаноил)-L-аланинат (1,543 г, 5,13 ммоль) растворяли в сухом DCM (50 мл) и сухом метаноле (10 мл), добавляли ацетон (415 мкл, 5,64 ммоль), с последующим добавлением уксусной кислоты (588 мкл, 10,26 ммоль) и перемешивали в течение 60 мин. Триацетоксиборгидрид натрия (4,348 г, 20,52 ммоль) добавляли порциями в течение 10 мин, суспензию перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь аккуратно гасили водой и разбавляли DCM. Кислый водный слой отделяли и промывали DCM (2×20 мл). Затем, к водному слою добавляли Na_2CO_3 до того, как раствор достигал основного pH и затем промывали 10% IPA в CHCl_3 (6×25мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (10% MeOH в DCM), получая требуемый продукт в виде бесцветного масла (967 мг, 62% выход).

$$[\text{M}+\text{H}]^+=307,1$$

Получение промежуточных соединений

Метил 6-изопропилпиримидин-4-карбоксилат



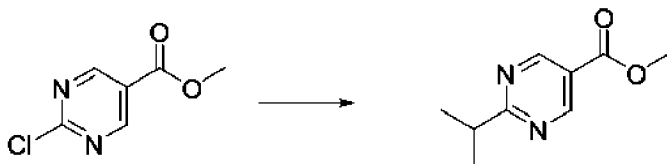
В СВЧ пробирку добавляли 4-хлор-6-изопропилпиримидин (140 мг, 0,67 ммоль), N, N-диизопропилэтиламин (173 мг, 1,34 ммоль), сухой метанол (4 мл), затем железистый цикlopента-2,4-диен-1-ил(дифенил)фосфандихлорпалладий (24,5 мг, 0,034 ммоль). Реакцию дегазировали и заполняли CO (газ). Герметично закрытый сосуд нагревали при 70°C в течение 18 ч. Сосуд охлаждали до комнатной температуры и продували N_2 .

Летучие компоненты удаляли в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией (0-50% EtOAc в изогексанах), получая заявленное в заголовке соединение (34 мг, 27% выход) в виде желтого масла.

$$[M+H]^+=181,2$$

¹H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ 1,26 (7H, д, J=6,9 Гц), 3,14 (1H, р, J=6,9 Гц), 3,92 (3H, с), 7,94 (1H, дд, J=1,4,0,4 Гц), 9,26 (1H, д, J=1,3 Гц).

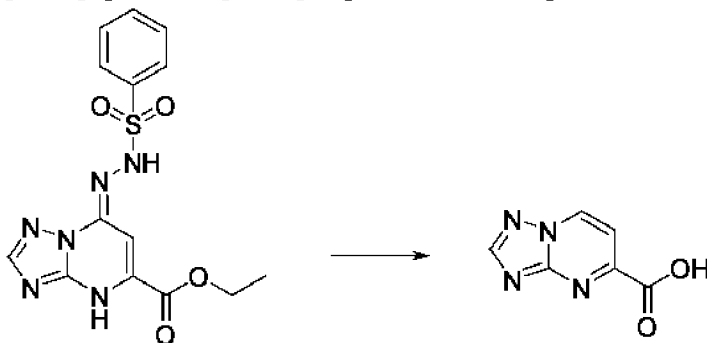
Метил 2-изопропилпиримидин-5-карбоксилат



В СВЧ пробирку добавляли THF (8 мл), хлор(изопропил)магний (1,3 мл, 2,61 ммоль) и хлорид цинка (1,6 мл, 3,04 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин перед добавлением метил 2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (300 мг, 1,74 ммоль), затем тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (60,3 мг, 0,052 ммоль). Реакцию нагревали в СВЧ печи при 80°C в течение 60 мин. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (10 мл) и насыщ. NH₄Cl (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и соляным раствором (10 мл), затем сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка колоночной хроматографией (10% EtOAc в изогексанах) давала заявленное в заголовке соединение (106 мг, 33% выход) в виде бесцветного масла.

$$[M+H]^+=181,3$$

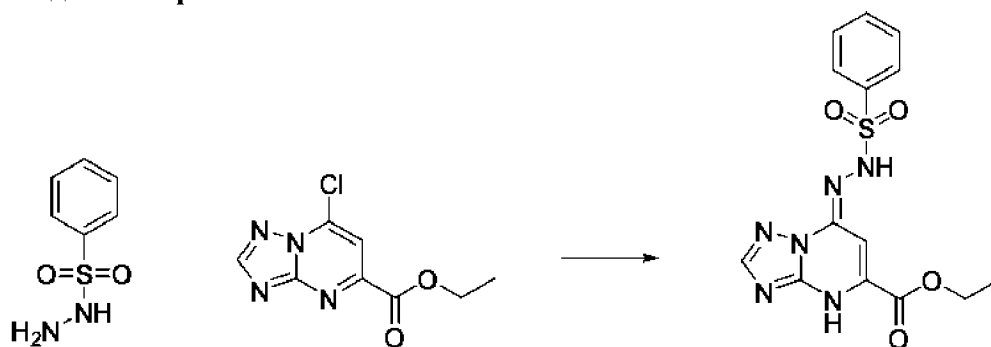
[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновая кислота



Раствор гидроксида лития (66,7 мг, 2,79 ммоль) в воде (10 мл) обрабатывали гидрохлоридом этил (7E)-7-(п-толилсульфонилгидразоно)-4H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилата (115 мг, 0,279 ммоль), и смесь грели при 100 °C в течение 2 ч. Смесь охлаждали и распределяли между EtOAc (10 мл). Затем водный слой экстрагировали дополнительным EtOAc (2×10 мл) и доводили до pH 2 1M HCl. Затем водный слой экстрагировали EtOAc (20×7,5 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали, получая заявленное в заголовке соединение (66 мг, 49% выход)

$$[M+H]^+=165,1$$

Гидрохлорид этил (7E)-7-(p-толилсульфонилгидразоно)-4H-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата

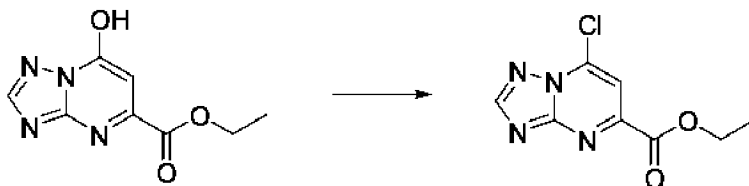


Смесь этил 7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (30 мг, 0,132 ммоль) и 4-метилбензолсульфогидразида (24,7 мг, 0,132 ммоль) в безводном DCM (0,5 мл) перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Осадок фильтровали, промывая DCM (50 мл). Фильтрат концентрировали, получая заявленное в заголовке соединение (35 мг, 61% выход).

$$[M+H]^+=377,4$$

NMR (DMSO) d: 1,36 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,40 (3H, с), 4,39 (2H, кв, J=7,1 Гц), 7,08 (1H, с), 7,42 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,72 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,67 (1H, с), 10,63 (1H, с), 11,14 (1H, с)

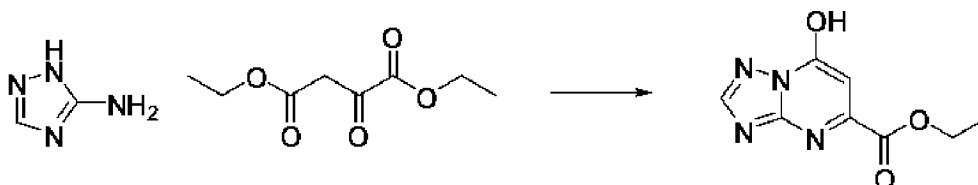
Этил 7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат



Смесь этил 7-гидрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (285 мг, 1,37 ммоль) и хлорокси фосфора (2,55 мл, 27,4 ммоль) грели вместе при 90°C в течение 2 ч. После охлаждения, смесь концентрировали в вакууме. Смесь азеотропно упаривали с толуолом (5 мл). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-5% MeOH/DCM), получая заявленное в заголовке соединение (88 мг, 28% выход) в виде белого порошка.

$$[M+H]^+=227,3/229,3$$

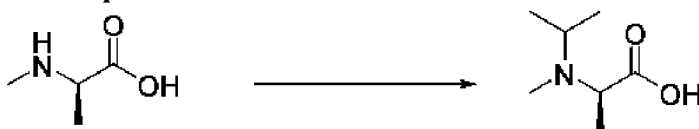
Этил 7-гидрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат



Раствор 1H-1,2,4-триазол-5-амина (0,54 г, 6,42 ммоль) и диэтил 2-оксобутандиоата (1,33 г, 7,06 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) грели при 90°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры летучие компоненты удаляли в вакууме и очищали колоночной хроматографией (0-5% (1% AcOH в MeOH) в DCM). Заявленное в заголовке соединение выделяли (0,67 г, 43% выход) в виде желтого твердого остатка.

$[M+H]^+=209,2$

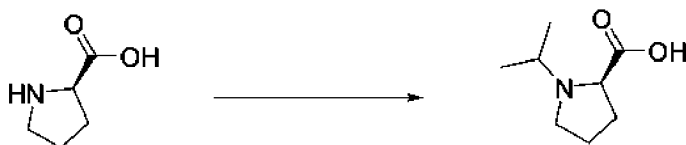
N-изопропил-N-метил-D-аланин



N-Метил-D-аланин (1,0 г, 9,7 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл), к которому добавляли ацетон (5,63 г, 96,98 ммоль) и 10% Pd/C (500 мг). Реакционную смесь встряхивали в Рагт гидрогенизаторе при 10 фунт/кв. дюйм в течение 18 ч, после чего катализатор отфильтровывали через целит, и остаток промывали метанолом (200 мл) и водой (20 мл). Объединенные фильтраты упаривали в вакууме, получая белый твердый остаток. Продукт перекристаллизовывали из MeOH/диэтилового эфира, получая белый твердый остаток, идентифицированный как заявленное в заголовке соединение (1,39 г, 98% выход)

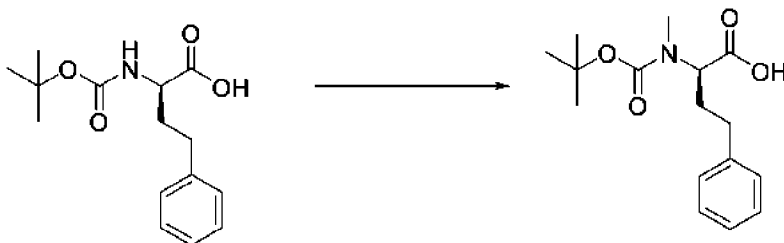
$[M+H]^+=146,24$

(R)-1-изопропилпирролидин-2-карбоновая кислота



К раствору (R)-пирролидин-2-карбоновой кислоты (14,8 г, 129 ммоль) в MeOH (0,75 л) и ацетоне (12,74 мл, 174 ммоль) добавляли суспензию Pd-C (10% Pd/C с 50% водой) (2,95 г, 1,39 ммоль) в EtOH (10 мл). Полученную в результате суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (2 бар) в течение 18 ч. Реакцию затем фильтровали через целит, промывая MeOH (2×200 мл). Полученный в результате раствор концентрировали в вакууме, получая желтый твердый остаток. Его растворяли в MeOH (30 мл) и высаживали диэтиловым эфиром (300 мл). Полученный в результате белый осадок собирали фильтрованием, получая заявленное в заголовке соединение (18,14 г, 88% выход) в виде белого твердого остатка.

(R)-2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-фенилмасляная кислота

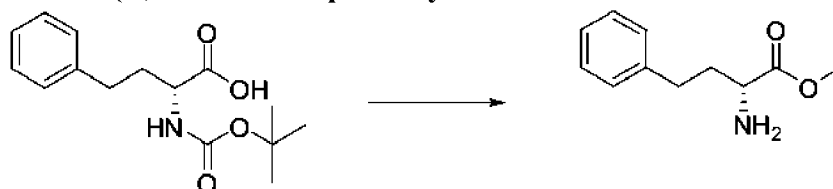


К BOC-D-HomoPhe-OH (1 г, 3,58 ммоль) в THF (25 мл) и DMF (5 мл), охлажденному в бане со льдом до 0 °С, добавляли гидрид натрия (1,28 г, 32,22 ммоль). Смесь перемешивали в бане со льдом в течение 60 мин. К данной охлажденной реакции добавляли йодметан (0,27 мл, 4,30 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали до комнатной температуры с ледяной баней на месте и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакцию охлаждали, гасили водой (40 мл) и концентрировали, подкисляли

лимонной кислотой до pH 1,5 и экстрагировали DCM (5×35 мл). Органическую фазу концентрировали, получая бледно-желтое масло. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (40% EtOAc в петролейном эфире), получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (683 мг, 65% выход).

$[M+Na]^+ 316,0$

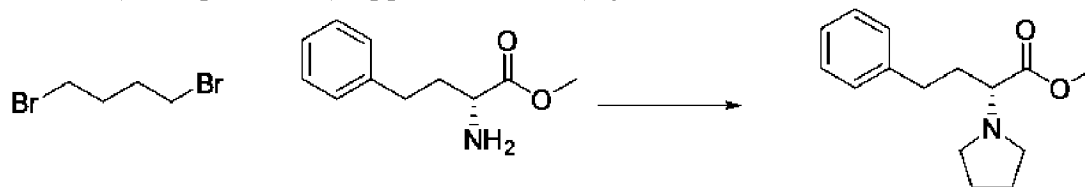
Метил (R)-2-амино-4-фенилбутаноат



(R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-фенилмасляная кислота (320 мг, 1,09 ммоль) реагировала, следуя общему способу А, давая заявленное в заголовке соединение в виде желтого твердого остатка в виде гидрохлоридной соли (253 мг, 96% выход).

$[M+H]^+=194,4$

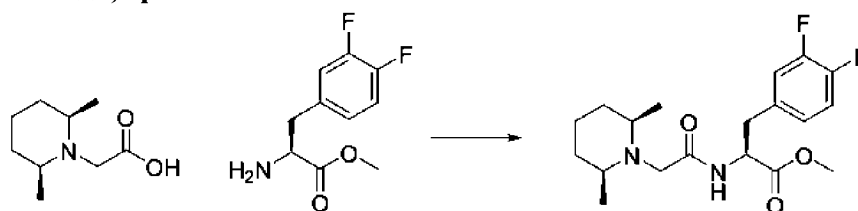
Метил (R)-4-фенил-2-(пирролидин-1-ил)бутаноат



К перемешиваемому раствору 1,4-дибромбутана (156 мкл, 1,31 ммоль) и метил (R)-2-амино-4-фенилбутаноата (250 мг, 1,09 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли K_2CO_3 (451 мг, 3,27 ммоль), и реакцию перемешивали при 80°C в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл), водой (25 мл), соляным раствором (25 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Очистка флэш-хроматографией (0-60% EtOAc в петролейном эфире) давала заявленное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (110 мг, 41% выход).

$[M+H]^+=248,3$

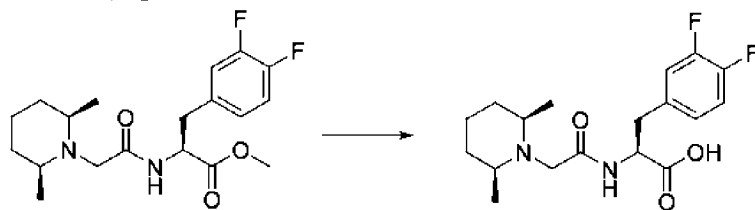
Метил (S)-3-(3,4-дифторфенил)-2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)ацетидапропаноат



Следуя общему способу C(ii), [(2R,6S)-2,6-Диметилпиперидин-1-ил]уксусная кислота (561 мг, 3,28 ммоль) реагировала с метил (S)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропаноатом (750 мг, 2,98 ммоль). Флэш-хроматография (0-8% MeOH в $CHCl_3$) давала заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (1,05 г, 96% выход)

$$[M+H]^+=369,2$$

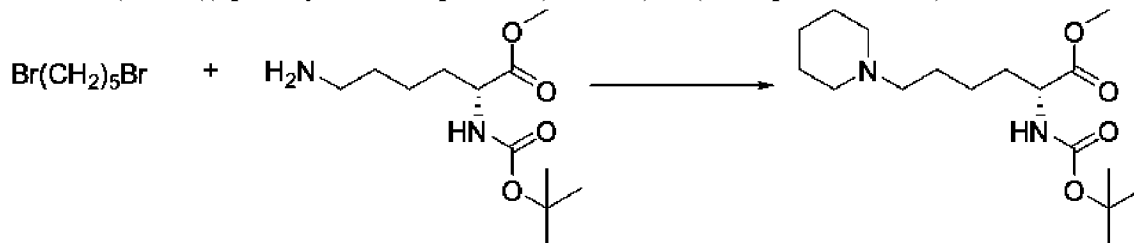
(S)-3-(3,4-дифторфенил)-2-(2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)ацетида)пропионовая кислота



Метил (S)-3-(3,4-дифторфенил)-2-(2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)ацетида)пропаноат (1,05 г, 2,85 ммоль) реагировал, следуя общему способу D, давая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка, (844 мг, 84% выход).

$$[M+H]^+=355,3$$

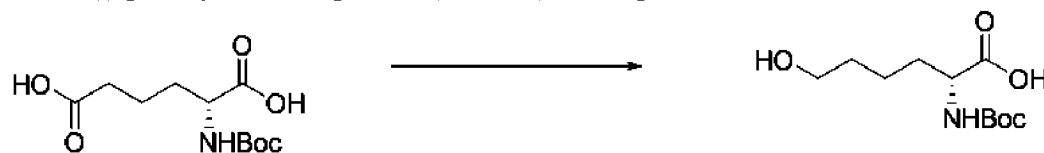
Метил (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-(пиперидин-1-ил)гексаноат



Метил (трет-бутоксикарбонил)-D-лизинат (1,82 г, 6,99 ммоль) растворяли в ацетонитриле (150 мл), добавляли 1,5-дибромпентан (1,69 г, 7,34 ммоль), с последующим добавлением K_2CO_3 (2,89 г, 20,9 ммоль), и реакцию перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в $CHCl_3$ (75 мл) и промывали Na_2CO_3 (35 мл) и соляным раствором (35 мл). Органический слой затем сушили над Na_2SO_4 фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией 0-10% (1% NH_3 в MeOH) в DCM, визуализируя продукт ТСХ окрашиванием нингидрином. Заявленное в заголовке соединение выделяли в виде бледно-желтого масла (1,372 г, 60% выход)

$$[M+H]^+=329,4$$

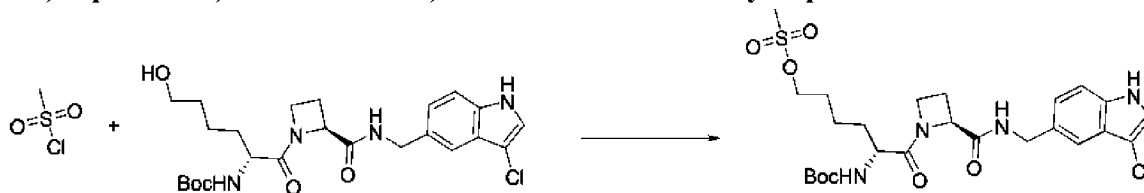
(R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-гидрогексаноновая кислота



Раствор (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)гександионовой кислоты (2,00 г, 7,65 ммоль) в безводном THF (80 мл) в атмосфере азота охлаждали до 0 °C. Добавляли боргидрид натрия (0,87 мг, 22,96 ммоль), с последующим добавлением по каплям раствора йода (2,53 г, 9,95 ммоль) в THF (15 мл) в течение 20 мин. Баню со льдом удаляли, и смесь нагревали до комнатной температуры в течение 60 мин. После завершения реакцию охлаждали до 0°C и гасили добавлением по каплям метанола (15 мл). Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (3×50 мл). Объединенные водные

экстракты подкисляли до pH 3 1M HCl и экстрагировали 2-метил тетрагидрофураном (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Заявленное в заголовке соединение выделяли (1,41 г, 75% выход) в виде бледно-желтой пены.

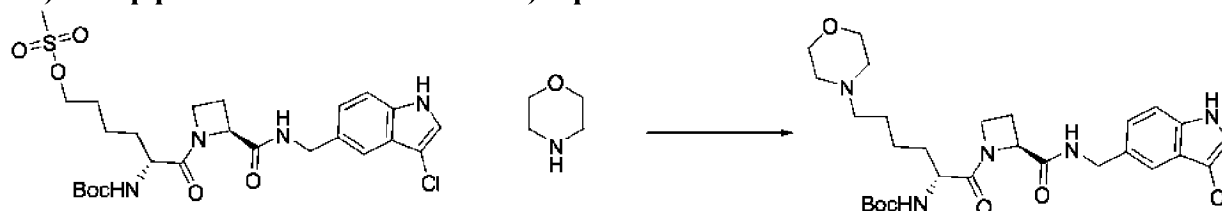
(R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((S)-2-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)азетидин-1-ил)-6-оксогексил метансульфонат



Раствор трет-бутил ((R)-1-((S)-2-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)азетидин-1-ил)-6-гидрокси-1-оксогексан-2-ил)карбамата (400 мг, 0,81 ммоль) и триэтиламина (0,14 мл, 0,97 ммоль) в безводном DCM (5 мл) охлаждали до 0 °C. К нему добавляли по каплям метансульфонилхлорид (75 мкл, 0,97 ммоль). После завершения добавления баню со льдом удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали водн. NaHCO₃ (20 мл), затем соляным раствором (20 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-5% MeOH в DCM), получая заявленное в заголовке соединение (386 мг, 83% выход) в виде бесцветного масла.

LCMS [M+]=570,9/572

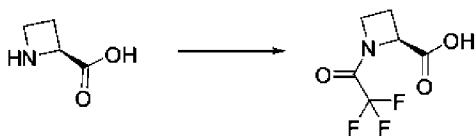
трет-бутил ((R)-1-((S)-2-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)азетидин-1-ил)-6-морфолино-1-оксогексан-2-ил)карбамат



(R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((S)-2-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)азетидин-1-ил)-6-оксогексилметансульфонат (190 мг, 0,33 ммоль) растворяли в ацетонитриле (15 мл). Добавляли морфолин (44 мкл, 0,50 ммоль), с последующим добавлением триэтиламина (139 мкл, 1,00 ммоль), и реакцию перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в CHCl₃ и промывали насыщенным водным Na₂CO₃ и соляным раствором. Органический слой затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0-8% метанол в DCM), получая заявленный в заголовке продукт в виде бесцветного масла (111 мг, 69% выход).

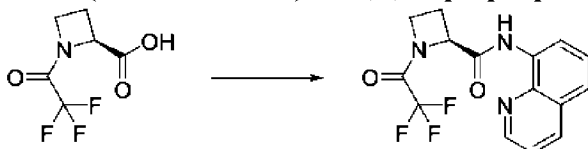
LCMS [M]⁺=561,7

(S)-1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-2-карбоновая кислота



К раствору (S)-азетидин-2-карбоновой кислоты (350 мг, 3,46 ммоль) в сухом DMF (7,5 мл) добавляли диизопропиламин (0,97 мл, 6,92 ммоль), с последующим добавлением этил трифторацетата (2,1 мл, 17,31 ммоль). Реакционную смесь грели при 40°C в течение 18 ч. Раствор концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (682 мг, 100% выход).

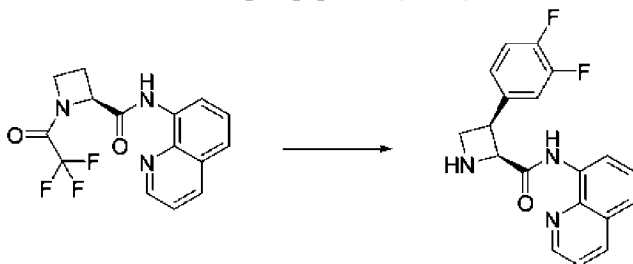
(S)-N-(хинолин-8-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-2-карбоксамид



Следуя общему способу C(i), неочищенная (S)-1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-2-карбоновая кислота (682 г, 3,46 ммоль) реагировало с 8-аминохинолином (499 мг, 3,46 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли в виде желтого масла (890 мг, 80% выход, 99,5% ee)

$$[M+H]^+=324,0$$

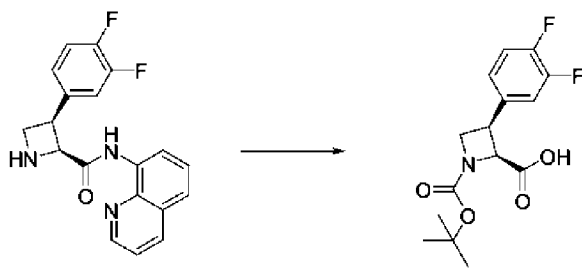
(2S,3R)-3-(3,4-дифторфенил)-N-(хинолин-8-ил)азетидин-2-карбоксамид



Раствор (S)-N-(хинолин-8-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-2-карбоксамид (674 мг, 2,08 ммоль), 3,4-дифторйодбензола (0,75 мл, 6,25 ммоль), ацетата серебра (696 мг, 4,17 ммоль), ацетата палладия (47 мг, 0,208 ммоль) и дибензилфосфата (116 мг, 0,417 ммоль) в сухом 1,2-дихлорэтано (3 мл) в атмосфере аргона нагревали при 110°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали 7M NH₃ в MeOH (31,3 мл, 218,9 ммоль) в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией (10-100% EtOAc в циклогексане), получая заявленное в заголовке соединение (178 мг, 25% выход).

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

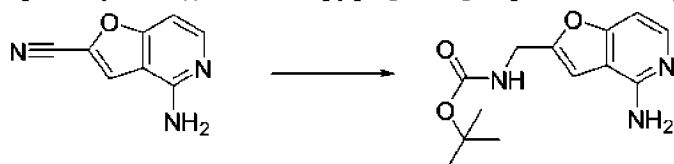
(2S,3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(3,4-дифторфенил)азетидин-2-карбоновая кислота



К раствору (2S,3R)-3-(3,4-дифторфенил)-N-(хинолин-8-ил)азетидин-2-карбоксиамида (178 мг, 0,53 ммоль) в сухом ацетонитриле (4 мл) добавляли Вос ангидрид (343 мг, 1,57 ммоль). Раствор нагревали при 50°C в течение 15 мин перед тем, как добавляли 4-(диметиламино)пиридин (6,4 мг, 0,053 ммоль), и реакцию продолжали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток растворяли в THF (4 мл) и воде (2 мл). После охлаждения до 0°C, добавляли 30% водный раствор пероксида водорода (0,16 мл, 5,25 ммоль), с последующим добавлением гидроксида лития (132 мг, 3,15 ммоль). Реакцию нагревали до комнатной температуры, нагревали при 50°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры, раствор разбавляли EtOAc (20 мл) и добавляли сульфит натрия (водн) (20 мл). После перемешивания в течение 15 мин, слои разделяли, и водный слой подкисляли 1M HCl до pH 3 и промывали EtOAc (4×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали, получая заявленное в заголовке соединение (79 мг, 48% выход) в виде белого твердого остатка.

$$[M-\text{вос}+H]^+ = 214,0$$

трет-Бутил ((4-аминофуро[3,2-с]пиридин-2-ил)метил)карбамат

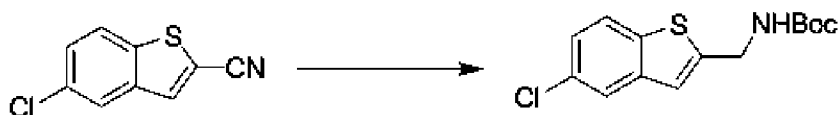


Гексагидрат хлорида никеля (II) (0,608 г, 2,56 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (1,15 г, 5,27 ммоль) и гидрохлорид 4-аминофуо[3,2-с]пиридин-2-карбонитрила (500 мг, 2,56 ммоль) растворяли в MeOH (14 мл) и THF (7 мл). Раствор охлаждали до 0°C в бане с водой и льдом и добавляли порциями боргидрид натрия (0,677 г, 17,89 ммоль). Реакцию нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакцию прекращали водой (0,5 мл), и смесь фильтровали через слой ваты и промывали THF (3×10 мл). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией 0-10% (1% NH₃ в MeOH) в DCM. Заявленное в заголовке соединение (273 мг, 38% выход) отделяли в виде бледно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 264,3$$

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,40 (с, 9H), 4,22 (д, J=6,0 Гц, 2H), 6,39 (с, 2H), 6,73 (дд, J=5,9, 1,0 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,72 (д, J=5,8 Гц, 1H).

трет-Бутил ((5-Хлорбензо[b]тиофен-2-ил)метил)карбамат

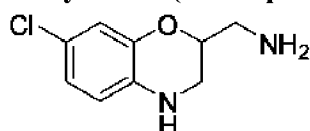


5-Хлорбензо[*b*]тиофен-2-карбонитрил (250 мг, 1,291 ммоль), ди-*tert*-бутилдикарбонат (564 мг, 2,58 ммоль) и гексагидрат хлорида никеля (II) (34 мг, 0,142 ммоль) растворяли в MeOH (25 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли порциями боргидрид натрия (342 мг, 9,04 ммоль). Реакцию нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакцию прекращали водой (1 мл) и фильтровали через слой ваты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-20% EtOAc/изогексан), получая заявленное в заголовке соединение (214 мг, 50% выход) в виде белого твердого остатка.

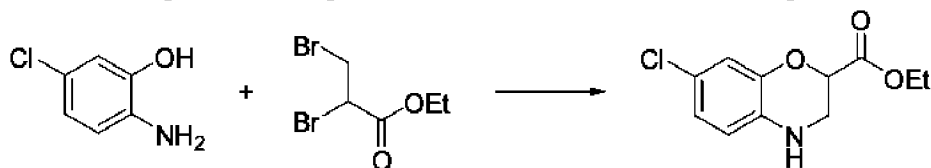
Ионизации нет

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,41 (с, 9H), 4,38 (д, *J*=6,2 Гц, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,33 (дд, *J*=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,63 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 7,88 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=8,6 Гц, 1H).

Получение (7-Хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-ил)метанамина



Этил 7-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-карбоксилат

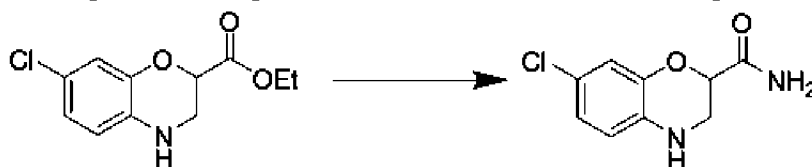


К раствору этил 2,3-дибромпропаноата (1 мл, 6,88 ммоль) в ацетоне (25 мл) добавляли K₂CO₃ (0,96 г, 6,95 ммоль) и этил 2,3-дибромпропаноат (1 мл, 6,88 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при 60°C в течение 18 ч. Осадок отфильтровывали, и растворитель концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в холодном 1N гидроксиде натрия (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-50% EtOAc/изогексан) давала заявленное в заголовке соединение (1,21 г, 68% выход) в виде темно-коричневого твердого остатка.

[*M*+*H*]⁺=242,2

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,18 (т, *J*=7,1 Гц, 3H), 3,35-3,49 (м, 2H), 4,09-4,21 (м, 2H), 4,95-5,04 (м, 1H), 6,02 (с, 1H), 6,57 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,72 (дд, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,80 (д, *J*=2,4 Гц, 1H).

7-Хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-карбоксамид

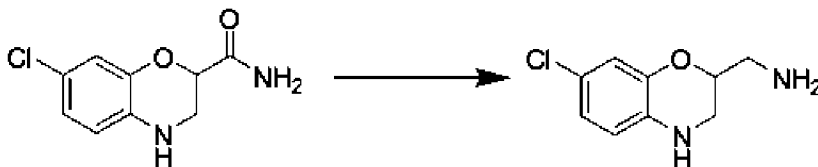


Этил 7-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-карбоксилат (1,2 г, 4,97 ммоль) и 28% гидроксид аммония в воде (10 мл, 71,9 ммоль) смешивали в пробирке для СВЧ печи. Смесь грели при 70°C в течение 30 мин в СВЧ реакторе. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали NaHCO₃ (насыщ., водн., 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (760 мг, 70% выход) в виде коричневого твердого остатка.

$$[M+H]^+=213,3$$

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 3,22-3,28 (м, 1H), 3,35-3,44 (м, 1H), 4,44-4,57 (м, 1H), 6,02 (т, J=2,7 Гц, 1H), 6,55-6,61 (м, 1H), 6,73 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H).

(7-Хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-ил)метанамина

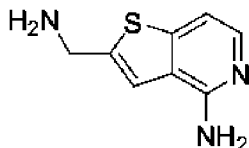


К раствору 7-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-карбоксамиды (750 мг, 3,53 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C добавляли 2М LiAlH₄ в THF (3,5 мл, 7,00 ммоль). Реакцию нагревали до комнатной температуры и затем нагревали при 45°C в течение 20 ч. После завершения, реакцию охлаждали до 0 °C, добавляли по каплям последовательно воду (0,3 мл), NaOH (15% по весу водн. раствор, 0,3 мл) и воду (0,9 мл). Полученную в результате суспензию фильтровали, и твердый остаток дополнительно промывали EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Обращено-фазовая флэш-хроматография (0-50% MeCN в 10 mM бикарбонате аммония) давала заявленное в заголовке соединение (245 мг, 32% выход) в виде коричневого масла.

$$[M+H]^+=199,2$$

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,54 (с, 2H), 2,61-2,71 (м, 1H), 2,72-2,81 (м, 1H), 2,95-3,03 (м, 1H), 3,34-3,38 (м, 1H), 3,81-3,91 (м, 1H), 5,91 (с, 1H), 6,51-6,58 (м, 1H), 6,65-6,72 (м, 2H)

Получение 2-(Аминометил)тиено[3,2-*c*]пиридин-4-амина



4-Фенокситиено[3,2-*c*]пиридин

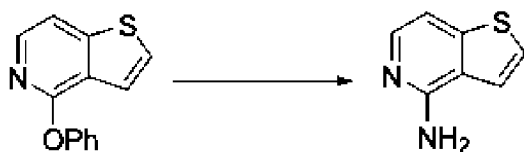


Смесь 4-хлортиено[3,2-с]пиридина (10 г, 59,0 ммоль) и фенола (36,6 г, 389 ммоль) нагревали до 45 °С, получая гомогенный раствор. Добавляли КОН (5,6 г, 100 ммоль), и реакцию грели при 140°С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 50°С и разбавляли 2N NaOH (250 мл), перед тем, как дополнительно охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали DCM (3×400 мл) и промывали соляным раствором (100 мл). Объединенный органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 4-фенокситиено[3,2-с]пиридин (13,25 г, 92% выход) в виде темно-коричневого кристаллического остатка.

$$[M+H]^+=228,2$$

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,21-7,28 (м, 3H), 7,45 (дд, J=8,4, 7,3 Гц, 2H), 7,67 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=5,5, 4,3 Гц, 2H).

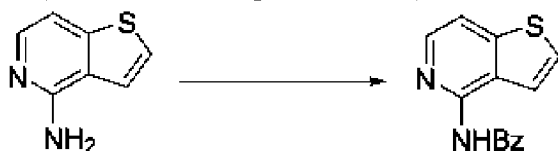
Тиено[3,2-с]пиридин-4-амин



4-фенокситиено[3,2-с]пиридин (13,2 г, 58,1 ммоль) и ацетат аммония (70 г, 908 ммоль) смешивали и грели при 150 °С. Через 16 ч добавляли дополнительный ацетат аммония (35 г, 454 ммоль). Через 72 ч реакционную смесь охлаждали до 50°С и гасили 2M NaOH (200 мл). Водную фазу затем охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором (200 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт обрабатывали ультразвуком с 2M NaOH (100 мл). Добавляли EtOAc (100 мл), и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали 3×100 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывали 100 мл соляного раствора, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая тиено[3,2-с]пиридин-4-амин (5,6 г, 63% выход) в виде темно-коричневого твердого остатка.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 6,54 (с, 2H), 7,11-7,14 (м, 1H), 7,56 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,75 (д, J=5,7 Гц, 1H).

N-(тиено[3,2-с]пиридин-4-ил)бензамид

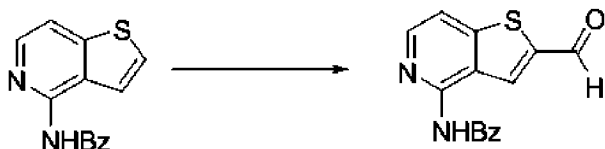


К раствору тиено[3,2-с]пиридин-4-амина (5,6 г, 37,3 ммоль) в пиридине (60 мл) добавляли ангидрид бензойной кислоты (9,28 г, 41,0 ммоль) при комнатной температуре. Смесь грели при 125 °С. Через 2 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь распределяли между водой (200 мл) и DCM (200 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали DCM (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали

колоночной хроматографией (5%-100% EtOAc в изогексане), получая густой желтый твердый остаток. Продукт распределяли между DCM (100 мл) и Na₂CO₃ раствором (водн., насыщ., 100 мл). Смесь обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединенный органический экстракт сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая N-(тиено[3,2-с]пиридин-4-ил)бензамид (6,62 г, 69% выход) в виде пенящегося желтого твердого остатка.

$$[M+H]^+=255,2$$

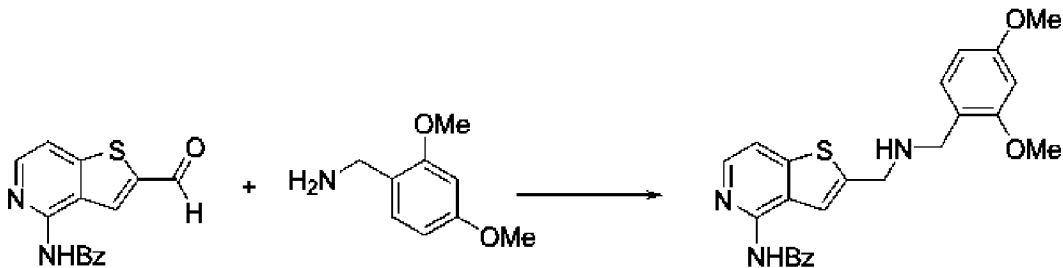
N-(2-формилтиено[3,2-с]пиридин-4-ил)бензамид



К раствору N-(тиено[3,2-с]пиридин-4-ил)бензамида (6,6 г, 26,0 ммоль) в THF (120 мл) при -78°C добавляли по каплям LDA, 2М в THF/гептан/этилбензол (28,5 мл, 57,1 ммоль) (температура внутри колбы <-70 °C). После добавления, реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин. Добавляли по каплям DMF (7 мл, 90 ммоль), затем охлаждающую баню удаляли, нагревая реакцию до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Ее гасили NH₄Cl (насыщ., водн., 100 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (5×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (5-100% THF в изогексане), получая заявленное в заголовке соединение (4,62 г, 61% выход) в виде бледно-желтого твердого остатка.

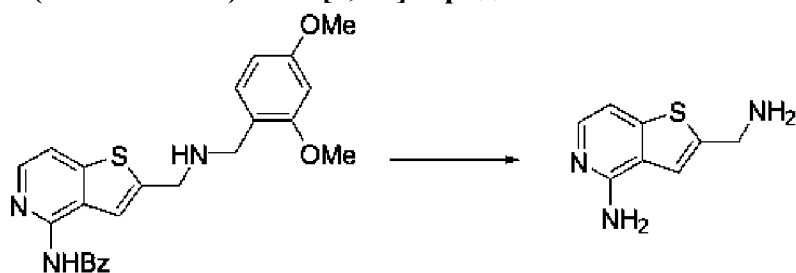
$$[M+H]^+=283,2$$

N-(2-(((2,4-диметоксибензил)амино)метил)тиено[3,2-с]пиридин-4-ил)бензамид)



N-(2-формилтиено[3,2-с]пиридин-4-ил)бензамид (4,6 г, 16,29 ммоль) и (2,4-диметоксифенил)метанамин (3,27 г, 19,55 ммоль) смешивали с AcOH (0,94 мл) и THF (110 мл). Через 3 ч добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5,18 г, 24,44 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем грели при 40°C в течение ночи. Реакцию гасили NaHCO₃ (насыщ., водн., 100 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-100% EtOAc в изогексане), получая заявленное в заголовке соединение (3,9 г, 49% выход) в виде бледно-желтого твердого остатка.

2-(Аминометил)тиено[3,2-с]пиридин-4-амин

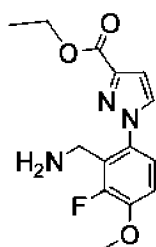


К раствору N-(2-(((2,4-диметоксибензил)амино)метил)тиено[3,2-с]пиридин-4-ил)бензамида (650 мг, 1,5 ммоль) в АсОН (6 мл) добавляли HCl (37% по весу, водн., 9 мл). Раствор грели при 100 °С. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, и растворитель и избыток кислоты удаляли в вакууме. Реакционную смесь распределяли между 2М NaOH (водн., 150 мл) и EtOAc (150 мл). Водную фазу экстрагировали THF (5×200 мл). Объединенный органический экстракт сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая темно-красный твердый остаток. Неочищенный продукт очищали обращено-фазовой флэш-хроматографией (0-50% MeCN в 10 mM бикарбонате аммония), получая заявленное в заголовке соединение (770 мг, 47% выход) в виде бледно-красного твердого остатка.

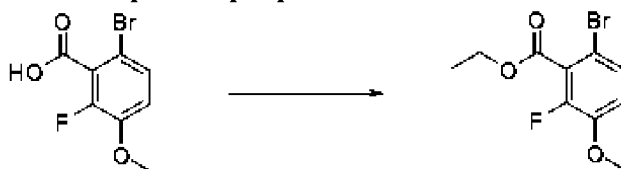
$$[M+H]^+=180,2$$

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 2,02 (с, 2H), 3,96 (д, J=1,3 Гц, 2H), 6,36 (с, 2H), 7,03 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,69 (д, J=5,6 Гц, 1H).

Получение этил 1-(2-(аминометил)-3-фтор-4-метоксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



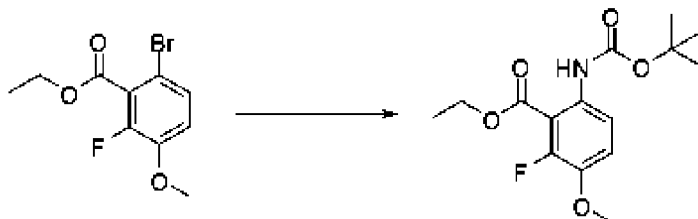
Этил 6-бром-2-фтор-3-метоксибензоат



6-Бром-2-фтор-3-метоксибензойную кислоту (30,5 г, 123 ммоль) растворяли в MeCN (500 мл). Добавляли карбонат цезия (47,9 г, 147 ммоль), с последующим добавлением по каплям йодэтана (15,2 мл, 189 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь фильтровали через целит, промывали MeCN и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между Et₂O (500 мл) и смесью соляной раствор-вода (1:2 соляной раствор:вода, 750 мл). Водную фазу экстрагировали Et₂O (250 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в

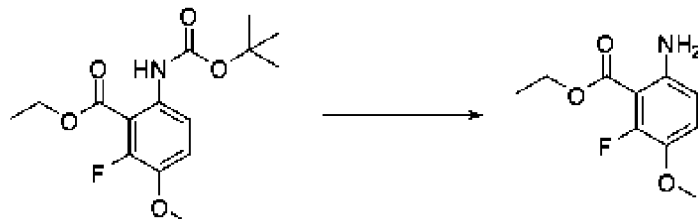
вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде оранжевого масла, которое затвердевало при стоянии (26,8 г, 79% выход).

Этил 6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фтор-3-метоксибензоат



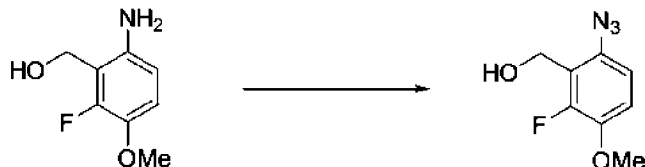
Этил 6-бром-2-фтор-3-метокси-бензоат (10 г, 36 ммоль) растворяли в диоксане (250 мл). Добавляли *трет*-бутилкарбамат (4,65 г, 39,7 ммоль), 4,5-(бис(дифенилфосфено)-9,9-диметилксантен (2,09 г, 3,6 ммоль), ацетат палладия (II) (810 мг, 3,61 ммоль) и карбонат цезия (23,5 г, 72,1 ммоль), и смесь перемешивали в течение 18 ч при 100 °С. Смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (250 мл) и фильтровали через целит, промывая EtOAc (150 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (10% EtOAc, 90% петролейный эфир) давала заявленное в заголовке соединение в виде бесцветного масла которое затвердевало при стоянии (8,45 г, 75% выход).

Этил 6-амино-2-фтор-3-метоксибензоат



К этил 6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фтор-3-метоксибензоату (3,99 г, 12,7 ммоль) добавляли 4М HCl в диоксане (50 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь концентрировали в вакууме, получая HCl соль заявленного в заголовке соединения в виде бежевого твердого остатка. (2,83 г, 89% выход).

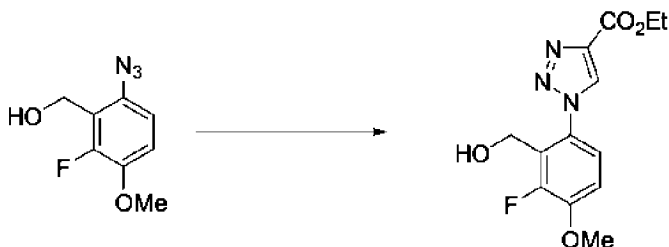
(6-Азидо-2-фтор-3-метоксифенил)метанол



Раствор гидрохлорида (6-амино-2-фтор-3-метоксифенил)метанола (2,40 г, 11,60 ммоль) в метаноле (40 мл) охлаждали до 0 °С. добавляли изопентилнитрит (1,60 мл, 11,60 ммоль) одной порцией к раствору, с последующим медленным добавлением триметилсилилазида (1,60 мл, 11,60 ммоль) в течение 5 мин. После добавления, смесь нагревали до комнатной температуры, и ее перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь добавляли к воде (100 мл), и метанол удаляли в вакууме при 30 °С. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл, 1×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 30°С. Выделенный

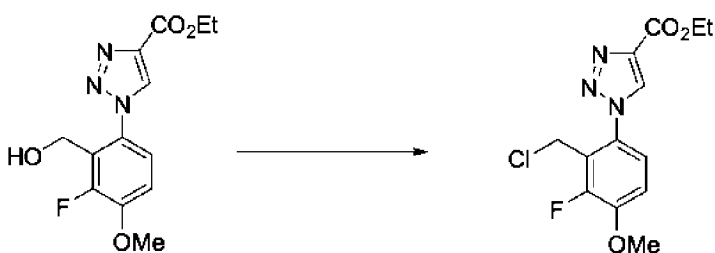
неочищенный материал растирали с минимальным объемом гептана (20 мл). Твердый остаток отделяли фильтрованием, промывали гептаном и сушили, получая заявленный в заголовке продукт (1,85 г, 81% выход).

Этил 1-(3-фтор-2-(гидроксиметил)-4-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Йоди меди (I) (87 мг, 0,457 ммоль) и трис[(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин (243 мг, 0,457 ммоль) добавляли к раствору этилпропиолата (0,55 мл, 5,48 ммоль) и (6-азидо-2-фтор-3-метоксифенил)метанола (900 мг, 4,57 ммоль) в безводном ацетонитриле (25 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение ночи в темноте. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем разбавляли этилацетатом (30 мл). Смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (3×30 мл). Фильтрат промывали конц. раствором хлорида аммония (30 мл), водой (30 мл) и соляным раствором (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая бледно-коричневый твердый остаток. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (50% EtOAc в гексане), получая заявленное в заголовке соединение (1,10 г, 82% выход).

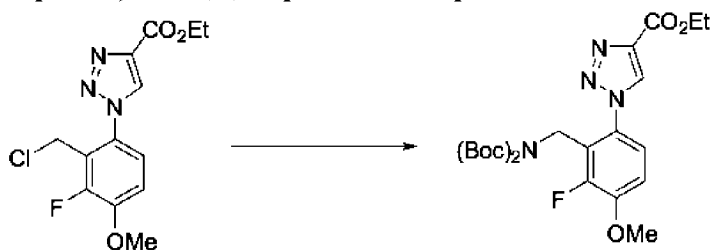
Этил 1-(2-(хлорметил)-3-фтор-4-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Триэтиламин (0,96 мл, 6,90 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил 1-(3-фтор-2-(гидроксиметил)-4-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (1,10 г, 3,73 ммоль) в безводном дихлорметане (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 30 мин перед добавлением к ней по каплям метансульфонилхлорида (0,495 мл, 6,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 ч. Смесь распределяли между водой (20 мл) и дихлорметаном (25 мл). Органический слой промывали водой (2×20 мл), водным раствором бикарбоната (20 мл) и соляным раствором (20 мл), затем его сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая заявленное в заголовке соединение (1,16 г, 83%).

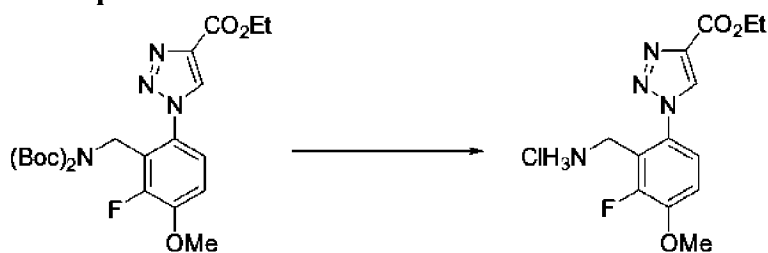
Этил 1-(2-(((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фтор-4-

метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Карбонат цезия (3,04 г, 9,33 ммоль) и ди-*трет*-бутиламинодикарбоксилат (0,679 г, 3,11 ммоль) добавляли к смеси этил 1-(2-(хлорметил)-3-фтор-4-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (1,16 г, 3,11 ммоль) в диметилформамиде (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат разбавляли водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Органические слои смешивали, промывали водой (20 мл) и соляным раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая заявленное в заголовке соединение в виде оранжевого масла (1,47 г, 96% выход).

Гидрохлорид этил 1-(2-(аминометил)-3-фтор-4-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата

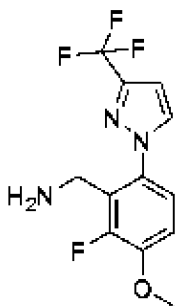


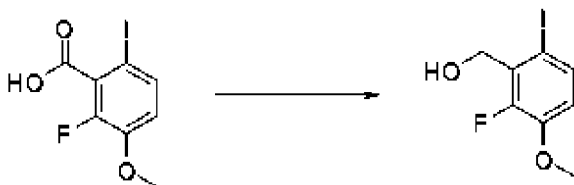
4M раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли по каплям к раствору этил 1-(2-(((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фтор-4-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (1,47 г, 2,98 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После этого, ее грели при 40°C в течение следующих 12 ч. Бежевый осадок отделяли фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром (2×50 мл) и сушили в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (875 мг, 89% выход).

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

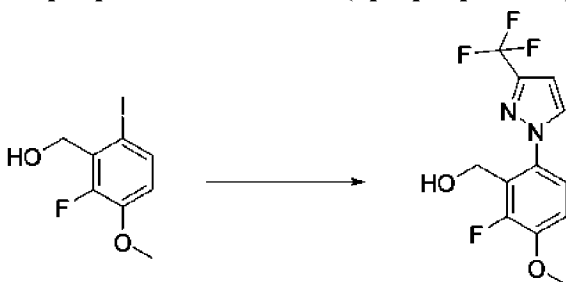
Получение [2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанамина

[2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)пиразол-1-



(2-Фтор-6-йод-3-метоксифенил)метанол

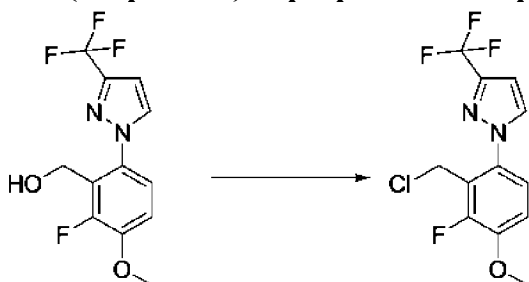
К раствору 2-фтор-6-йод-3-метоксибензойной кислоты (10,0 г, 33,6 ммоль) в THF добавляли по каплям 4-метилморфолин (3,9 мл, 36 ммоль) и изобутилхлорформиат (4,4 мл, 34 ммоль). Через 60 мин реакцию фильтровали и промывали минимальным количеством THF. Фильтрат охлаждали в бане со льдом и добавляли порциями раствор боргидрида натрия (2,0 г, 59 ммоль) в ледяной воде (3 мл) в течение 20 мин. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию подкисляли 1М HCl и экстрагировали TBME. Органический слой промывали последовательно 2М NaOH (водн), 1М HCl (водн.) и соляным раствором и сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-40% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение (4,9 г, 49% выход).

[2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанол

Смесь (2-фтор-6-йод-3-метоксифенил)метанола (2,0 г, 7,1 ммоль), 3-(трифторметил)-1H-пиразола (1,93 г, 14,2 ммоль), (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (1,51 г, 10,6 ммоль) и йодида меди (I) (96 мг, 0,50 ммоль) растворяли в DMF (12 мл), затем обрабатывали карбонатом цезия (3,47 г, 10,7 ммоль) и дегазировали N₂, затем нагревали при 120°C в течение 60 мин. Смесь разбавляли DCM (50 мл) и концентрировали. Флэш-хроматография (0-75% EtOAc/изогексаны) давала заявленное в заголовке соединение (1,02 г, 49% выход).

$[M+H]^+ = 290,9$

¹H ЯМР NMR (DMSO) δ : 3,91 (3H, с), 4,35 (2H, дд, J=5,4, 2,2 Гц), 5,26 (1H, т, J=5,4 Гц), 6,98 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,24-7,36 (2H, м), 8,30 (1H, д, J=2,5 Гц)

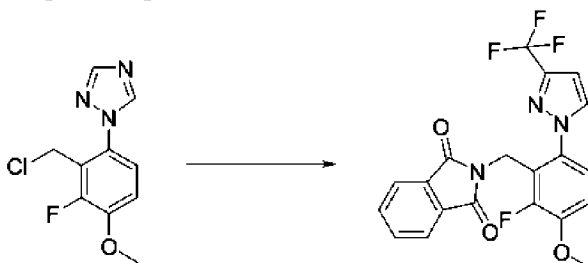
1-[2-(хлорметил)-3-фтор-4-метоксифенил]-3-(трифторметил)пиразол

Перемешиваемый раствор [2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанола (1,02 г, 3,51 ммоль) в DCM (25 мл) обрабатывали триэтиламино (0,79 мл, 5,62 ммоль) и охлаждали в бане со льдом в атмосфере N₂. Медленно добавляли метансульфонилхлорид (0,38 мл, 4,91 ммоль), затем баню со льдом удаляли, и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 дней. Смесь разбавляли DCM (20 мл) и распределяли между насыщенным NaHCO₃ (водн). Водный слой экстрагировали дополнительным DCM. Объединенные органические слои промывали соляным раствором (30 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде желтого твердого остатка (1,13 г, 100% выход).

$$[M+H]^+=308,0/310,8$$

NMR (DMSO) δ : 3,94 (3H, с), 4,66 (2H, д, J=1,8 Гц), 7,04 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,34-7,45 (2H, м), 8,26-8,34 (1H, м)

2-[[2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]изоиндолин-1,3-дион

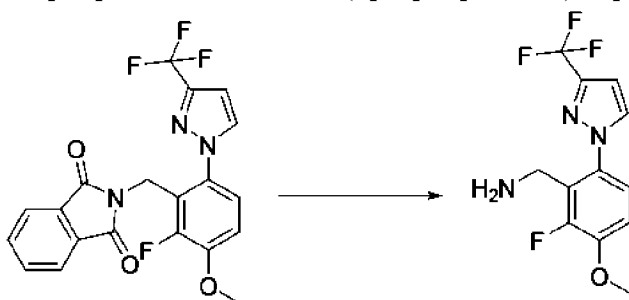


Фталимид калия (0,745 г, 4,02 ммоль) добавляли к раствору 1-[2-(хлорметил)-3-фтор-4-метокси-фенил]-3-(трифторметил)пиразола (1,13 г, 3,66 ммоль) в DMF (10 мл), и смесь нагревали до 55 °С в течение 2 ч. Добавляли воду (30 мл), получая липкий осадок, который фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме в присутствии CaCl₂, получая заявленное в заголовке соединение (1,06 г, 68% выход) в виде белого твердого остатка.

$$[M+H]^+=419,8$$

NMR (DMSO) δ : 3,91 (3H, с), 4,76 (2H, с), 6,86 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,20-7,32 (2H, м), 7,71-7,83 (4H, м), 8,20-8,28 (1H, м)

[2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанамин



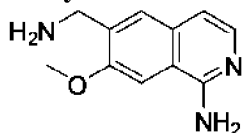
Гидразингидрат (50-60% раствор, 0,45 мл) добавляли к суспензии 2-[[2-фтор-3-метокси-6-[3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]изоиндолин-1,3-диона (1,06 г, 2,53 ммоль) в MeOH (15 мл), и реакционную смесь грели при 70 °С в течение 3 ч. Смесь

фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ТВМЕ (40 мл) и обрабатывали ультразвуком. Его фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме, затем сушили в вакууме в течение ночи, получая заявленное в заголовке соединение (554 мг, 75% выход) в виде белого твердого остатка.

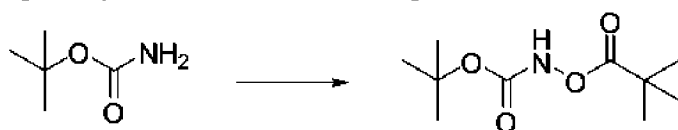
$$[M+H]^+=289,9$$

NMR (DMSO) δ : 1,73 (2H, с), 3,46 (2H, д, $J=2,2$ Гц), 3,91 (3H, с), 7,00 (1H, д, $J=2,5$ Гц), 7,22 (1H, видимый т, $J=8,9$ Гц), 7,31 (1H, дд, $J=8,9, 1,6$ Гц), 8,34-8,41 (1H, м)

Получение дигидрохлорида 6-(Аминометил)-7-метоксиизохинолин-1-амина



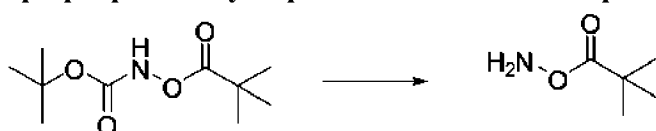
трет-Бутилпивалоилоксикарбамат



трет-Бутилгидроксикарбамат (15,0 г, 113 ммоль) растворяли в ацетонитриле (300 мл, 5746 ммоль). Добавляли ангидрид пивалиновой кислоты (25,4 мл, 124 ммоль) непрерывным потоком, и полученную в результате смесь грели при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc (350 мл) и бикарбонатом (200 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали Na_2CO_3 (3×100 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт в виде белого твердого остатка, (26,38 г, 86% выход).

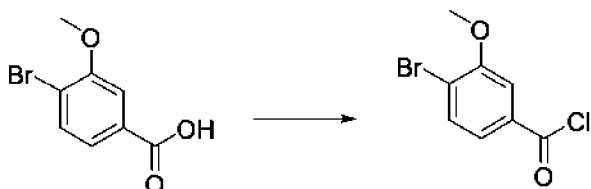
Применяли без характеристики

трифторметансульфонат О-пивалоилгидроксиламина



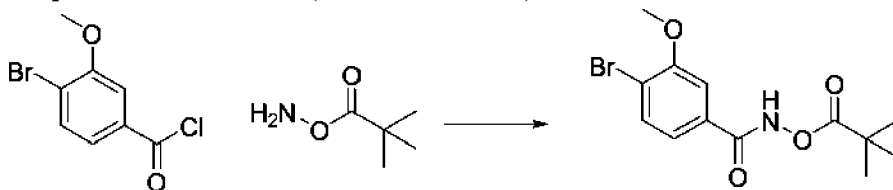
трет-Бутил пивалоилоксикарбамат (26,38 г, 97 ммоль) растворяли в сухом диэтиловом эфире (237 мл, 2277 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, и затем добавляли одной порцией трифторметансульфоновую кислоту (8,80 мл, 99 ммоль) (через шприц). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 мин и затем нагревали до комнатной температуры. Через 60 мин добавляли изогексан (250 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Полученный в результате твердый остаток фильтровали, промывали гексаном (3×50 мл) и затем сушили в вакуумной печи, получая заявленное в заголовке соединение (24,83 г, 91% выход) в виде белого порошка. Применяли без характеристики.

4-Бром-3-метоксибензоилхлорид



4-Бром-3-метоксибензойную кислоту (0,50 г, 2,164 ммоль) суспендировали в сухом DCM (5,01 мл, 78 ммоль). добавляли по каплям оксалилхлорид (0,23 мл, 2,60 ммоль) в течение 5 мин. добавляли сухой DMF (1 капля). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре 1,5 ч, затем растворитель удаляли в вакууме. Заявленное в заголовке соединение (539 мг, 100% выход) применяли непосредственно в следующей стадии.

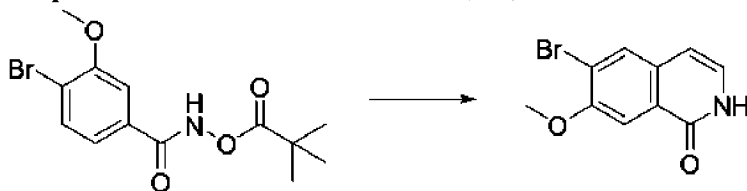
4-Бром-3-метокси-N-(пивалоилокси)бензамид



Трифторметансульфонат О-пивалоилгидроксиламина (547 мг, 1,944 ммоль) растворяли в EtOAc (5,5 мл). Добавляли воду (5,5 мл, 307 ммоль) и затем карбонат натрия (458 мг, 4,32 ммоль). Полученную в результате смесь охлаждали до 0 °С, и затем добавляли одной порцией раствор 4-бром-3-метоксибензоилхлорида (539 мг, 2,16 ммоль) в EtOAc (5,5 мл). Реакцию перемешивали при 0°С в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и гасили водой (5 мл) и Na₂CO₃ (15 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт растирали с изогексаном (5 мл), и растворитель удаляли в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (378 мг, 48% выход) в виде белой пены.

$$[M+H]^+=330,1/332,1$$

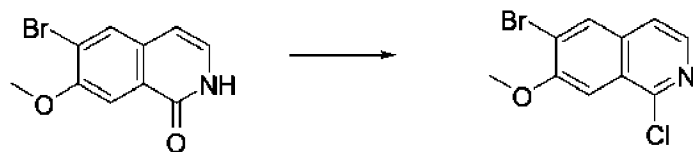
6-Бром-7-метоксиизохинолин-1(2H)-он



Винилацетат (62,8 мкл, 0,68 ммоль) добавляли к дегазированному N₂ раствору [CrRhCl₂]₂ (5,62 мг, 9,09 мкмоль), ацетата цезия (52,3 мг, 0,27 ммоль) и 4-бром-3-метокси-N-(пивалоилокси)бензамида (150 мг, 0,45 ммоль) в безводном MeOH (1,5 мл) в герметично закрытой СВЧ пробирке в атмосфере N₂. Реакцию перемешивали при 50°С в течение 90 мин. После охлаждения, реакционную смесь фильтровали, промывая небольшим количеством MeOH, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого порошка (73 мг, 62% выход).

$[M+H]^+=254,0/256,0$

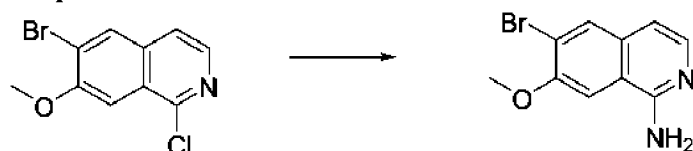
6-Бром-1-хлор-7-метоксиизохинолин



6-Бром-7-метоксиизохинолин-1(2H)-он (2,06 г, 8,11 ммоль) суспендировали в хлорокисе фосфора (7,56 мл, 81 ммоль) в герметично закрытой 24 мл СВЧ пробирке, и смесь нагревали при 100 °С, получая темный раствор. Через 2 ч смесь гасили аккуратно водой комнатной температуры (200 мл). pH водного слоя доводили до pH 7/8 насыщенным водным NaHCO_3 раствором (250 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×150 мл), и объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали, получая (2,53 г, 91% выход) в виде грязно-белого твердого остатка после сушки в вакууме.

$[M+H]^+=272,0/274,0$

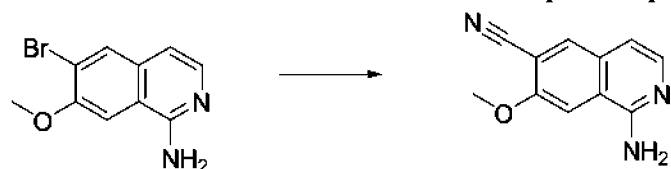
6-Бром-7-метоксиизохинолин-1-амин



6-Бром-1-хлор-7-метоксиизохинолин (500 мг, 1,835 ммоль), ацетат аммония (2121 мг, 27,5 ммоль) и фенол (2590 мг, 27,5 ммоль) смешивали в СВЧ пробирке. Смесь нагревали термически до 140°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем распределяли между DCM (50 мл) и 2N NaOH (40 мл). Органический слой собирали, и водный слой экстрагировали дополнительным DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2CO_3), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-8% MeOH/DCM), получая заявленное в заголовке соединение (348 мг, 70% выход) в виде коричневого порошка.

$[M+H]^+=253,1/255,0$

1-Амино-7-метоксиизохинолине-6-карбонитрил

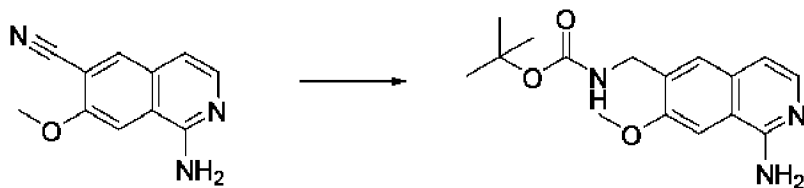


К дегазированному раствору дицианоцинка (0,720 г, 6,13 ммоль) и 6-бром-7-метоксиизохинолин-1-амин (1,35 г, 5,33 ммоль) в DMA (24 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,616 г, 0,533 ммоль), и смесь грели при 100°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (200 мл), получая осадок. Его фильтровали, промывая водой (30 мл). Осадок растворяли в 1:1 MeOH/DCM и очищали колоночной хроматографией (SCX, 1% NH_3/MeOH), получая

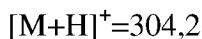
заявленное в заголовке соединение (836 мг, 77% выход) в виде желтого порошка.



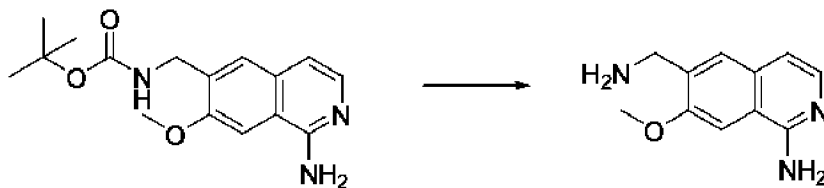
трет-Бутил ((1-амино-7-метоксиизохинолин-6-ил)метил)карбамат



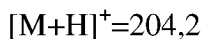
1-Амино-7-метоксиизохинолине-6-карбонитрил (0,863 г, 4,33 ммоль) растворяли в смеси сухого метанола (42,9 мл, 1061 ммоль) и сухого тетрагидрофурана (12,86 мл, 159 ммоль), к которому добавляли гексагидрат хлорида никеля (0,105 г, 0,433 ммоль), с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (1,91 г, 8,66 ммоль). Раствор охлаждали в бане со льдом и солью до -5°C и затем медленно добавляли порциями боргидрид натрия (1,147 г, 30,3 ммоль), поддерживая температуру реакции ниже 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученный в результате твердый остаток растворяли в хлороформе (100 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO_3 (100 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным хлороформом (2×75 мл), и объединенные органические слои промывали водой (75 мл) и соляным раствором (75 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (0-10% (0,3% NH_3 в MeOH) в DCM), получая заявленное в заголовке соединение (512 мг, 37% выход) в виде бежевого порошка.



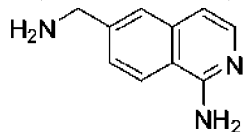
Дигидрохлорид 6-(аминометил)-7-метоксиизохинолин-1-амина



трет-Бутил ((1-амино-7-метоксиизохинолин-6-ил)метил)карбамат (0,508 г, 1,675 ммоль) реагировал, следуя общему способу А, при 40°C в течение 2 ч, давая заявленное в заголовке соединение (449 мг, 94% выход) в виде бежевого порошка.



6-(Аминометил)изохинолин-1-амин CAS 215454-95-8



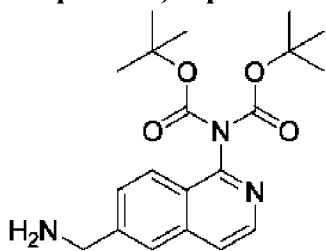
Заявленное в заголовке соединение получали согласно способам, описанным в WO2016083816

Получение

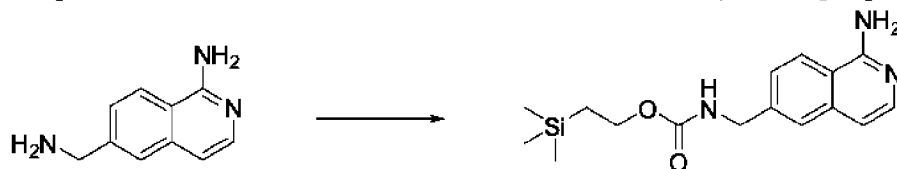
трет-бутил

(6-(аминометил)изохинолин-1-ил)(трет-

бутоксикарбонил)карбамата



2-Триметилсилилэтил N-[(1-амино-6-изохинолил)метил]карбамат



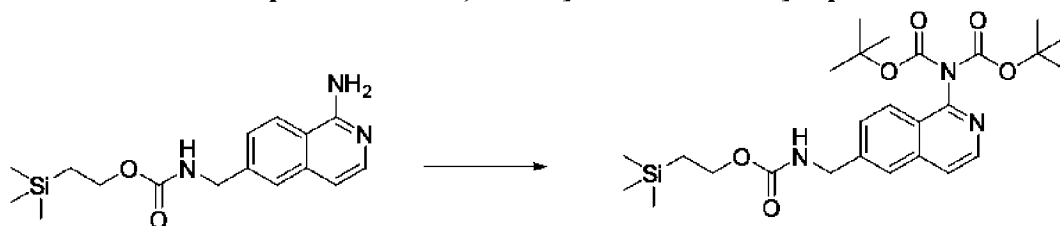
Дигидрохлорид 6-(аминометил)изохинолин-1-амина (85 г, 345 ммоль) перемешивали в смеси воды (0,446 л) и DMF (1,36 л). Реакционный сосуд охлаждали в бане со льдом перед добавлением триэтиламина (87,4 г, 863 ммоль) и (2,5-диоксопирролидин-1-ил) 2-триметилсилилэтилкарбоната (98,5 г, 380 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворители удаляли в вакууме. Смесь распределяли между EtOAc (450 мл), водой (75 мл) и 2N NaOH (500 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным EtOAc (4×125 мл), и объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток сушили в вакууме, затем растирали с 2:1 Et₂O/изогексан (375 мл), получая заявленное в заголовке соединение (93,2 г, 82% выход) в виде бледно-желтого порошка.

[M+H]⁺=318,4

трет-Бутил

N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-[(2-

триметилсилилэтоксикарбониламино)метил]-1-изохинолил]карбамат



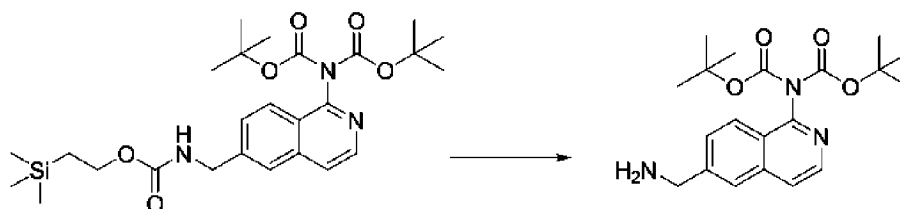
Смесь ди-трет-бутилдикарбоната (215 г, 986 ммоль) и 2-триметилсилилэтил N-[(1-амино-6-изохинолил)метил]карбамата (31,3 г, 98,6 ммоль) в безводном трет-бутаноле (283 мл) нагревали при 66°C в течение 48 ч. Растворители удаляли в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (0-50% EtOAc/изогексаны), получая заявленное в заголовке соединение (33,9 г, 60% выход) в виде липкой желтой смолы.

[M+H]⁺=518,3

трет-Бутил

N-[6-(аминометил)-1-изохинолил]-N-трет-

бутоксикарбонилкарбамат

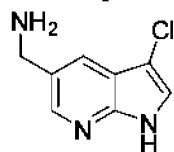


Раствор

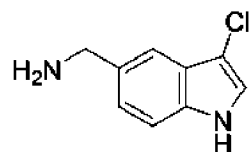
трет-бутил

N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-[(2-

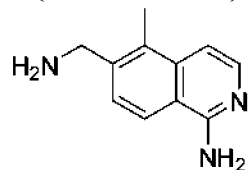
триметилсилилэтоксикарбониламино)метил]-1-изохинолил]карбамата (31,9 г, 55,5 ммоль) в THF (358 мл) обрабатывали фторидом тетра-н-бутиламмония (185 мл, 185 ммоль) в виде непрерывного потока через капельную воронку, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Остаток распределяли между EtOAc (1 л) и водой (500 мл), содержащей соляной раствор (100 мл). Органический слой промывали водой (150 мл), содержащей соляной раствор (50 мл). Водный слой затем экстрагировали EtOAc (8×250 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-6% MeOH (1% NH_3) в DCM). Выделенный твердый остаток растирали с водой (75 мл) в течение 3 ч до мелкодисперсного твердого остатка, затем фильтровали и сушили в вакууме в присутствии CaCl_2 , получая заявленное в заголовке соединение (12,9 г, 59% выход) в виде желтого твердого остатка.

 $[\text{M}+\text{H}]^+=374,2$
(3-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метанамин (CAS 754173-67-6)


Заявленное в заголовке соединение получали согласно способам, описанным в WO2016083816

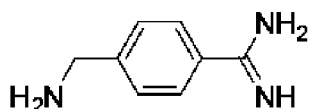
(3-Хлор-1H-индол-5-ил)метанамин (CAS 267875-64-9)


Заявленное в заголовке соединение получали согласно способам, описанным в WO2000026211

6-(Аминометил)-5-метилизохинолин-1-амин


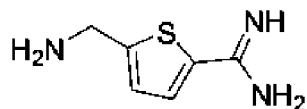
Заявленное в заголовке соединение получали согласно способам, описанным в WO2016083816

4-(Аминометил)бензимидаид (CAS 226942-83-2)



Заявленное в заголовке соединение получали и применяли Вos защищенным, согласно способам в WO2000069834.

5-(Аминометил)тиофен-2-сарбохимидамид (CAS 308846-05-1)



Заявленное в заголовке соединение получали и применяли Z защищенным, согласно способам в WO2000069834

Следующие промежуточные соединения имеются в продаже у надежных и известных поставщиков:

3-Хлор-4-метокси-бензиламин: CAS 115514-77-7

(1H-Индол-4-ил)метанамина: CAS 3468-18-6

(1H-Индол-5-ил)метанамина: CAS 81881-74-5

(1H-Пирроло[2,3b]пиридин-5-ил)метанамина: CAS 267876-25-5

(1H-Индазол-5-ил)метанамина: CAS 267413-25-2

(1-Метил-1H-индазол-5-ил)метанамина: CAS 267413-27-4

дигидрохлорид (5R)-5H,6H,7H-циклопента[с]пиридин-1,5-диамина: CAS 2096419-45-1

4-(аминометил)пиридин-2-амин: CAS 199296-51-0

дигидрохлорид 4-(2-аминоэтил)пиридин-2-амина: CAS 165528-71-2

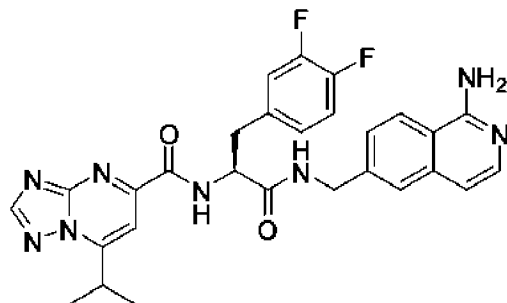
трет-Бутил N-[4-(аминометил)бензил]карбамат: CAS 108468-00-4

1-(пиридин-4-ил)пиперидин-4-амин: CAS 187084-44-2

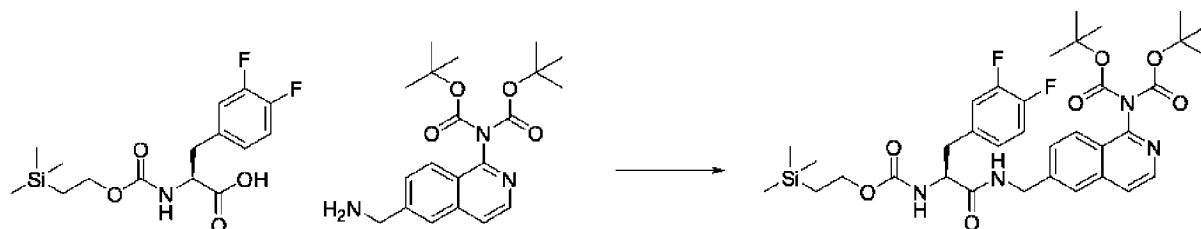
Конкретные примеры настоящего изобретения

Пример 0.64

(S)-N-(1-(((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)амино)-3-(3,4-дифторфенил)-1-оксопропан-2-ил)-7-изопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



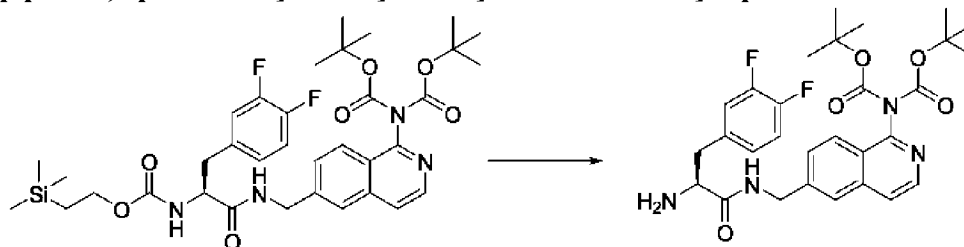
трет-Бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-[[[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-2-(2-триметилсилилэтоксикарбониламино)пропаноил]амино]метил]-1-изохинолил]карбамат



Следуя общему способу С (i) (2S)-3-(3,4-дифторфенил)-2-(2-триметилсилилэтоксикарбониламино)пропионовая кислота (20,8 г, 60,1 ммоль) реагировала с трет-бутил N-[6-(аминометил)-1-изохинолил]-N-трет-бутоксикарбонилкарбаматом (22,5 г, 60,1 ммоль). Флэш-хроматография (0-35% EtOAc/изогексаны) давала заявленное в заголовке соединение (36,06 г, 75% выход) в виде грязно-белого порошка.

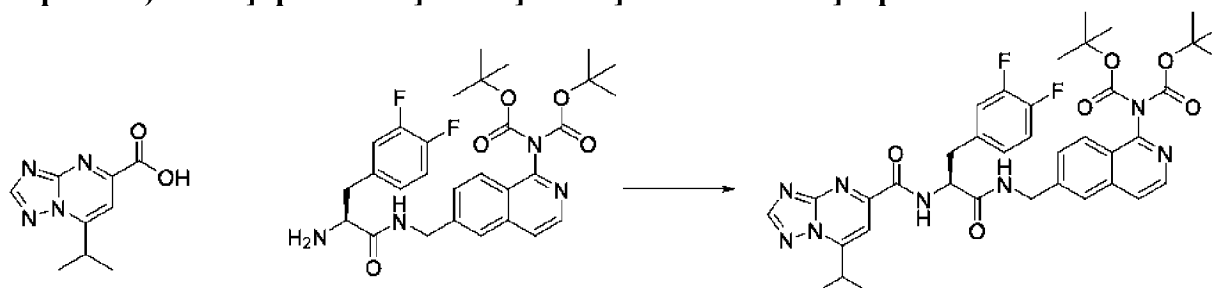
$[M+H]^+=701,3$

трет-Бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-[[[(2S)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропаноил]амино]метил]-1-изохинолил]карбамат



Раствор трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-[[[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-2-(2-триметилсилилэтоксикарбониламино)пропаноил]амино]метил]-1-изохинолил]карбамата (36,1 г, 45,3 ммоль) в сухом THF (314 мл) обрабатывали по каплям 1M раствором TBAF (136 мл, 136 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворители удаляли в вакууме, и остаток распределяли между EtOAc (250 мл) и смесью воды (170 мл) и соляного раствора (170 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным EtOAc (2×250 мл), и объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-5% MeOH (1% NH_3) в DCM), получая заявленное в заголовке соединение (20,99 г, 79% выход).

трет-Бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-[[[(2R)-3-(3,4-дифторфенил)-2-[(7-изопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил)амино]пропаноил]амино]метил]-1-изохинолил]карбамат

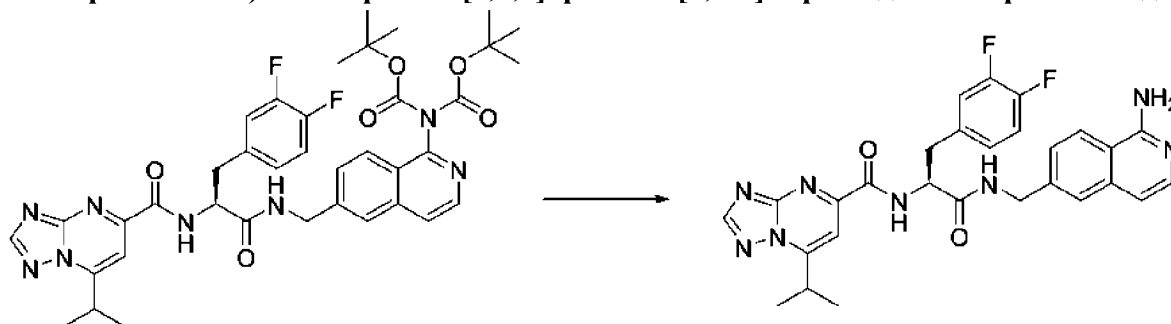


Следуя общему способу С(i) 7-изопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновую кислоту (111 мг, 0,54 ммоль) конденсировали с трет-бутил N-трет-

бутоксикарбонил-N-[6-[[[(2R)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропаноил]амино]метил]-1-изохинолил]карбаматом (300 мг, 0,54 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-100% EtOAc/изогексаны), получая заявленное в заголовке соединение (305 мг, 76% выход).

$$[M+Na]^+=767,5$$

(S)-N-(1-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)амино)-3-(3,4-дифторфенил)-1-оксопропан-2-ил)-7-изопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



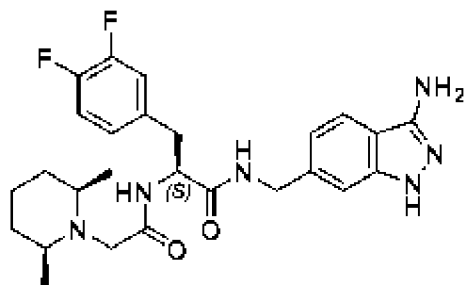
Следуя модификации общего способа А, раствор трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-[[[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-2-[(7-изопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5 карбонил)амино]пропаноил]амино]метил]-1-изохинолинил]карбамата (296 мг, 0,397 ммоль) в безводном DCM (6 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (2,01 мл, 26 ммоль). Флэш-хроматография (0-7% (1% NH₃ в MeOH) в DCM) давала заявленное в заголовке соединение (175 мг, 80% выход) в виде бледно-желтого порошка.

$$[M+H]^+=545,4$$

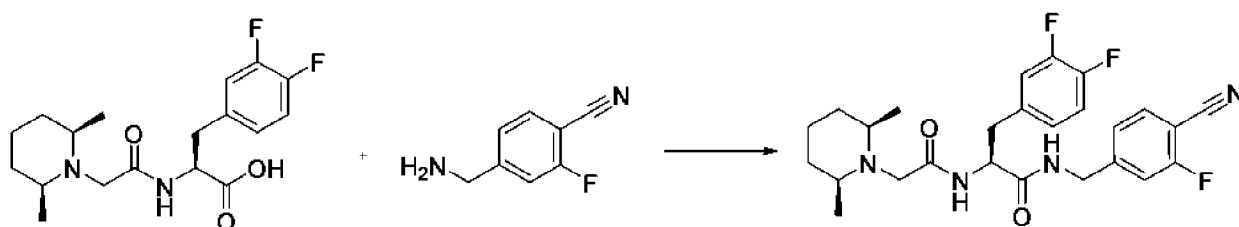
(DMSO) 1,40 (6H, д, J=6,9 Гц), 3,22 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,76 (1H, септ, J=6,9 Гц), 4,37-4,53 (2H, м), 4,86 (1H, дт, J=8,6, 7,2 Гц), 6,74 (2H, с), 6,82 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,09-7,15 (1H, м), 7,27 (1H, дт, J=10,9, 8,5 Гц), 7,32-7,42 (2H, м), 7,51 (1H, с), 7,66 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,77 (1H, т, J=5,9 Гц), 8,86 (1H, с), 9,23 (1H, д, J=8,7 Гц).

Пример 3.104

(2S)-N-[(3-амино-1H-индазол-6-ил)метил]-3-(3,4-дифторфенил)-2-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил]ацетида}пропанамид



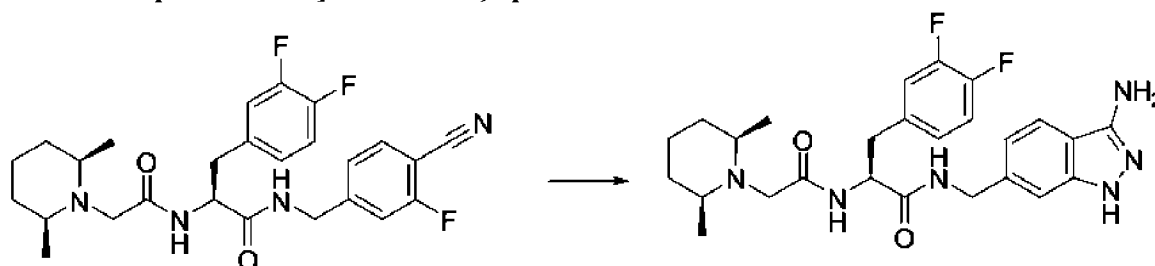
(2S)-N-[(4-циано-3-фторфенил)метил]-3-(3,4-дифторфенил)-2-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил]ацетида}пропанамид



(2S)-3-(3,4-Дифторфенил)-2-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил]ацетидамино}пропионовая кислота (250 мг, 0,71 ммоль) реагировала с 4-(Аминометил)-2-фторбензонитрилом (145 мг, 0,78 ммоль), следуя общим способам C(ii), давая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (320 мг, 93% выход).

$$[M+H]^+=487,4$$

(2S)-N-[(3-амино-1H-индазол-6-ил)метил]-3-(3,4-дифторфенил)-2-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил]ацетидамино}пропанамид



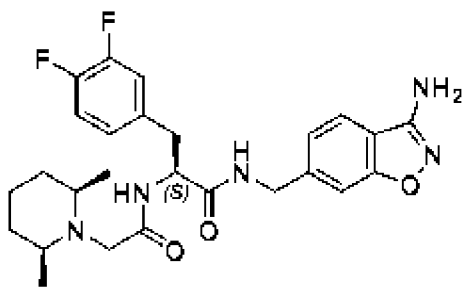
(2S)-N-[(4-циано-3-фторфенил)метил]-3-(3,4-дифторфенил)-2-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил]ацетидамино}пропанамид (120 мг, 0,25 ммоль) растворяли в н-бутаноле (25 мл) в атмосфере азота. Добавляли гидразингидрат (951 мг, 12,33 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при 120°C в течение 60 мин, после чего растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли EtOAc (100 мл), данный раствор промывали водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), сушили (Na₂SO₄) и фильтровали через PS бумагу и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-8% MeOH в CHCl₃). Остаток растворяли в 1M HCl в MeOH (10 мл), упаривали в вакууме и лиофилизовали из MeCN/вода, получая белый твердый остаток, идентифицированный как заявленное в заголовке соединение (62 мг, 47% выход).

$$[M+H]^+=499,6$$

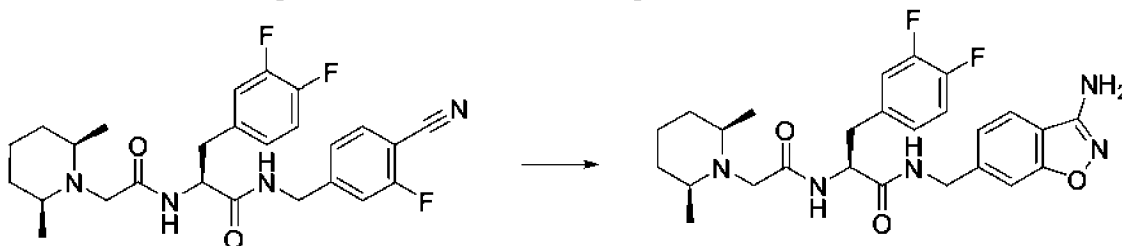
¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ: 0,82 (3H, д, J=6,5 Гц), 1,10 (3H, т, J=6,5 Гц), 1,28-1,34 (1H, м), 1,43-1,54 (1H, м), 1,60-1,70 (4H, м), 2,80 (1H, дд, J=10,5, 13,7 Гц), 3,11-3,18 (1H, м), 3,34-3,36 (1H, м), 3,79-3,96 (2H, м), 4,42 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,69-4,75 (1H, м), 7,04 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,13 (1H, с), 7,25-7,38 (4H, м), 7,90 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,78 (1H, с), 8,93 (1H, т, J=5,8 Гц), 9,02 (1H, д, J=5,1 Гц), 9,06 (1H, д, J=11,9 Гц), 9,70 (1H, с)

Пример 3.105

(2S)-N-[(3-амино-1,2-бензоксазол-6-ил)метил]-3-(3,4-дифторфенил)-2-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил]ацетидамино}пропанамид



(2S)-N-[(3-амино-1,2-бензоксазол-6-ил)метил]-3-(3,4-дифторфенил)-2-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил]ацетида}пропанамида



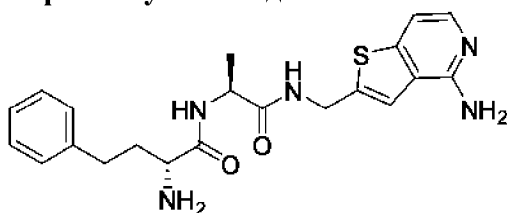
(2S)-N-[(4-циано-3-фторфенил)метил]-3-(3,4-дифторфенил)-2-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил]ацетида}пропанамида (120 мг, 0,25 ммоль) растворяли в DMF (15 мл) и воде (1,5 мл) в атмосфере азота. Добавляли ацетогидроксамовую кислоту (111 мг, 1,48 ммоль) и карбонат калия (409 мг, 2,96 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), сушили (Na₂SO₄) и фильтровали через PS бумагу и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-8% MeOH в CHCl₃). Остаток растворяли в 1М HCl в MeOH (10 мл), концентрировали и лиофилизировали из MeCN/вода, получая белый твердый остаток, идентифицированный как заявленное в заголовке соединение (42 мг, 32% выход).

$$[M+H]^+=500,5$$

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ: 0,82 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,11 (3H, т, J=6,5 Гц), 1,29-1,35 (1H, м), 1,44-1,51 (1H, м), 1,60-1,71 (4H, м), 2,79-2,84 (1H, м), 3,10-3,16 (1H, м), 3,34-3,35 (1H, м), 3,60-3,94 (2H, м), 4,42 (2H, д, J=5,7 Гц), 4,68-4,76 (1H, м), 7,11 (2H, т, J=0,8 Гц), 7,25 (1H, с), 7,26-7,38 (2H, м), 7,75 (1H, дд, J=2,1, 8,1 Гц), 8,80 (1H, с), 8,85 (1H, т, J=6,0 Гц), 8,94-9,04 (2H, м), 9,32 (1H, с)

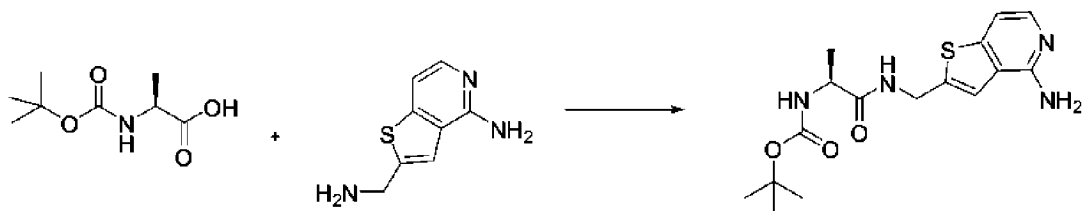
Пример 9.07

(2R)-N-[(1S)-1-[({4-Аминотиено[3,2-с]пиридин-2-ил}метил)карбамоил]этил]-2-амино-4-фенилбутанамида



трет-бутил
ил}метил)карбамоил]этил]карбамат

N-[(1S)-1-[({4-аминотиено[3,2-с]пиридин-2-

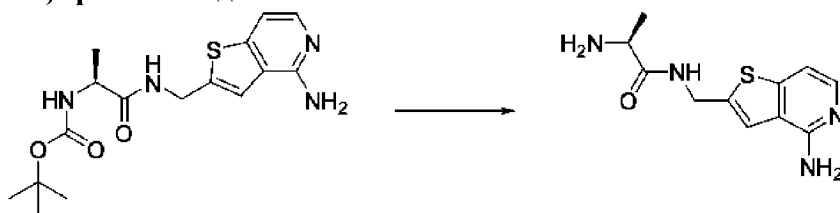


трет-Бутил N-[(1S)-1-[(4-аминотиено[3,2-с]пиридин-2-ил}метил)карбамоил]этил]карбамат получали из Вос-Ala-OH и 2-(аминометил)тиено[3,2-с]пиридин-4-амин согласно общему способу С (i) (394 мг, 81% выход).

$[M+H]^+ = 351,2$

дигидрохлорид
ил}метил)пропанамида

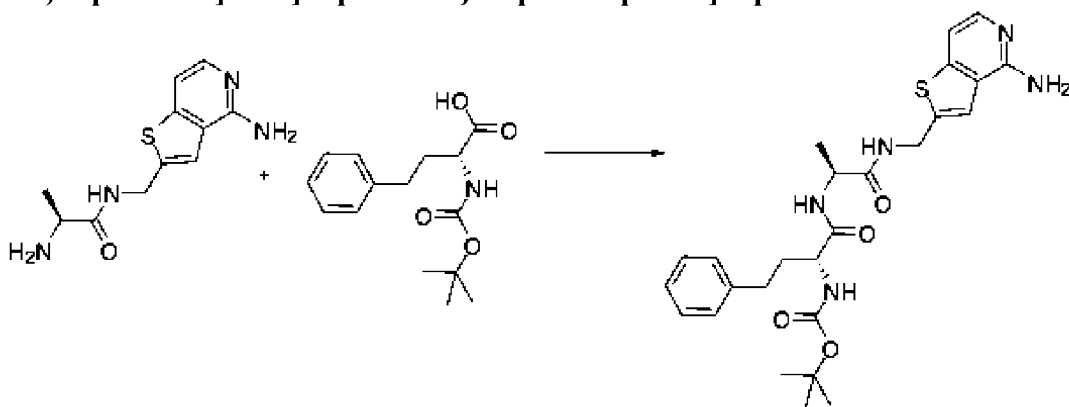
(2S)-2-Амино-N-({4-аминотиено[3,2-с]пиридин-2-



Дигидрохлорид (2S)-2-Амино-N-({4-аминотиено[3,2-с]пиридин-2-ил}метил)пропанамида получали из трет-бутил N-[(1S)-1-[(4-аминотиено[3,2-с]пиридин-2-ил}метил)карбамоил]этил]карбамата общим способом А (i) (257 мг, 100% выход).

$[M+H]^+ = 251,1$

трет-Бутил N-[(1R)-1-[(1S)-1-[(4-аминотиено[3,2-с]пиридин-2-ил}метил)карбамоил]этил]карбамоил}-3-фенилпропил]карбамат

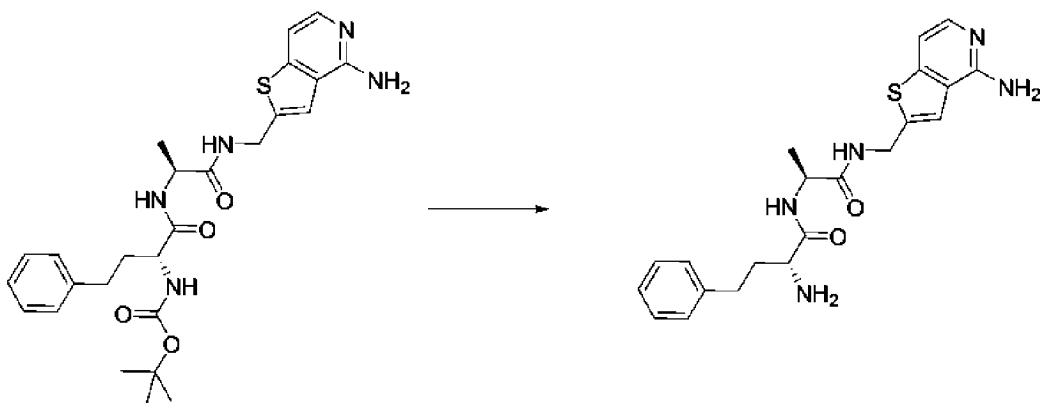


трет-Бутил N-[(1R)-1-[(1S)-1-[(4-аминотиено[3,2-с]пиридин-2-ил}метил)карбамоил]этил]карбамоил}-3-фенилпропил]карбамат получали из Вос-Nph-OH и дигидрохлорида (2S)-2-амино-N-({4-аминотиено[3,2-с]пиридин-2-ил}метил)пропанамида согласно общему способу С (i) (520 мг, 98% выход).

$[M+H]^+ = 412,4$

дигидрохлорид

(2R)-N-[(1S)-1-[(4-Аминотиено[3,2-с]пиридин-2-ил}метил)карбамоил]этил]-2-амино-4-фенилбутанамида



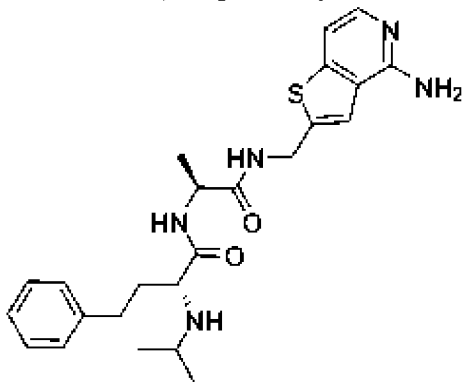
Дигидрохлорид (2R)-N-[(1S)-1-[(4-аминотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]этил]-2-амино-4-фенилбутанамида получали из трет-бутил N-[(1R)-1-[(1S)-1-[(4-аминотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]этил]карбамоил}-3-фенилпропил]карбамата А (i) (12 мг, 3% выход).

$[M+H]^+ = 251,1$

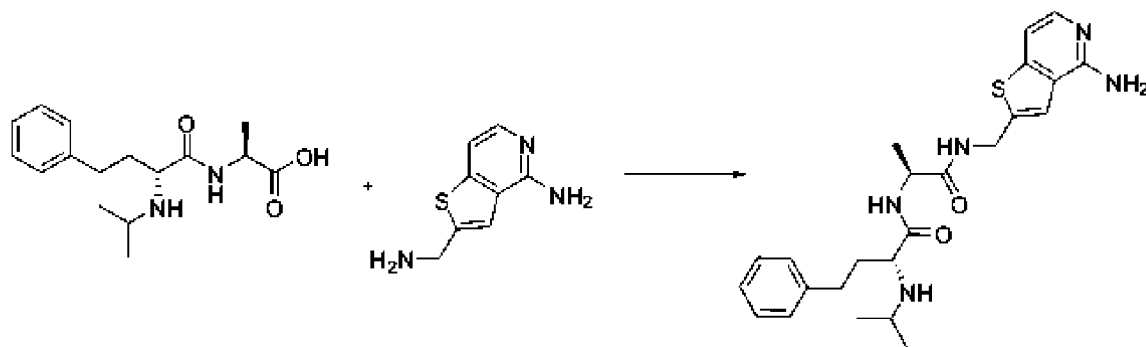
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 1,28-1,25 (3H, м), 1,69-1,58 (1H, м), 1,94-1,83 (1H, м), 2,09-2,03 (2H, м), 2,79-2,55 (2H, м), 3,22-3,15 (1H, м), 4,33 (1H, т, $J=6,1$ Гц), 4,53-4,47 (2H, м), 6,45 (2H, с), 7,01 (1H, д, $J=6,0$ Гц), 7,21-7,17 (3H, м), 7,30-7,25 (2H, м), 7,46 (1H, с), 7,71 (1H, д, $J=5,6$ Гц), 8,19-8,14 (1H, м), 8,66 (1H, т, $J=5,9$ Гц).

Пример 9.27

(2R)-N-[(1S)-1-[(4-Аминотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]этил]-2-(изопропиламино)-4-фенилбутанамид



(2R)-N-[(1S)-1-[(4-Аминотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]этил]-2-(изопропиламино)-4-фенилбутанамид



(2R)-N-[(1S)-1-[(4-Аминотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]этил]-2-

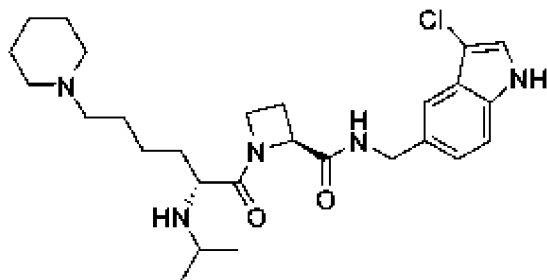
(изопропиламино)-4-фенилбутанамид получали из (2S)-2-[(2R)-2-(изопропиламино)-4-фенилбутанамидо]пропионовой кислоты и 2-(аминометил)тиено[3,2-с]пиридин-4-амина согласно общему способу С (ii) (24 мг, 25% выход).

$$[M+H]^+ = 454,1$$

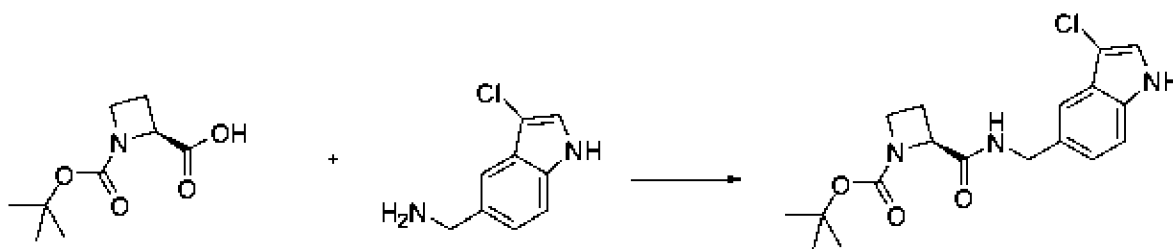
NMR ^1H (DMSO, 400M Гц): 0,92-0,96 (6H, м), 1,24 (3H, д, $J=7,0$ Гц), 1,61-1,70 (1H, м), 1,72-1,82 (1H, м), 2,15 (1H, с), 2,54-2,67 (3H, м), 3,09-3,13 (1H, м), 4,31-4,39 (1H, м), 4,44-4,55 (2H, м), 6,46 (2H, с), 6,98 (1H, д, $J=5,7$ Гц), 7,14-7,18 (3H, м), 7,24-7,28 (2H, м), 7,45 (1H, с), 7,70 (1H, д, $J=5,6$ Гц), 8,19 (2H, с), 8,21 (1H, с), 8,68 (1H, т, $J=5,8$ Гц)

Пример 10.01

(2S)-N-[(3-Хлор-1H-индол-5-ил)метил]-1-[(2R)-2-(изопропиламино)-6-(пиперидин-1-ил)гексаноил]азетидин-2-карбоксамид



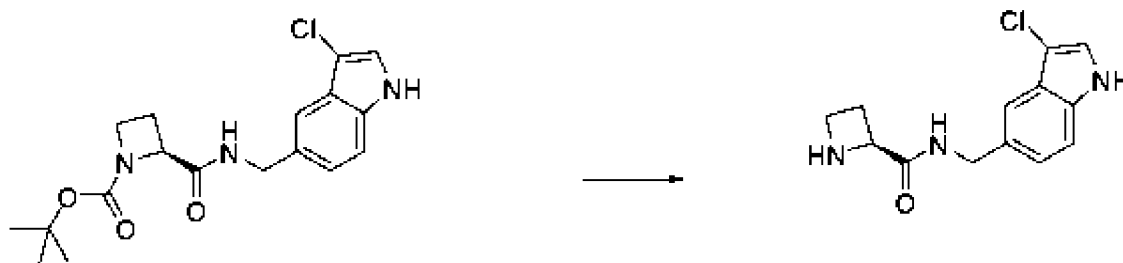
трет-Бутил (2S)-2-[(3-Хлор-1H-индол-5-ил)метил]карбамоил}азетидин-1-карбоксилат



трет-Бутил (2S)-2-[(3-хлор-1H-индол-5-ил)метил]карбамоил}азетидин-1-карбоксилат получали из Вос-L-азетин-2-карбоновой кислоты и (3-хлор-1H-индол-5-ил)метанамина согласно общему способу С (i).

$$[M+H]^+ = 362,1$$

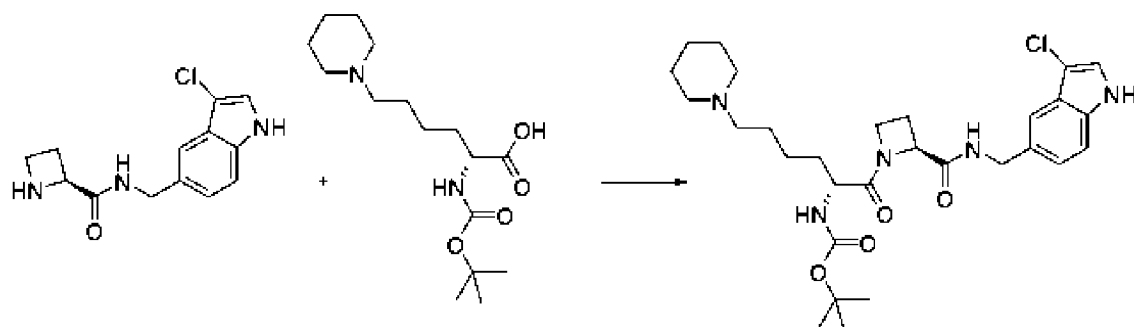
Гидрохлорид (2S)-N-[(3-хлор-1H-индол-5-ил)метил]азетидин-2-карбоксамида



Гидрохлорид (2S)-N-[(3-хлор-1H-индол-5-ил)метил]азетидин-2-карбоксамида получали из трет-бутил (2S)-2-[(3-хлор-1H-индол-5-ил)метил]карбамоил}азетидин-1-карбоксилата согласно общему способу А (i).

$$[M+H]^+ = 264,1$$

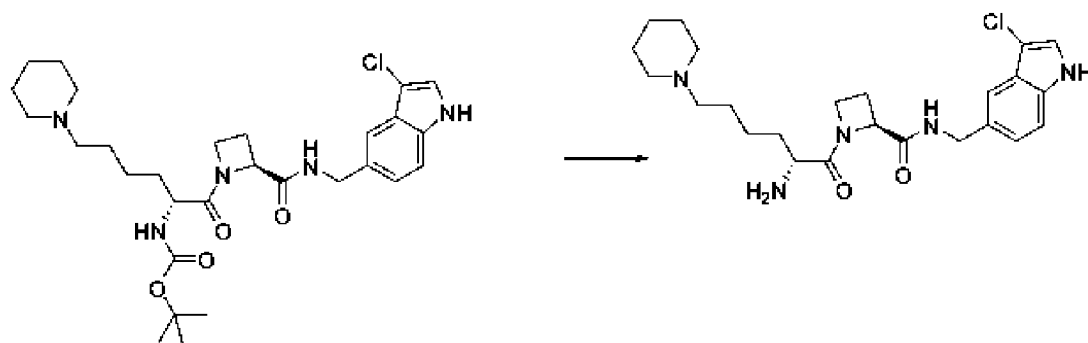
трет-Бутил N-[(2R)-1-[(2S)-2-[(3-хлор-1H-индол-5-ил)метил]карбамоил}азетидин-1-ил]-1-оксо-6-(пиперидин-1-ил)гексан-2-ил]карбамат



трет-Бутил N-[(2R)-1-[(2S)-2-[(3-хлор-1H-индол-5-ил)метил]карбамоил}азетидин-1-ил]-1-оксо-6-(пиперидин-1-ил)гексан-2-ил]карбамат получали из (2S)-N-[(3-хлор-1H-индол-5-ил)метил]азетидин-2-карбоксамида и (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-(пиперидин-1-ил)гексановой кислоты согласно общему способу С (i).

$[M+H]^+ = 560,4$

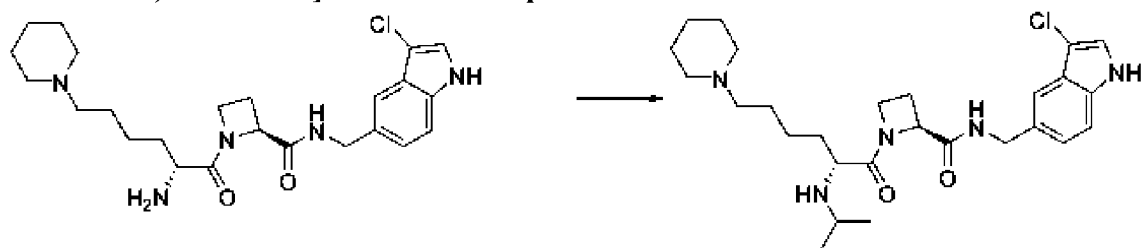
Гидрохлорид (2S)-1-[(2R)-2-амино-6-(пиперидин-1-ил)гексаноил]-N-[(3-хлор-1H-индол-5-ил)метил]азетидин-2-карбоксамида



Гидрохлорид (2S)-1-[(2R)-2-Амино-6-(пиперидин-1-ил)гексаноил]-N-[(3-хлор-1H-индол-5-ил)метил]азетидин-2-карбоксамида получали из трет-бутил N-[(2R)-1-[(2S)-2-[(3-хлор-1H-индол-5-ил)метил]карбамоил}азетидин-1-ил]-1-оксо-6-(пиперидин-1-ил)гексан-2-ил]карбамата согласно общему способу А (i).

$[M+H]^+ = 460,2$

(2S)-N-[(3-Хлор-1H-индол-5-ил)метил]-1-[(2R)-2-(изопропиламино)-6-(пиперидин-1-ил)гексаноил]азетидин-2-карбоксамид



(2S)-N-[(3-Хлор-1H-индол-5-ил)метил]-1-[(2R)-2-(изопропиламино)-6-(пиперидин-1-ил)гексаноил]азетидин-2-карбоксамид получали из гидрохлорида (2S)-1-[(2R)-2-Амино-6-(пиперидин-1-ил)гексаноил]-N-[(3-хлор-1H-индол-5-ил)метил]азетидин-2-карбоксамида

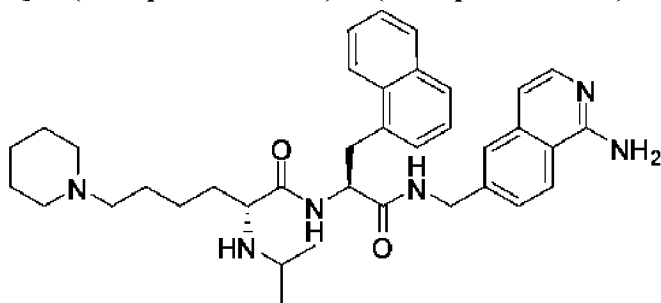
и ацетона согласно общему способу F.

$$[M+H]^+ = 502,4$$

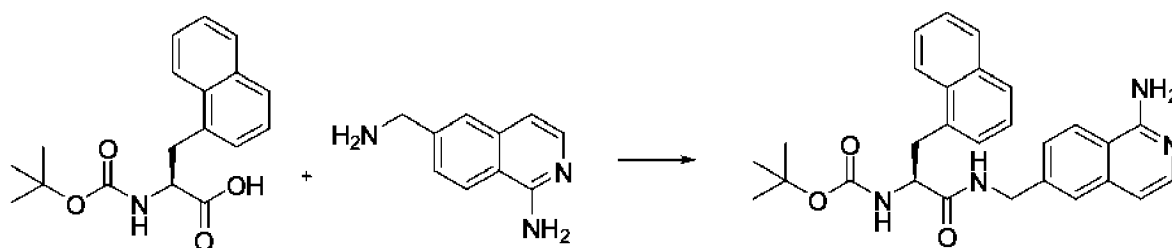
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 0,92-0,81 (6H, м), 1,49-1,20 (12H, м), 2,31-2,00 (6H, м), 2,52-2,49 (3H, м), 2,93-2,88 (1H, м), 3,09 (1H, т, $J=5,8$ Гц), 3,86-3,80 (1H, м), 4,21-4,04 (1H, м), 4,45-4,38 (2H, м), 4,73-4,68, 4,90-4,85 (1H, м), 7,13-7,06 (1H, м), 7,37 (2H, дд, $J=8,3$, 12,9 Гц), 7,51-7,48 (1H, м), 8,45-8,40, 8,80-8,75 (1H, м), 11,32 (1H, д, $J=6,3$ Гц).

Пример 12.06

(2R)-N-[(1S)-1-[(1-Аминоизохинолин-6-ил)метил]карбамоил}-2-(нафталин-1-ил)этил]-2-(изопропиламино)-6-(пиперидин-1-ил)гексанами



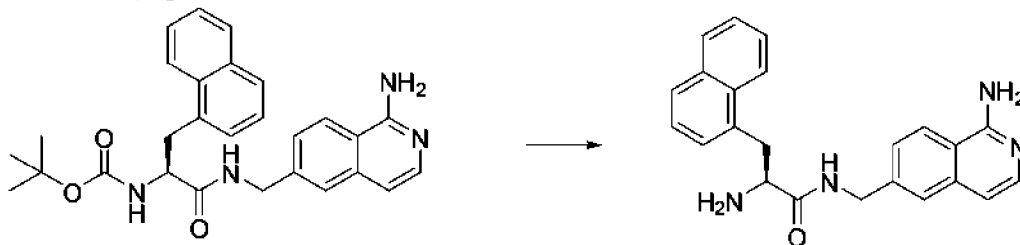
трет-Бутил N-[(1S)-1-[(1-аминоизохинолин-6-ил)метил]карбамоил}-2-(нафталин-1-ил)этил]карбамат



Согласно общему способу C (ii), заявленное в заголовке соединение получали из N-Вос-3-(2-нафтил)-L-аланина и 6-аминометил-изохинолин-1-амин (141 мг, 41% выход).

$$[M+H]^+ = 471,4$$

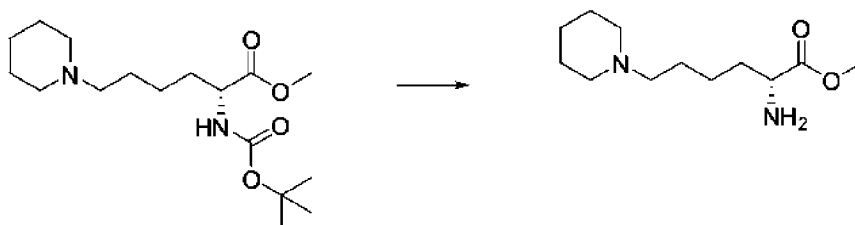
Дигидрохлорид (2S)-2-Амино-N-[(1-аминоизохинолин-6-ил)метил]-3-(нафталин-1-ил)пропанамида



Дигидрохлорид (2S)-2-Амино-N-[(1-аминоизохинолин-6-ил)метил]-3-(нафталин-1-ил)пропанамида получали из трет-бутил N-[(1S)-1-[(1-аминоизохинолин-6-ил)метил]карбамоил}-2-(нафталин-1-ил)этил]карбамата согласно общему способу A (i) (136 мг, 97% выход).

$$[M+H]^+ = 371,3$$

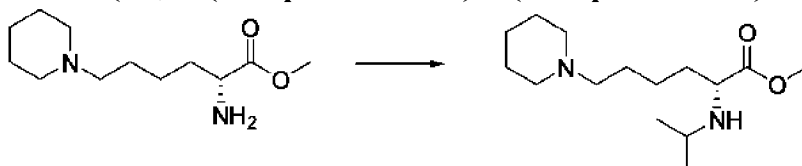
Дигидрохлорид метил (2R)-2-амино-6-(пиперидин-1-ил)гексаноата



Дигидрохлорид метил (2R)-2-амино-6-(пиперидин-1-ил)гексаноата получали из метил (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-(пиперидин-1-ил)гексаноата согласно общему способу А (i) (541 мг, 100% выход).

$$[M+H]^+ = 229,4$$

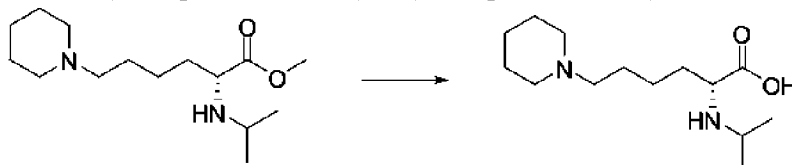
Метил (2R)-2-(изопропиламино)-6-(пиперидин-1-ил)гексаноат



Метил (2R)-2-(изопропиламино)-6-(пиперидин-1-ил)гексаноат получали из дигидрохлорида метил (2R)-2 метил (2R)-2-амино-6-(пиперидин-1-ил)гексаноата и ацетона согласно общему способу F (443 мг, 82% выход).

$$[M+H]^+ = 271,4$$

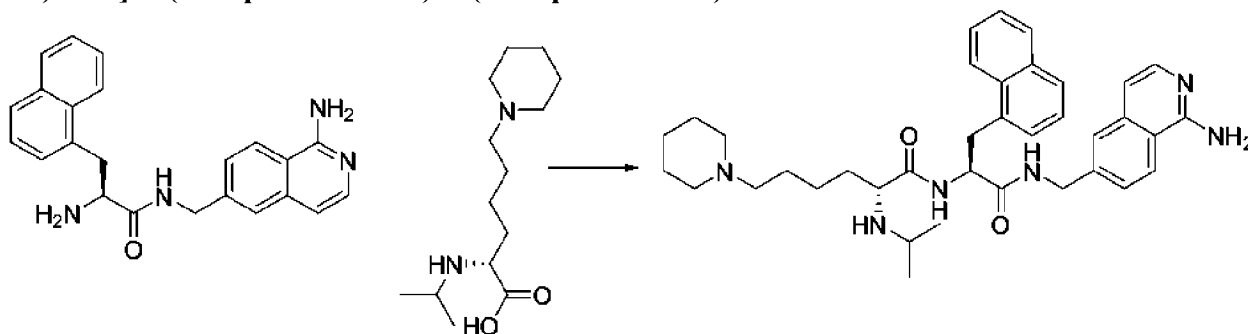
(2R)-2-(изопропиламино)-6-(пиперидин-1-ил)гексановая кислота



(2R)-2-(Изопропиламино)-6-(пиперидин-1-ил)гексановую кислоту получали из дигидрохлорида метил (2R)-2 метил (2R)-2-амино-6-(пиперидин-1-ил)гексаноата и ацетона согласно общему способу D (i) (443 мг, 82% выход).

$$[M+H]^+ = 271,4$$

(2R)-N-[(1S)-1-{[(1-аминоизохинолин-6-ил)метил]карбамоил}-2-(нафталин-1-ил)этил]-2-(изопропиламино)-6-(пиперидин-1-ил)гексанамида



(2R)-N-[(1S)-1-{[(1-Аминоизохинолин-6-ил)метил]карбамоил}-2-(нафталин-1-ил)этил]-2-(изопропиламино)-6-(пиперидин-1-ил)гексанамида получали из дигидрохлорида (2S)-2-амино-N-[(1-аминоизохинолин-6-ил)метил]-3-(нафталин-1-ил)пропанамида и (2R)-2-(изопропиламино)-6-(пиперидин-1-ил)гексановой кислоты согласно общему способу С

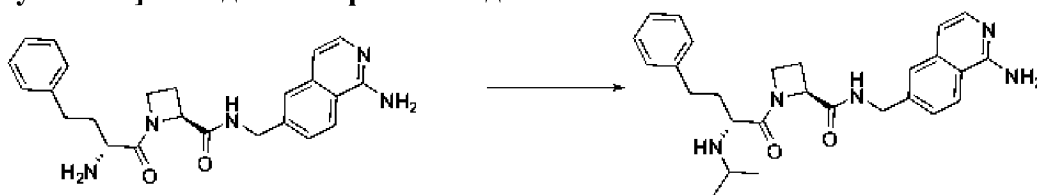
(i) (15 мг, 34% выход).

$$[M+H]^+ = 609,3$$

¹H ЯМР (DMSO): 0,81 (6H, дд, J=20,0, 6,1 Гц), 1,01-1,11 (2H, м), 1,21-1,28 (4H, м), 1,29-1,34 (3H, м), 1,41-1,45 (5H, м), 2,03 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,20 (4H, с), 2,34-2,41 (1H, м), 2,97 (1H, т, J=6,8 Гц), 3,47-3,52 (1H, м), 4,40 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,76 (1H, кв, J=5,9 Гц), 6,71 (2H, с), 6,78 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,23 (1H, дд, J=8,6, 1,4 Гц), 7,37-7,40 (3H, м), 7,50-7,59 (2H, м), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,80 (1H, дд, J=6,6, 2,4 Гц), 7,92 (1H, д, J=7,0 Гц), 8,08 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,27 (2H, т, J=7,7 Гц), 8,61 (1H, т, J=5,7 Гц)

Пример 17.09

(2S)-N-[(1-аминоизохинолин-6-ил)метил]-1-[(2R)-2-(изопропиламино)-4-фенилбутаноил]азетидин-2-карбоксамид



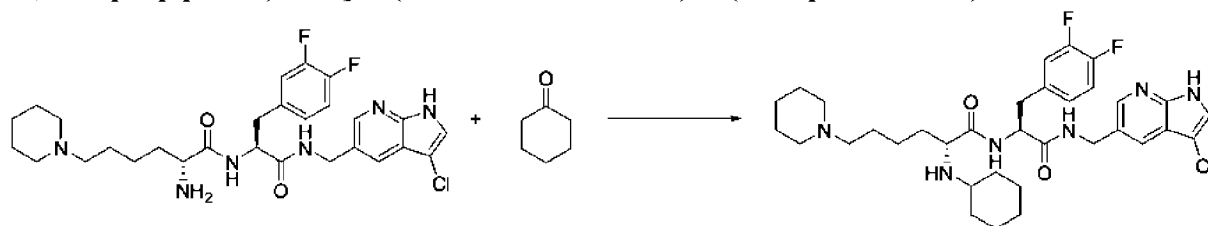
Следуя общему способу F, (2S)-1-[(2R)-2-амино-4-фенилбутаноил]-N-[(1-аминоизохинолин-6-ил)метил]азетидин-2-карбоксамид (67 мг, 0,16 ммоль) растворяли в сухом DMF (1 мл), добавляли ацетон 1,2 мл, 0,16 ммоль), с последующим добавлением уксусной кислоты (1,8 мл, 0,03 ммоль) и перемешивали в течение 60 мин. Добавляли порциями триацетоксисборгидрид натрия (170 мг, 0,8 ммоль) в течение 10 мин, суспензию перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь аккуратно гасили водой и разбавляли DCM. Кислый водный слой отделяли и промывали DCM (2×20 мл). К водному слою затем добавляли Na₂CO₃ до того, как раствор достигал основного pH и затем промывали 10% IPA в CHCl₃ (6×25 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (10% MeOH в DCM), получая требуемый продукт в виде бесцветного масла (33 мг, 45% выход).

$$[M+H]^+ = 460,5$$

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ: 0,98-0,89 (6H, м), 1,83-1,63 (2H, м), 2,23-2,10 (1H, м), 2,78-2,60 (3H, м), 3,20-3,00 (1H, м), 4,19-3,90 (2H, м), 4,56-4,38 (3H, м), 4,74 (1H, дд, J=5,4, 8,9 Гц), 6,87-6,78 (3H, м), 7,38-6,96 (6H, м), 7,59-7,54 (1H, м), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,16-8,10 (1H, м), 8,96-8,58 (1H, м).

Пример 27.05

(2R)-N-[(1S)-1-[(5-хлор-7H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]карбамоил]-2-(3,4-дифторфенил)этил]-2-(циклогексиламино)-6-(пиперидин-1-ил)гексанамида



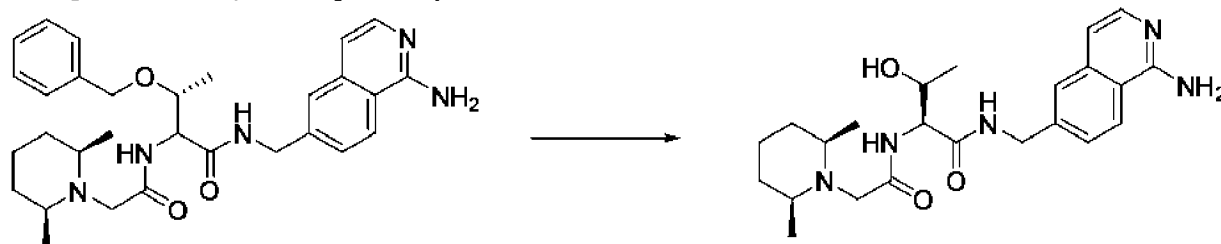
В модификации общего способа F, (2R)-2-амино-N-[(1S)-1-[(5-хлор-7Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метил]карбамоил]-2-(3,4-дифторфенил)этил]-6-(пиперидин-1-ил)гексанамида (70 мг, 0,12 ммоль) растворяли в сухом метаноле (5 мл), добавляли циклогексанон (150 мкл, 1,25 ммоль), с последующим добавлением уксусной кислоты (3,6 мкл, 0,06 ммоль) и перемешивали в течение 60 мин. Добавляли цианоборгидрид натрия на полимерной подложке (249 мг, 0,5 ммоль), и суспензию перемешивали в течение 18 ч. Твердый остаток отфильтровывали и промывали метанолом (5 мл), и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (10% MeOH в DCM), получая требуемый продукт в виде бесцветного масла (31 мг, 38% выход).

$$[M+H]^+=643,5$$

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ: 0,82 (2H, кв, J=10,2 Гц), 1,10-0,94 (6H, м), 1,49-1,21 (14H, м), 1,76-1,71 (1H, м), 2,07-1,97 (3H, м), 2,21-2,17 (4H, м), 2,83 (1H, дд, J=10,0, 13,8 Гц), 3,03-2,93 (2H, м), 4,47-4,35 (2H, м), 4,63-4,55 (1H, м), 7,04-7,01 (1H, м), 7,30-7,20 (2H, м), 7,66 (1H, с), 7,80-7,78 (1H, м), 8,11-8,07 (1H, м), 8,21 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,53-8,47 (1H, м), 11,96-11,93 (1H, м).

Пример 39.06

(2S)-N-[(1-Аминоизохинолин-6-ил)метил]-2-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил]ацетидамо}-3-гидроксипутанамида



(2S)-N-[(1-аминоизохинолин-6-ил)метил]-3-(бензилокси)-2-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил]ацетидамо}бутанамида (150 мг, 0,29 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл). Раствор гидрировали над 10% Pd/C (100 мг) при атмосферном давлении в течение 5 ч, после чего катализатор отфильтровывали и промывали метанолом (100 мл), объединенные фильтраты упаривали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, (0-60% (0,1% TFA/MeCN) в (0,1%TFA/H₂O)) в течение 35 мин при 20 мл/мин. Продукт лиофилизировали в MeCN/вода, получая белый твердый остаток, идентифицированный как заявленное в заголовке соединение (14 мг, 7% выход).

$$[M+H]^+=428,3$$

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ: 1,11-1,19 (6H, м), 1,24-1,29 (4H, м), 1,64-1,78 (4H, м), 2,33 (3H, д, J=1,7 Гц), 2,54 (3H, д, J=1,7 Гц), 4,19-4,34 (2H, м), 4,52 (2H, д, J=5,2 Гц), 6,95 (1H, с), 7,08 (1H, с), 7,20 (1H, с), 6,67-7,72 (2H, м), 7,77 (1H, с), 8,44-8,52 (1H, м), 8,59-8,65 (1H, м), 8,90 (1H, с).

Таблица 24: ¹H ЯМР данные примеров (растворитель d₆ DMSO, если не указано иначе)

Пример No.	ЯМР данные
0.01	2,14 (3H, c), 2,16 (3H, c), 2,91-2,97 (1H, м), 3,08-3,12 (1H, м), 4,42 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,72-4,77 (1H, м), 5,65 (1H, д, J=1,7 Гц), 6,82 (1H, д, J=5,9 Гц), 6,90 (2H, c), 7,09-7,11 (1H, м), 7,26-7,34 (4H, м), 7,49 (1H, c), 7,70 (1H, д, J=5,6 Гц), 8,14 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,72 (1H, т, J=5,9 Гц), 10,89 (1H, c)
0.02	1,11 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,21 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,41-1,47 (1H, м), 1,70-1,76 (4H, м), 2,80-2,86 (2H, м), 3,11-3,15 (1H, м), 3,28 (1H, д, J=12,2 Гц), 3,39-3,42 (1H, м), 3,88 (1H, т, J=9,6 Гц), 4,50-4,54 (2H, м), 4,68-4,74 (1H, м), 7,07-7,09 (1H, м), 7,17 (1H, д, J =7,0 Гц), 7,29-7,36 (2H, м), 7,61 (1H, дд, J=1,4, 8,6 Гц), 7,69 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,74 (1H, c), 8,49 (1H, д, J=8,7 Гц), 9,09 (3H, д, J=8,4 Гц), 9,38 (1H, уш. c), 13,36 (1H, уш. c).
0.19	1,85-2,01(1H, м), 2,11-2,16 (2H, м), 2,74 (6H, c), 2,88 (1H, кв, J=11,0 Гц), 3,21 (1H, т, J=9,5 Гц), 3,73 (1H, уш. c), 4,50-4,60 (2H, м), 4,72-4,78 (1H, м), 6,95 (1H, д, J=7,1 Гц), 7,16-7,27 (5H, м), 7,36-7,41 (1H, м), 7,61 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,64 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,68 (1H, д, 7,0 Гц), 7,75 (1H, c), 8,48 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,99 (3H, т, J=5,5 Гц), 9,24 (1H, уш. c), 9,96(1H, уш. c), 13,40 (1H, уш. c)

Пример No.	ЯМР данные
0.64	1,40 (6H, д, J=6,9 Гц), 3,22 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,76 (1H, септ, J=6,9 Гц), 4,37-4,53 (2H, м), 4,86 (1H, дт, J=8,6, 7,2 Гц), 6,74 (2H, с), 6,82 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,09-7,15 (1H, м), 7,27 (1H, дт, J=10,9, 8,5 Гц), 7,32-7,42 (2H, м), 7,51 (1H, с), 7,66 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,77 (1H, т, J=5,9 Гц), 8,86 (1H, с), 9,23 (1H, д, J=8,7 Гц).
0.87	1,24 (6H, д, J=7,0 Гц), 3,06-3,26 (3H, м), 4,36-4,51 (2H, м), 4,82 (1H, тд, J=8,8, 5,3 Гц), 6,73 (2H, с), 6,81 (1H, д, J=5,4 Гц), 7,05-7,12 (1H, м), 7,21-7,36 (3H, м), 7,48 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,86 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,77 (1H, т, J=5,9 Гц), 9,00 (1H, д, J=8,6 Гц), 9,23 (1H, д, J=1,3 Гц)
0.88	1,24 (9H, с), 2,98 (1H, дд, J=13,7, 10,4 Гц), 3,16 (1H, дд, J=13,7, 4,8 Гц), 3,90 (3H, с), 4,34-4,52 (2H, м), 4,69 (1H, ддд, J=10,4, 8,4, 4,8 Гц), 6,78-6,83 (2H, м), 6,88 (2H, с), 7,11-7,19 (1H, м), 7,26-7,44 (3H, м), 7,50 (1H, с), 7,75 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,15 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,61 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,73 (1H, т, J=6,0 Гц)

Пример No.	ЯМР данные
0.89	1,04 (6H, дд, J=6,8, 2,7 Гц), 2,81-2,99 (2H, м), 3,19 (1H, дд, J=13,8, 4,5 Гц), 4,39-4,57 (2H, м), 4,85 (1H, ддд, J=10,9, 8,5, 4,5 Гц), 6,86 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,94 (2H, с), 7,14-7,19 (1H, м), 7,29-7,43 (3H, м), 7,55 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,17 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,54 (1H, с), 8,77 (1H, т, J=6,0 Гц), 9,06 (1H, д, J=8,5 Гц), 9,13 (1H, с)
0.90	1,19 (6H, дд, J=6,9, 2,8 Гц), 2,86 (1H, репт, J=6,9 Гц), 2,98 (1H, дд, J=13,7, 10,5 Гц), 3,15 (1H, дд, J=13,7, 4,7 Гц), 3,90 (3H, с), 4,36-4,52 (2H, м), 4,68 (1H, ддд, J=10,5, 8,3, 4,7 Гц), 6,71-6,78 (1H, м), 6,84 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,04 (2H, с), 7,12-7,19 (1H, м), 7,26-7,44 (3H, м), 7,52 (1H, с), 7,75 (1H, д, J=6,0 Гц), 8,17 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,62 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,74 (1H, т, J=6,0 Гц)
0.91	1,35 (6H, дд, J=6,9, 1,2 Гц), 3,06-3,18 (2H, м), 3,27-3,38 (1H, м), 4,44 (2H, д, J=5,9 Гц), 4,78 (1H, тд, J=8,3, 6,0 Гц), 6,84 (1H, д, J=6,0 Гц), 6,97 (2H, с), 7,03-7,10 (1H, м), 7,22-7,38 (3H, м), 7,50 (1H, с), 7,75 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,14 (1H, с), 8,16 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,21 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,78 (1H, т, J=6,0 Гц)

Пример No.	ЯМР данные
0.92	1,28 (6H, д, J=6,9 Гц), 3,00 (1H, дд, J=13,7, 10,4 Гц), 3,12-3,24 (2H, м), 4,47 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,77 (1H, ддд, J=10,4, 8,2, 4,7 Гц), 6,93 (1H, д, J=6,2 Гц), 7,12-7,20 (1H, м), 7,26-7,55 (5H, м), 7,58 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,73 (1H, д, J=6,2 Гц), 8,25 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,78 (1H, т, J=5,9 Гц), 9,01-9,07 (3H, м)
0.93	3,22 (2H, д, J=7,3 Гц), 4,38-4,52 (2H, м), 4,79-4,89 (1H, м), 6,77 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,08-7,16 (1H, м), 7,27 (1H, дт, J=10,9, 8,5 Гц), 7,31-7,40 (2H, м), 7,51 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,79 (1H, д, J=6,9 Гц), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,79 (1H, т, J=6,0 Гц), 8,86 (1H, с), 9,24 (1H, д, J=8,7 Гц), 9,56 (1H, д, J=7,0 Гц)
0.94	1,32 (6H, дд, J=8,6, 6,8 Гц), 2,98 (1H, дд, J=13,6, 10,5 Гц), 3,15 (1H, дд, J=13,6, 4,8 Гц), 4,38-4,50 (2H, м), 4,72 (1H, ддд, J=10,5, 8,3, 4,8 Гц), 5,03 (1H, гепт, J=6,8 Гц), 6,41 (1H, д, J=9,5 Гц), 6,74-6,92 (3H, м), 7,11-7,19 (1H, м), 7,25-7,44 (3H, м), 7,50 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,81 (1H, дд, J=9,5, 2,5 Гц), 8,14 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,21 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,61 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,73 (1H, т, J=6,0 Гц)

Пример No.	ЯМР данные
0.95	1,29 (6H, дд, J=6,2, 3,1 Гц), 3,01 (1H, дд, J=13,7, 10,6 Гц), 3,17 (1H, дд, J=9,8, 4,7 Гц), 4,38-4,51 (2H, м), 4,74 (1H, ддд, J=10,6, 8,3, 4,5 Гц), 5,26 (1H, гепт, J=6,2 Гц), 6,70-6,84 (3H, м), 7,10-7,20 (2H, м), 7,24 (1H, дд, J=5,3, 1,5 Гц), 7,26-7,44 (3H, м), 7,49 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,25 (1H, д, J=5,3 Гц), 8,71 (1H, т, J=6,0 Гц), 8,90 (1H, д, J=8,3 Гц)
0.96	1,28 (6H, д, J=6,8 Гц), 3,00 (1H, дд, J=13,7, 10,7 Гц), 3,16 (1H, дд, J=13,7, 4,4 Гц), 4,34-4,54 (2H, м), 4,70 (1H, ддд, J=10,7, 8,3, 4,5 Гц), 5,02 (1H, гепт, J=6,8 Гц), 6,50 (1H, дд, J=7,2, 2,0 Гц), 6,80 (1H, д, J=1,9 Гц), 6,84 (1H, д, J=5,9 Гц), 6,89 (2H, с), 7,10-7,19 (1H, м), 7,26-7,44 (3H, м), 7,51 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,81 (1H, д, J=7,2 Гц), 8,15 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,71 (1H, т, J=6,0 Гц), 8,83 (1H, д, J=8,4 Гц)
0.97	1,34 (6H, дд, J=6,9, 3,9 Гц), 3,02 (1H, дд, J=13,7, 10,3 Гц), 3,23 (1H, дд, J=13,6, 5,0 Гц), 1H в пике воды, 4,46 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,81 (1H, тд, J=9,6, 5,0 Гц), 6,84 (3H, д, J=6,3 Гц), 7,17 (1H, д, J=5,4 Гц), 7,26-7,44 (3H, м), 7,50 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,86 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,15 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,80 (1H, т, J=6,0 Гц), 9,26 (1H, д, J=8,4 Гц), 9,34 (1H, д, J=2,0 Гц)

Пример No.	ЯМР данные
0.98	1,32 (6H, дд, J=6,9, 1,8 Гц), 3,14-3,26 (3H, м), 4,46 (2H, д, J=5,9 Гц), 4,81 (1H, тд, J=8,1, 6,0 Гц), 6,77 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,09 (1H, дд, J=8,3, 4,5 Гц), 7,21-7,39 (3H, м), 7,51 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,15 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,68 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,82 (2H, д, J=9,1 Гц), 8,95 (1H, с)
0.99	1,26 (6H, дд, J=6,9, 1,2 Гц), 3,07 (1H, дт, J=13,8, 6,9 Гц), 3,12-3,21 (2H, м), 4,45 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,81 (1H, тд, J=8,4, 5,6 Гц), 6,87 (1H, д, J=6,2 Гц), 6,98-7,13 (3H, м), 7,21-7,41 (3H, м), 7,53 (1H, с), 7,59 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,75 (1H, д, J=6,0 Гц), 8,18 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,76-8,86 (3H, м)
3.02	0,64 (3H, д, J=6,0 Гц), 0,87 (3H, т, J=6,2 Гц), 0,97-1,28 (3H, м), 1,38-1,46 (2H, м), 1,54-1,57 (2H, м), 1,74-1,77 (1H, м), 2,32-2,33 (1H, м), 2,88 (2H, с), 3,58-3,62 (1H, м), 4,35-4,44 (2H, м), 4,72-4,78 (1H, м), 6,73 (2H, с), 6,79 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,25 (1H, дд, J=1,4, 8,6 Гц), 7,36 (2H, с), 7,43 (1H, с), 7,50-7,59 (2H, м), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,82 (1H, дд, J=3,6, 8,5 Гц), 7,91 (1H, д, J=1,0 Гц), 7,93 (1H, с), 8,10 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,27 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,71 (1H, т, J=5,7 Гц)

Пример No.	ЯМР данные
3.03	2,50 (6H, с), 2,83 (1H, дд, J=3,4, 7,4 Гц), 3,10 (1H, дд, J=5,0, 13,8 Гц), 3,87 (2H, кв, 5,2 Гц), 4,43-4,55 (2H, м), 4,67-4,72 (1H, м), 7,06-7,09 (1H, м), 7,15 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,27-7,32 (2H, м), 7,61 (1H, дд, J=1,4, 8,6 Гц), 7,69 (1H, с), 7,70 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,48 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,91-8,94 (1H, м), 8,98-9,05 (2H, м), 9,67 (1H, уш. с)
3.04	0,77 (3H, д, J=6,2 Гц), 0,87 (3H, д, J=6,1 Гц), 1,07-1,13 (2H, м), 1,21-1,28 (2H, м), 1,44-1,47 (2H, м), 1,56-1,59 (2H, м), 2,32-2,39 (1H, м), 2,91-2,98 (4H, м), 3,04-3,09 (1H, м), 4,41 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,67-4,71 (1H, м), 6,74 (1H, с), 6,81 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,03 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,26-7,29 (3H, м), 7,47 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,88 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,69 (1H, т, J=5,4 Гц)
3.05	0,75 (3H, д, J=5,7 Гц), 0,88 (3H, д, J=5,9 Гц), 1,12-1,15 (2H, м), 1,22-1,28 (2H, м), 1,40-1,49 (2H, м), 1,57-1,60 (2H, м), 2,32-2,34 (1H, м), 2,91-2,98 (2H, м), 3,09-3,17 (2H, м), 4,35-4,47 (2H, м), 4,69-4,74 (1H, м), 6,76 (1H, с), 6,80 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,19-7,29 (3H, м), 7,33-7,37 (2H, м), 7,40-7,42 (1H, м), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,91 (1H, уш. с), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,69 (1H, т, J=5,5 Гц)

Пример No.	ЯМР данные
3.06	1,33-1,44 (6H, м), 2,20-2,30 (3H, м), 2,67-2,75 (1H, м), 2,91-2,98 (3H, м), 3,05-3,09 (1H, м), 4,42 (2H, д, J =5,8 Гц), 4,49 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,75 (1H, с), 6,82 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,05-7,15 (1H, м), 7,28-7,33 (4H, м), 7,48 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,82 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,66(1H, т, J=5,9 Гц)
3.07	2,20-2,33 (4H, м), 2,67 (2H, д, J=1,8 Гц), 2,81-2,97 (1H, м), 3,04-3,09 (1H, м), 3,49-3,56 (4H, м), 4,42 (2H, д, J=5,9 Гц), 4,62-4,66 (1H, м), 6,80 (1H, с), 6,83 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,06-7,08 (1H, м), 7,27-7,34 (4H, м), 7,48 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,89 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,65(1H, т, J=5,9 Гц)
3.08	1,16 (6H, д, J=4,6 Гц), 2,53-2,61 (3H, м), 2,83 (1H, дд, J=9,8, 13,7 Гц), 3,13 (1H, дд, J=4,8, 13,7 Гц), 3,23-3,26 (1H, м), 4,46-4,53 (2H, м), 4,69-4,75 (1H, м), 7,07-7,10 (1H, м), 7,16 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,28-7,35 (2H, м), 7,61 (1H, дд, J=1,4, 8,8 Гц), 7,69 (1H, с), 7,72 (1H, д, J=11,1 Гц), 8,49 (1H, д, J =8,7 Гц), 8,96-9,01 (2H, м), 9,19 (2H, s), 9,44 (1H, уш. с), 13,57 (1H, уш. с)

Пример No.	ЯМР данные
3.09	0,90 (12H, д, J=4,7 Гц), 2,89-2,95 (4H, м), 3,04-3,08 (2H, м), 4,43 (2H, д, J=5,4 Гц), 4,66-4,72 (1H, м), 5,11 (1H, с), 6,86 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,01-7,11 (3H, м), 7,18-7,27 (2H, м), 7,37 (1H, с), 7,50 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=6,0 Гц), 8,17 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,76 (1H, уш. с)
3.10	0,67 (3H, д, J=6,2 Гц), 0,86 (3H, д, J=6,2 Гц), 0,97-1,14 (2H, м), 1,22-1,28 (1H, м), 1,38-1,45 (2H, м), 1,54-1,57 (1H, м), 2,33-2,36 (2H, м), 2,91 (2H, с), 3,18-3,32 (2H, м), 4,37-4,48 (2H, м), 4,75-4,80 (1H, м), 6,75 (2H, с), 6,80 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,29 (1H, дд, J=8,6, 1,4 Гц), 7,35-7,43 (2H, м), 7,46 (2H, с), 7,76 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,93-7,98 (3H, м), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,81 (1H, t, J= 5,9 Гц).
3.11	0,77 (3H, д, J=6,0 Гц), 0,88 (3H, д, J=5,8 Гц), 1,00-1,28 (4H, м), 1,45-1,60 (3H, м), 2,33-2,39 (2H, м), 2,88-2,94 (2H, м), 3,02-3,07 (1H, м), 4,41 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,63-4,69 (1H, м), 6,77 (2H, с), 6,82 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,18-7,29 (6H, м), 7,46 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, с), 8,12 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,68 (1H, т, J=5,6 Гц)

Пример No.	ЯМР данные
3.12	0,79 (3H, д, J=5,8 Гц), 0,88 (3H, д, J=5,4 Гц), 0,92-1,29 (4H, м), 1,45-1,60 (3H, м), 2,33-2,39 (2H, м), 2,88-2,93 (2H, м), 2,98-3,06 (1H, м), 4,41 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,64-4,69 (1H, м), 6,77 (2H, с), 6,82 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,20 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,23-7,35 (4H, м), 7,46 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,88 (1H, с), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,71 (1H, т, J=5,8 Гц)
3.13	0,79 (3H, д, J=6,1 Гц), 0,89 (3H, д, J=5,8 Гц), 1,00-1,29 (4H, м), 1,45-1,60 (3H, м), 2,33-2,40 (2H, м), 2,88-2,96 (2H, м), 3,04-3,08 (1H, м), 4,43 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,65-4,71 (1H, м), 6,76 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,15-7,17 (1H, м), 7,23-7,32 (4H, м), 7,48 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,90 (1H, с), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,71 (1H, т, J=5,5 Гц)
3.14	0,78 (3H, д, J=5,7 Гц), 0,87 (3H, д, J=4,9 Гц), 1,07-1,13 (2H, м), 1,24-1,28 (2H, м), 1,40-1,47 (2H, м), 1,57-1,60 (2H, м), 2,32-2,33 (2H, м), 2,87-2,92 (2H, м), 3,00-3,06 (1H, м), 4,41 (2H, д, J=5,7 Гц), 4,64-4,68 (1H, м), 6,78 (1H, с), 6,81 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,02-7,06 (3H, м), 7,19-7,23 (2H, м), 7,30 (1H, дд, J=1,4, 8,6 Гц), 7,46 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,69 (1H, уш. с)

Пример No.	ЯМР данные
3.15	0,96(3H, д, J=6,2 Гц), 1,01 (3H, д, J=6,24 Гц), 1,15-1,36 (4H, м), 1,48-1,63(4H, м), 1,82-2,02 (3H, м), 2,89-2,91 (1H, м), 2,95-3,08 (2H, м), 4,37-4,50 (3H, м), 6,72(2H, с), 6,80 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,10-7,19 (3H, м), 7,24-7,28 (2H, м), 7,31-7,34 (1H, м), 7,50(1H, с), 7,76(1H, д, J= 5,8 Гц), 8,09 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,72 (1H, т, J=5,9 Гц)
3.16	0,79-0,90 (2H, м), 0,94 (3H, д, J=6,2 Гц), 0,97 (3H, д, J=6,3 Гц), 1,00-1,35 (8H, м), 1,44-1,78 (10H, м), 2,87-3,08 (3H, м), 4,38-4,51 (3H, м), 6,73 (2H, с), 6,80 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,30 (1H, дд, J=8,6, 1,5 Гц), 7,47 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, д, J=9,1 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,67 (1H, т, J=5,9 Гц)
3.17	0,78 (3H, д, J=6,2 Гц), 0,88 (3H, т, J=6,3 Гц), 0,98-1,31 (3H, м), 1,44-1,60 (3H, м), 2,45-2,49 (2H, м), 2,86-3,07 (4H, м), 4,42 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,62-4,70 (1H, м), 6,73 (2H, с), 6,81 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,02-7,04 (1H, м), 7,22-7,31 (3H, м), 7,46 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,90 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,69(1H, т, J= 5,8 Гц)

Пример No.	ЯМР данные
3.18	0,89 (3H, c), 0,92 (3H, c), 1,55-1,74 (4H, м), 2,56-2,62 (1H, м), 2,87 (2H, д, J=10,6 Гц), 2,91-2,97 (1H, м), 3,03-3,08 (1H, м), 3,18 (1H, уш. c), 4,42 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,59-4,65 (1H, м), 6,73 (2H, c), 6,82 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,00-7,06 (1H, м), 7,21-7,33 (3H, м), 7,48 (1H, c), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,80 (1H, c), 8,12 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,66 (1H, т, J=5,9 Гц)
3.19	1,13 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,19 (3H, д, J=6,3 Гц), 1,24-1,28 (1H, м), 1,58 (2H, c), 2,32-2,45 (2H, м), 2,82-2,87 (1H, м), 3,07-3,17 (1H, м), 3,60 (1H, т, J=6,5 Гц), 3,78-3,88 (2H, м), 4,48-4,55 (2H, м), 4,65-4,75 (1H, м), 7,10 (1H, c), 7,15 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,29-7,36 (2H, м), 7,59-7,61 (1H, м), 7,69 (1H, т, J=7,0 Гц), 8,47 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,91-8,97 (3H, м), 8,99-9,04 (2H, м), 9,49 (1H, c), 13,92 (1H, c)
3.20	0,92 (3H, c), 1,14-1,19 (1H, м), 1,27 (3H, c), 1,57 (2H, c), 2,09-2,14 (2H, м), 2,80-2,86 (1H, м), 3,12-3,16 (1H, м), 3,67-3,71 (2H, м), 3,99 (1H, д, J=15,9 Гц), 4,45-4,58 (2H, м), 4,73-4,78 (1H, м), 7,09 (1H, д, J=4,3 Гц), 7,16 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,29-7,36 (2H, м), 7,59-7,62 (1H, м), 7,69 (1H, т, J=6,9 Гц), 8,48 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,93 (1H, т, J=5,9 Гц), 8,99-9,04 (2H, м), 9,49 (1H, c), 13,26 (1H, c)

Пример No.	ЯМР данные
3.21	0,70 (3H, д, J=19,0 Гц), 0,87 (3H, д, J=11,7 Гц), 1,00-1,23 (2H, м), 1,45-1,54 (4H, м), 1,76-1,77 (1H, м), 2,32-2,33 (2H, м), 2,49-2,50 (3H, м), 2,98-3,09 (2H, м), 3,16-3,21 (1H, м), 4,39-4,46 (2H, м), 4,58-4,66 (1H, м), 6,79 (1H, д, J=6,0 Гц), 6,89 (1H, с), 6,94 (1H, д, J=0,7 Гц), 6,97 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,04-7,14 (1H, м), 7,29-7,35 (2H, м), 7,45 (1H, с), 7,61 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,74 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,70 (1H, с)
3.22	0,82 (3H, т, J=7,4 Гц), 0,93-0,99 (6H, м), 1,15-1,35 (4H, м), 1,48-1,77 (6H, м), 2,89-3,08 (2H, м), 4,33-4,47 (3H, м), 6,73 (2H, с), 6,81 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,31 (1H, дд, J=8,6, 1,6 Гц), 7,49 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,98 (1H, д, J=6,4 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,69 (1H, т, J=5,9 Гц)
3.42	0,80 (3H, д, J=6,3 Гц), 0,91-0,87 (3H, м), 1,30-1,08 (3H, м), 1,47 (2H, д, J=11,5 Гц), 1,61-1,57 (1H, м), 2,43-2,40 (2H, м), 3,06-2,87 (4H, м), 4,43 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,72-4,65 (1H, м), 6,73 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,07-7,02 (1H, м), 7,34-7,23 (3H, м), 7,48-7,47 (1H, м), 7,78 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,93-7,89 (1H, м), 8,16-8,12 (1H, м), 8,70 (1H, т, J=6,0 Гц)

Пример No.	ЯМР данные
3.101	0,81 (3H, д, J=6,5 Гц), 1,08 (3H, т, J=6,6 Гц), 1,25-1,31 (2H, м), 1,42-1,54 (2H, м), 1,59-1,63 (4H, м), 2,78-2,81 (1H, м), 3,03-3,07 (1H, м), 3,34 (2H, уш. с), 4,42 (2H, д, J=5,7 Гц), 4,70-4,75 (1H, м), 7,04 (1H, уш. с), 7,24-7,31 (2H, м), 7,68 (1H, д, J=2,9 Гц), 7,79 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,22 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,76-8,81 (2H, м), 11,96 (1H, с)
3.102	0,77 (3H, д, J=6,2 Гц), 0,87 (3H, т, J=6,3 Гц), 1,07-1,16 (2H, м), 1,21-1,28 (1H, м), 1,45 (1H, д, J=12,4 Гц), 1,56-1,59 (1H, м), 2,33-2,38 (2H, м), 2,88-2,95 (2H, м), 3,03-3,07 (1H, м), 3,34 (2H, уш. с), 4,06-4,20 (2H, м), 4,62-4,68 (1H, м), 5,85 (2H, с), 6,28 (2H, с), 7,02-7,05 (1H, м), 7,22-7,33 (2H, м), 7,79 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,86 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,58 (1H, т, J=5,8 Гц)
3.104	0,82 (3H, д, J=6,5 Гц), 1,10 (3H, т, J=6,5 Гц), 1,28-1,34 (1H, м), 1,43-1,54 (1H, м), 1,60-1,70 (4H, м), 2,80 (1H, дд, J=10,5, 13,7 Гц), 3,11-3,18 (1H, м), 3,34-3,36 (1H, м), 3,79-3,96 (2H, м), 4,42 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,69-4,75 (1H, м), 7,04 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,13 (1H, с), 7,25-7,38 (4H, м), 7,90 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,78 (1H, с), 8,93 (1H, т, J=5,8 Гц), 9,02 (1H, д, J=5,1 Гц), 9,06 (1H, д, J=11,9 Гц), 9,70 (1H, с)

Пример No.	ЯМР данные
3.105	0,82 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,11 (3H, т, J=6,5 Гц), 1,29-1,35 (1H, м), 1,44-1,51 (1H, м), 1,60-1,71 (4H, м), 2,79-2,84 (1H, м), 3,10-3,16 (1H, м), 3,34-3,35 (1H, м), 3,60-3,94 (2H, м), 4,42 (2H, д, J=5,7 Гц), 4,68-4,76 (1H, м), 7,11 (2H, т, J=0,8 Гц), 7,25 (1H, с), 7,26-7,38 (2H, м), 7,75 (1H, дд, J=2,1, 8,1 Гц), 8,80 (1H, с), 8,85 (1H, т, J=6,0 Гц), 8,94-9,04 (2H, м), 9,32 (1H, с)
5.101	0,40 (3H, т, J=6,6 Гц), 0,76 (3H, т, J=7,4 Гц), 0,89-0,94 (2H, м), 1,45-1,47 (1H, м), 1,60-1,62 (1H, м), 2,13 (6H, с), 2,61-2,63 (1H, м), 2,67-2,68 (1H, м), 2,79-2,85 (1H, м), 2,98-3,03 (1H, м), 4,34-4,39 (1H, м), 4,46-4,52 (1H, м), 4,66-4,72 (1H, м), 6,79 (1H, д, J=5,4 Гц), 6,81 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,11 (1H, уш. с), 7,27-7,34 (2H, м), 7,50 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,12 (2H, д, J=8,6 Гц), 8,62 (1H, т, J=5,9 Гц)
5.102	0,90 (3H, д, J=6,5 Гц), 0,92 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,04 (3H, д, J=7,0 Гц), 2,03 (3H, с), 2,74-2,75 (1H, м), 2,89-2,95 (1H, м), 3,01-3,06 (1H, м), 3,15-3,17 (1H, м), 4,42 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,58-4,64 (1H, м), 6,76 (2H, с), 6,81 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,00-7,06 (1H, м), 7,21-7,32 (3H, м), 7,47 (1H, с), 7,77 (1H, д, 5,7 Гц), 7,98(1H, уш. с), 8,12 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,64 (1H, т, J=5,8 Гц)

Пример No.	ЯМР данные
5.103	1,20, 1,38 (3H, 2хд, J=6,8, 6,8 Гц), 1,76-1,93 (4H, м), 2,80-2,89 (1H, м), 3,01 (1H, уш. с), 3,12-3,17 (1H, м), 3,04-3,58 (3H, м), 3,88 (1H, д, J=4,7 Гц), 4,45-4,58 (2H, м), 4,68-4,76 (1H, м), 7,09 (1H, уш. с), 7,16-7,19 (1H, м), 7,29-7,36 (2H, м), 7,62-7,74 (1H, м), 8,49 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,90-8,95 (1H, м), 9,00-9,11 (3H, м), 9,94 (1H, с), 13,33 (1H, уш. с)
5.104	1,01 (3H, д, J=6,8 Гц), 2,09 (3H, с), 2,66 (2H, с), 2,84-2,98 (1H, м), 4,43 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,60-4,65 (1H, м), 6,84 (1H, д, J=5,9 Гц), 6,95 (1H, с), 7,09 (1H, д, J=4,1 Гц), 7,26-7,33 (4H, м), 7,34-7,42 (2H, м), 7,49 (1H, с), 7,60 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,76 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,09 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,17 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,72 (1H, т, J=5,7 Гц)
5.105	1,16 (3H, д, J=7,3 Гц), 1,24 (3H, т, J=6,2 Гц), 1,44 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,61-1,63 (2H, м), 1,75-1,84 (2H, м), 3,17-3,22 (1H, м), 3,58-3,62 (1H, м), 4,23-4,24 (1H, м), 4,40-4,50 (3H, м), 4,53-4,79 (1H, м), 6,96-7,08 (1H, м), 7,17 (1H, д, J=6,9 Гц), 7,21-7,40 (5H, м), 7,59-7,69 (3H, м), 7,73 (1H, д, J=6,3 Гц), 8,50 (1H, т, J=8,6 Гц), 8,53-9,01 (2H, м), 9,40 (1H, уш. с), 12,98 (1H, уш. с)

Пример No.	ЯМР данные
5.106	1,16 (3H, д, J=7,3 Гц), 1,24 (3H, т, J=6,2 Гц), 1,44 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,61-1,63 (2H, м), 1,75-1,84 (2H, м), 3,17-3,22 (1H, м), 3,58-3,62 (1H, м), 4,23-4,24 (1H, м), 4,40-4,50 (3H, м), 4,53-4,79 (1H, м), 6,96-7,08 (1H, м), 7,17 (1H, д, J=6,9 Гц), 7,21-7,40 (5H, м), 7,59-7,69 (3H, м), 7,73 (1H, д, J=6,3 Гц), 8,50 (1H, т, J=8,6 Гц), 8,53-9,01 (2H, м), 9,40 (1H, уш. с), 12,98 (1H, уш. с)
6.01	1,35 (9H, с), 1,76-1,96 (2H, м), 2,52-2,67 (2H, м), 3,78 (2H, д, J=5,7 Гц), 3,89-3,94 (1H, м), 4,41-4,48 (2H, м), 6,82 (2H, с), 6,84 (1H, с), 7,14-7,21 (4H, м), 7,24-7,28 (2H, м), 7,34 (1H, дд, J=8,6, 1,5 Гц), 7,51 (1H, с), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,23 (1H, т, J=5,5 Гц), 8,32 (1H, т, J=5,8 Гц)
6.02	2,00-2,06 (2H, м), 2,63-2,67 (2H, м), 3,90-3,93 (3H, м), 4,51 (2H, д, J=5,8 Гц), 7,10 (1H, с), 7,13-7,33 (5H, м), 7,35 (1H, с), 7,68 (2H, д, J=7,1 Гц), 7,80 (1H, с), 8,46 (3H, д, J=3,2 Гц), 8,56 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,85-8,88 (1H, м), 8,99-9,02 (1H, м), 9,14 (1H, с), 13,30 (1H, с)
6.03	1,26 (9H, с), 1,40 (3H, с), 1,44 (3H, с), 1,74-1,86 (2H, м), 2,54-2,75 (2H, м), 3,89-3,94 (1H, м), 4,41-4,52 (2H, м), 7,12-7,31 (7H, м), 7,62-7,68 (2H, м), 7,80 (1H, с), 8,14 (1H, т, J=5,8 Гц), 8,20 (1H, с), 8,46 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,90 (2H, с), 12,81 (1H, с)

Пример No.	ЯМР данные
6.04	0,85 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,34 (9H, с), 1,53-1,64 (1H, м), 1,76-1,92 (3H, м), 2,54-2,67 (2H, м), 3,93-3,99 (1H, м), 4,22-4,31 (1H, м), 4,37-4,48 (2H, м), 6,72 (2H, с), 6,81 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,15-7,20 (4H, м), 7,25-7,29 (2H, м), 7,32 (1H, дд, J=8,6, 1,3 Гц), 7,49 (1H, с), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,05 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,47 (1H, т, J=5,6 Гц)
6.05	0,91 (3H, т, J=7. 3 Гц), 1,59-1,70 (1H, с), 1,78-1,88 (1H, м), 2,00-2,07 (2H, м), 2,60-2,72 (2H, м), 3,98-4,05 (1H, м), 4,27-4,33 (1H, м), 4,45-4,55(2H, м), 7,09 (1H, с), 7,17-7,35 (5H, м), 7,67-7,69 (2H, м), 7,79 (1H, с), 8,48 (3H, д, J=3,6 Гц), 8,57 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,93-8,96 (2H, м), 9,14 (2H, с), 13,31 (1H, с)
6.06	1,46 (6H, с), 1,94-2,06 (2H, м), 2,55-2,73 (2H, м), 3,89-3,90 (1H, м), 4,38-4,55 (2H, м), 7,12-7,30 (6H, м), 7,65-7,69 (2H, м), 7,78 (1H, с), 8,42 (3H, с), 8,49-8,53 (2H, м), 8,80 (1H, с), 9,01 (2H, с), 13,07 (1H, с)
6.07	1,22 (6H, т, J=6,0 Гц), 2,01-2,05 (2H, м), 2,63-2,67 (2H, м), 3,24 (1H, уш. с), 4,53 (2H, с), 3,96-4,02 (2H, м), 4,54 (2H, д, J=5,9 Гц), 7,15-7,21 (5H, м), 7,28 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,66 (1H, с), 7,67 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,80 (1H, с), 8,48 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,72 (1H, уш. с), 8,79 (2H, т, J=5,9 Гц), 9,04 (2H, т, J=5,8 Гц)

Пример No.	ЯМР данные
6.08	1,76-1,85 (2H, м), 2,10-2,24 (2H, м), 2,88 (1H, дд, J=13,7, 10,6 Гц), 3,18 (1H, дд, J=13,8, 4,5 Гц), 3,59 (3H, д, J=6,7 Гц), 3,78 (1H, уш. с), 4,49 (1H, дд, J=16,4, 5,6 Гц), 4,59 (1H, дд, J=16,3, 5,9 Гц), 4,76-4,82 (1H, м), 6,95 (2H, д, J=7,2 Гц), 7,11-7,33 (9H, м), 7,58 (1H, дд, J=8,6, 1,3 Гц), 7,67 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,73 (1H, с), 8,48 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,80 (2H, уш. с), 8,98 (1H, т, J=5,9 Гц), 9,00 (1H, уш. с), 9,09 (1H, д, J=8,2 Гц), 13,14 (1H, уш. с)
6.09	1,31 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,86-1,75 (1H, м), 2,02-1,91 (1H, м), 2,67-2,55 (2H, м), 3,52 (1H, дд, J=5,5, 7,3 Гц), 4,47-4,36 (3H, м), 6,86-6,79 (3H, м), 7,22-7,18 (3H, м), 7,32-7,27 (2H, м), 7,36 (1H, дд, J=1,7, 8,6 Гц), 7,52 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,14 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,25 (2H, с), 8,49 (1H, д, J=7,2 Гц), 8,65 (1H, дд, J=6,0, 6,0 Гц).
6.10	1,31 (3H, д, J=7,1 Гц), 1,90-1,73 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,69-2,55 (2H, м), 3,10 (1H, т, J=6,6 Гц), 4,46-4,39 (3H, м), 6,84-6,77 (3H, м), 7,21-7,15 (3H, м), 7,37-7,25 (3H, м), 7,52 (1H, с), 7,78-7,75 (1H, м), 8,16-8,11 (1H, м), 8,29-8,25 (1H, м), 8,62-8,57 (1H, м).

Пример No.	ЯМР данные
6.11	0,99-0,94 (6H, м), 1,31-1,27 (3H, м), 1,73-1,66 (1H, м), 1,86-1,78 (1H, м), 2,73-2,55 (4H, м), 3,17 (1H, дд, J=6,0, 7,2 Гц), 4,46-4,38 (3H, м), 6,84-6,75 (3H, м), 7,20-7,16 (3H, м), 7,36-7,24 (3H, м), 7,52 (1H, с), 7,77-7,75 (1H, м), 8,16-8,10 (1H, м), 8,27-8,22 (1H, м.), 8,59-8,54 (1H, м).
6.12	1,33-1,28 (3H, м), 1,85-1,72 (1H, м), 2,06-1,92 (1H, м), 2,86-2,68 (2H, м), 3,30-3,26 (1H, м), 4,45-4,36 (3H, м), 6,71 (2H, с), 6,83-6,80 (1H, м), 7,23-7,17 (2H, м), 7,33 (1H, дд, J=1,5, 8,7 Гц), 7,52-7,49 (1H, м), 7,78-7,64 (2H, м), 8,15-8,11 (1H, м), 8,24 (1H, с), 8,47-8,45 (1H, м), 8,61-8,57 (1H, м).
6.13	(CD ₂ Cl ₂) 1,49-1,46 (3H, м), 2,02-1,91 (1H, м), 2,23-2,13 (1H, м), 2,85 (2H, т, J=7,5 Гц), 3,44 (1H, дд, J=5,3, 7,5 Гц), 4,69-4,48 (3H, м), 7,00-6,97 (1H, м), 7,16-7,11 (2H, м), 7,44-7,37 (2H, м), 7,65-7,55 (2H, м), 7,79-7,75 (1H, м), 7,90-7,87 (1H, м), 8,08-8,02 (1H, м), 8,47-8,44 (1H, м).
6.14	1,38-1,31 (6H, м), 1,76 (9H, д, J=19,4 Гц), 2,88-2,78 (2H, м), 3,01-2,93 (2H, м), 3,88-3,84 (1H, м), 4,53-4,35 (3H, м), 7,22-7,19 (1H, м), 7,72-7,67 (2H, м), 7,80 (1H, с), 8,49-8,46 (3H, м), 8,59-8,56 (1H, м), 8,96-8,90 (1H, м), 9,14-9,02 (2H, м), 10,31-10,23 (1H, м), 13,28-13,27 (1H, м).

Пример No.	ЯМР данные
6.15	(CD ₂ Cl ₂) 1,50-1,44 (3H, м), 1,85-1,77 (1H, м), 2,17-2,04 (2H, м), 2,25-2,19 (1H, м), 2,70-2,62 (2H, м), 3,45-3,39 (1H, м), 4,59-4,45 (2H, м), 4,70-4,62 (1H, м), 6,96-6,89 (1H, м), 7,01-6,97 (1H, м), 7,10-7,05 (2H, м), 7,45-7,39 (1H, м), 7,62-7,58 (1H, м), 7,76-7,66 (2H, м), 7,88-7,83 (1H, м), 8,50-8,41 (2H, м)
6.16	1,31-1,28 (3H, м), 1,99-1,92 (2H, м), 3,59-3,44 (3H, м), 4,47-4,38 (5H, м), 6,74-6,71 (2H, м), 6,84 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,35-7,29 (6H, м), 7,50 (1H, д, J=0,8 Гц), 7,78 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,22-8,12 (2H, м), 8,48 (1H, т, J=6,0 Гц).
6.17	1,33-1,24 (3H, м), 3,64 (1H, т, J=5,4 Гц), 4,11-4,00 (2H, м), 4,46-4,37 (3H, м), 6,73 (2H, с), 6,95-6,84 (4H, м), 7,36-7,24 (3H, м), 7,54-7,49 (1H, м), 7,78 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,16-8,12 (1H, м), 8,37-8,28 (1H, м), 8,53 (1H, т, J=6,0 Гц).
6.18	1,29 (3H, д, J=7,2 Гц), 1,71-1,48 (4H, м), 2,60-2,54 (2H, м), 3,52-3,45 (1H, м), 4,44-4,21 (3H, м), 6,78 (2H, с), 6,86-6,84 (1H, м), 7,20-7,17 (3H, м), 7,37-7,26 (3H, м), 7,51 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=5,8 Гц), , 8,13 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,25 (2H, с), 8,45 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,64 (1H, т, J=6,0 Гц).

Пример No.	ЯМР данные
6.19	1,16-0,97 (5H, м), 1,29 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,69-1,47 (5H, м), 1,85-1,71 (2H, м), 1,96-1,90 (1H, м), 2,28-2,22 (1H, м), 2,62-2,55 (1H, м), 2,72-2,64 (1H, м), 3,15-3,08 (1H, м), 4,46-4,37 (3H, м), 6,71 (2H, с), 6,82 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,19-7,16 (3H, м), 7,36-7,23 (3H, м), 7,52-7,50 (1H, м), 7,77-7,75 (1H, м), 8,19-8,11 (2H, м), 8,56 (1H, т, J=6,0 Гц).
6.20	1,33-1,26 (3H, м), 1,97-1,78 (2H, м), 2,63-2,55 (1H, м), 2,76-2,66 (1H, м), 2,80 (3H, с), 3,99-3,91 (1H, м), 4,56-4,31 (3H, м), 7,06 (1H, д, J=6,5 Гц), 7,22-7,18 (3H, м), 7,31-7,27 (2H, м), 7,56-7,50 (2H, м), 7,73-7,70 (2H, м), 8,16-8,13 (2H, м), 8,44-8,34 (2H, м), 8,66-8,61 (1H, м).
6.21	1,33-1,29 (3H, м), 1,75-1,63 (1H, м), 1,96-1,85 (1H, м), 2,71-2,55 (2H, м), 3,29-3,26 (1H, м), 4,56-4,29 (3H, м), 6,81-6,75 (2H, м), 6,88 (1H, дд, J=3,1, 5,6 Гц), 7,27-7,12 (5H, м), 7,51-7,47 (1H, м), 7,63 (1H, дд, J=5,4, 8,3 Гц), 7,77 (1H, дд, J=1,6, 5,7 Гц), 8,04 (1H, с), 8,30-8,24 (1H, м), 8,58-8,50 (1H, м).
6.22	1,36 (3H, д, J=7,0 Гц), 2,09-1,99 (2H, м), 2,69-2,61 (2H, м), 4,01-3,92 (4H, м), 4,52-4,37 (3H, м), 6,58-6,50 (2H, м), 7,26-7,17 (4H, м), 7,33 (2H, т, J=7,3 Гц), 7,60 (1H, д, J=6,9 Гц), 7,69 (1H, с), 7,99 (1H, с), 8,25 (3H, д, J=4,4 Гц), 8,67 (1H, т, J=6,0 Гц), 8,95-8,82 (2H, м).

Пример No.	ЯМР данные
6.23	1,38 (3H, д, J= 7,0 Гц), 1,83-1,85 (2H, м), 1,91-1,94 (2H, м), 2,04-2,09 (1H, м), 2,18-2,21 (1H, м), 2,54-2,60 (2H, м), 2,78 (1H, с), 3,06-3,07 (1H, м), 3,17-3,21 (1H, м), 3,52-3,57 (1H, м), 3,87-3,91 (1H, м), 4,42 (1H, т, J= 6,9 Гц), 4,52 (2H, д, J= 6,7 Гц), 7,18-7,24 (4H, м), 7,30-7,34 (2H, м), 7,64-7,69 (2H, м), 7,77 (1H, с), 8,49 (1H, д, J= 8,7 Гц), 8,84 (1H, т, J= 5,9 Гц), 8,97-9,01 (2H, м), 9,08 (1H, д, J= 6,7 Гц), 10,09 (1H, уш с), 13,08 (1H, уш с)
6.24	1,30 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,81-1,69 (1H, м), 1,99-1,88 (1H, м), 2,64 (2H, т, J=8,1 Гц), 3,90 (1H, тд, J=4,1, 8,3 Гц), 4,35 (1H, quin, J=7,2 Гц), 4,43 (2H, д, J=5,9 Гц), 5,70 (1H, д, J=5,2 Гц), 6,71 (2H, с), 6,80 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,18-7,13 (3H, м), 7,27-7,22 (2H, м), 7,32 (1H, дд, J=1,4, 8,6 Гц), 7,50 (1H, с), 7,74 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,81 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,57 (1H, т, J=5,9 Гц).
6.25	1,27 (3H, д, J=7,1 Гц), 1,33 (9H, с), 1,92-1,75 (2H, м), 2,57-2,51 (1H, м), 2,69-2,58 (1H, м), 3,96-3,90 (1H, м), 4,33 (1H, quin, J=7,2 Гц), 4,38 (1H, дд, J=6,0, 16,0 Гц), 4,45 (1H, дд, J=6,1, 15,7 Гц), 6,71 (2H, с), 6,82 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,22-7,13 (4H, м), 7,30-7,24 (2H, м), 7,32 (1H, дд, J=1,6, 8,6 Гц), 7,49 (1H, с), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,17 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,40 (1H, т, J=5,9 Гц).

Пример No.	ЯМР данные
6.26	1,30 (3H, д, J=7,2 Гц), 2,05 (2H, кв, J=7,8 Гц), 2,62 (1H, тд, J=8,2, 13,8 Гц), 2,73 (1H, тд, J=7,7, 14,0 Гц), 4,38-4,30 (1H, м), 4,50-4,38 (3H, м), 6,67 (2H, с), 6,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,24-7,16 (3H, м), 7,31-7,26 (2H, м), 7,33 (1H, дд, J=1,6, 8,7 Гц), 7,38 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,52-7,48 (2H, м), 7,71 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,78-7,74 (2H, м), 8,09 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,42 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,47 (1H, т, J=6,1 Гц), 8,68 (1H, д, J=7,0 Гц)
9.01	1,24 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,66-1,55 (1H, м), 1,96-1,81 (3H, м), 2,68-2,52 (2H, м), 3,16 (1H, дд, J=4,8, 8,1 Гц), 4,33-4,25 (1H, м), 4,42-4,39 (2H, м), 7,18-7,14 (3H, м), 7,27-7,23 (2H, м), 7,65 (1H, с), 7,79 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,12 (1H, д, J=6,6 Гц), 8,22 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,51-8,46 (1H, м), 11,93 (1H, с).
9.02	8,29-8,24 (1H, м), 8,14 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,77-7,71 (1H, м), 7,31-7,17 (5H, м), 6,42-6,34 (1H, м), 5,80-5,76 (2H, м), 5,20 (1H, кв, J=8,3 Гц), 4,34-4,27 (1H, м), 3,15-3,22 (1H, м), 2,61-2,80 (2H, м), 2,35-2,48 (1H, м), 1,94-1,84 (1H, м), 1,80-1,60 (2H, м), 1,26 (3H, т, J=7,0 Гц).

Пример No.	ЯМР данные
9.03	0,92 (6H, т, J=5,6 Гц), 1,24 (3H, д, J=6,9 Гц), 1,82-1,60 (2H, м), 2,56-2,67 (2H, м). 3,06 (1H, дд, J=5,6, 7,6 Гц), 3,31-3,33 (2H, м), 4,45-4,34 (3H, м), 7,19-7,15 (3H, м), 7,29-7,23 (2H, м), 7,68-7,66 (1H, м), 7,81 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,14 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,24 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,48 (1H, т, J=5,9 Гц), 11,96-11,91 (1H, м).
9.04	1,26-1,23 (3H, м), 1,67-1,56 (1H, м), 1,93-1,83 (1H, м), 2,08 (2H, с), 2,70-2,53 (2H, м), 3,20-3,15 (1H, м), 4,39-4,30 (3H, м), 7,08 (1H, дд, J=1,6, 7,9 Гц), 7,19-7,13 (3H, м), 7,28-7,23 (2H, м), 7,36-7,33 (2H, м), 7,48 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,12 (1H, д, J=6,9 Гц), 8,43 (1H, т, J=5,9 Гц), 11,30-11,28 (1H, м).
9.05	1,12-1,09 (3H, м), 1,65-1,55 (1H, м), 1,92-1,79 (3H, м), 2,66-2,54 (2H, м), 3,13 (1H, дд, J=4,6, 7,8 Гц), 3,93 (3H, с), 4,24-4,09 (3H, м), 6,92 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,20-7,18 (3H, м), 7,31-7,25 (4H, м), 8,04-8,01 (1H, м), 8,23-8,15 (2H, м).
9.06	1,33-1,30 (3H, м), 2,06-1,98 (2H, м), 2,56 (3H, с), 2,70-2,57 (2H, м), 3,95-3,90 (1H, м), 4,55-4,44 (3H, м), 7,26-7,18 (3H, м), 7,40-7,30 (3H, м), 7,64-7,60 (1H, м), 7,73 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,39-8,22 (4H, м), 8,70 (1H, т, J=5,8 Гц), 8,83-8,80 (1H, м), 8,95-8,88 (1H, м).

Пример No.	ЯМР данные
9.07	1,28-1,25 (3H, м), 1,69-1,58 (1H, м), 1,94-1,83 (1H, м), 2,09-2,03 (2H, м), 2,79-2,55 (2H, м), 3,22-3,15 (1H, м), 4,33 (1H, т, J=6,1 Гц), 4,53-4,47 (2H, м), 6,45 (2H, с), 7,01 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,21-7,17 (3H, м), 7,30-7,25 (2H, м), 7,46 (1H, с), 7,71 (1H, д, J=5,6 Гц), 8,19-8,14 (1H, м), 8,66 (1H, т, J=5,9 Гц).
9.08	0,93-0,95 (6H, м), 1,24 (4H, д, J= 6,9 Гц), 1,64-1,70 (1H, м), 1,74-1,78 (1H, м), 2,56-2,68 (3H, м), 3,08-3,12 (1H, м), 4,32-4,39 (3H, м), 7,07 (1H, дд, J= 1,4, 8,4 Гц), 7,14-7,18 (3H, м), 7,24-7,28 (2H, м), 7,33-7,38 (2H, м), 7,49 (1H, д, J= 2,7 Гц), 8,16-8,21 (1H, м), 8,43 (1H, т, J= 5,8 Гц), 11,31 (1H, с)
9.09	0,95-0,97 (6H, м), 1,26 (3H, д, J= 7,0 Гц), 1,66-1,71 (1H, м), 1,75-1,82 (1H, м), 2,54-2,71 (3H, м), 3,10 (2H, т, J= 5,6 Гц), 4,05-4,19 (2H, м), 4,33-4,40 (1H, м), 5,84 (2H, с), 6,27 (1H, с), 6,33 (1H, дд, J= 5,2, 1,2 Гц), 7,15-7,19 (3H, м), 7,25-7,29 (2H, м), 7,77 (1H, д, J= 5,2 Гц), 8,17 (1H, с), 8,45 (1H, т, J= 6,0 Гц)
9.10	1,23-1,27 (6H, м), 1,31 (3H, д, J= 7,1 Гц), 2,00-2,11 (2H, м), 2,57-2,68 (2H, м), 3,15-3,24 (1H, м), 3,99 (3H, с), 4,31 (2H, д, J= 5,9 Гц), 4,39 (1H, т, J= 7,2 Гц), 7,19-7,24 (3H, м), 7,28-7,33 (4H, м), 7,41 (2H, д, J= 8,1 Гц), 8,32 (3H, с), 8,72 (1H, т, J= 5,9 Гц), 8,96 (1H, с), 9,08 (1H, д, J= 7,1 Гц), 9,13 (1H, с)

Пример No.	ЯМР данные
9.11	0,94-0,96 (6H, м), 1,23 (3H, д, J= 7,0 Гц), 1,61-1,82 (2H, м), 2,54-2,68 (3H, м), 3,09-3,12 (2H, м), 3,80 (3H, с), 4,21 (2H, т, J= 5,4 Гц), 4,33 (1H, т, J= 7,4 Гц), 7,05 (1H, д, J= 8,5 Гц), 7,14-7,18 (4H, м), 7,24-7,29 (3H, м), 8,17-8,19 (2H, м), 8,43 (1H, т, J= 5,9 Гц)
9.12	0,99 (6H, т, J=6,3 Гц), 1,18 (3H, д, J=6,9 Гц), 1,62-1,86 (2H, м), 2,50-2,56 (2H, м), 2,61-2,78 (2H, м), 3,09-3,39 (5H, м), 4,20-4,32 (1H, м), 5,76 (2H, с), 6,25 (1H, с), 6,33 (1H, дд, J=5,2, 1,5 Гц), 7,15-7,22 (3H, м), 7,24-7,31 (2H, м), 7,77 (1H, д, J=5,2 Гц), 8,05 (1H, т, J=5,7 Гц), 8,17 (1H, с)
9.16	1,26 (3H, д, J=7,1 Гц), 1,74-1,93 (2H, м), 2,45-2,57 (2H, м), 2,80 (3H), 3,88-3,94 (1H, м), 4,28-4,39 (3H, м), 7,07 (1H, дд, J=8,5, 1,5 Гц), 7,16-7,19 (2H, м), 7,26-7,29 (2H, м), 7,33-7,35 (2H, м), 7,48-7,52 (2H, м), 8,33 (1H, д, J=7,4 Гц), 8,43 (1H, т, J=5,9 Гц), 8,55 (1H, с), 11,31 (1H, с)
9.17	1,26 (3H, д, J=5,6 Гц), 1,60-1,91 (4H, м), 2,54-2,65 (3H, м), 3,15-3,22 (3H, м), 3,75-3,82 (3H, м), 4,38 (4H, д, J=5,8 Гц), 7,07 (1H, дд, J=8,4, 1,0 Гц), 7,17 (4H, д, J=7,4 Гц), 7,24-7,28 (3H, м), 7,31-7,36 (3H, м), 7,49 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,14 (1H, уш. с), 11,31 (1H, уш. с)

Пример No.	ЯМР данные
9.18	0,85 (9H, с), 1,25 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,68-1,88 (2H, м), 2,06-2,23 (2H, м), 2,55-2,70 (2H, м), 2,90-2,97 (1H, м), 4,34-4,44 (3H, м), 7,08 (1H, дд, J =8,4, J=1,5 Гц), 7,14-7,20 (3H, м), 7,23-7,29 (2H, м), 7,32-7,37 (2H, м), 7,49 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,04 (1H, д, J=8,00 Гц), 8,44 (1H, т, J=8,4 Гц), 11,32 (1H, с).
9.19	0,89-0,92 (6H, м), 1,06 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,56-1,64 (1H, м), 1,68-1,78 (1H, м), 2,52-2,58 (2H, м), 2,59-2,63 (1H, м), 2,99-3,02 (1H, м), 3,92 (3H, с), 4,05-4,11 (1H, м), 4,17-4,23 (2H, м), 4,34 (2H, кв, J=7,1 Гц), 7,14-7,17 (3H, м), 7,24-7,27 (2H, м), 7,30-7,38 (2H, м), 8,01 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,18 (1H, т, J=4,9 Гц), 8,28 (1H, с), 9,06 (1H, с)
9.20	0,90-0,95 (6H, м), 1,21 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,63-1,67 (1H, м), 1,73-1,77 (1H, м), 2,53-2,68 (3H, м), 2,93-3,00 (1H, м), 3,02-3,07 (1H, м), 3,26-3,29 (3H, м), 4,00-4,02 (1H, м), 4,30-4,34 (1H, м), 5,95 (1H, с), 6,56 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,67-6,71 (2H, м), 7,14-7,18 (3H, м), 7,24-7,28 (2H, м), 8,11-8,16 (2H, м), 8,30 (1H, с)

Пример No.	ЯМР данные
9.21	1,25 (3H, д, J=7,1 Гц), 1,77-1,89 (2H, м), 2,52-2,71 (2H, м), 2,78 (3H, с), 3,87-3,93 (1H, м), 4,28 (1H, т, J=7,2 Гц), 4,33-4,46 (2H, м), 7,15-7,19 (3H, м), 7,25-7,30 (2H, м), 7,49 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,66 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,21 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,35 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,50 (1H, т, J=5,8 Гц), 11,92 (1H, с)
9.22	1,17-1,30 (7H, м), 1,55-1,58 (1H, м), 1,64-1,68 (1H, м), 1,73-1,76 (2H, м), 3,11-3,21 (4H, м), 3,72-3,80 (2H, м), 4,32-4,45 (3H, м), 7,11-7,30 (6H, м), 7,66 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,79 (1H, уш. с), 8,15 (1H, дд, J=20,0, 7,9 Гц), 8,21 (1H, т, J=1,8 Гц), 8,43 (1H, уш. с), 8,48-8,59 (1H, м), 11,93 (1H, с)
9.23	0,90-0,94 (6H, м), 1,25 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,62-1,68 (1H, м), 1,71-1,83 (1H, м), 2,54-2,67 (3H, м), 3,05-3,08 (1H, м), 4,34-4,41 (1H, м), 4,52-4,64 (2H, м), 7,13-7,17 (3H, м), 7,23-7,33 (3H, м), 7,35 (1H, с), 7,43 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,85 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,16 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,34 (1H, с), 8,73 (1H, т, J=5,9 Гц)
9.24	0,94-0,97 (6H, м), 1,25 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,63-1,73 (1H, м), 1,76-1,84 (1H, м), 2,54-2,68 (3H, м), 3,15 (1H, т, J=6,8 Гц), 4,33-4,42 (3H, м), 6,43 (2H, с), 6,71 (1H, д, J=5,5 Гц), 6,79 (1H, с), 7,15-7,18 (3H, м), 7,25-7,28 (2H, м), 7,72 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,18 (2H, с), 8,24 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,58 (1H, т, J=5,6 Гц)

Пример No.	ЯМР данные
9.25	1,25 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,67-1,85 (2H, м), 2,53-2,60 (1H, м), 2,61-2,70 (1H, м), 3,00-3,05 (1H, м), 3,53 (1H, д, J=13,4 Гц), 3,66 (1H, д, J=13,4 Гц), 4,35-4,43 (3H, м), 7,08 (1H, дд, J=8,4, 1,5 Гц), 7,11-7,17 (3H, м), 7,19-7,26 (3H, м), 7,28-7,31 (4H, м), 7,33 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,37 (1H, с), 7,48 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,15 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,30 (1H, с), 8,44 (1H, т, J=5,9 Гц), 11,32 (1H, с)
9.26	0,83 (9H, с), 1,23 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,68-1,86 (2H, м), 2,12 (2H, с), 2,56-2,67 (2H, м), 2,88-2,94 (1H, м), 4,29-4,47 (3H, м), 7,12-7,21 (3H, м), 7,22-7,29 (2H, м), 7,65 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,79 (1H, д, J=1,6 Гц), 8,04 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,22 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,33 (1H, с), 8,50 (1H, т, J=5,9 Гц), 11,93 (1H, с)
9.27	0,92-0,96 (6H, м), 1,24 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,61-1,70 (1H, м), 1,72-1,82 (1H, м), 2,15 (1H, с), 2,54-2,67 (3H, м), 3,09-3,13 (1H, м), 4,31-4,39 (1H, м), 4,44-4,55 (2H, м), 6,46 (2H, с), 6,98 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,14-7,18 (3H, м), 7,24-7,28 (2H, м), 7,45 (1H, с), 7,70 (1H, д, J=5,6 Гц), 8,19 (2H, с), 8,21 (1H, с), 8,68 (1H, т, J=5,8 Гц)

Пример No.	ЯМР данные
10.01	0,92-0,81 (6H, м), 1,49-1,20 (12H, м), 2,31-2,00 (6H, м), 2,52-2,49 (3H, м), 2,93-2,88 (1H, м), 3,09 (1H, т, J=5,8 Гц), 3,86-3,80 (1H, м), 4,21-4,04 (1H, м), 4,45-4,38 (2H, м), 4,73-4,68, 4,90-4,85 (1H, м), 7,13-7,06 (1H, м), 7,37 (2H, дд, J=8,3, 12,9 Гц), 7,51-7,48 (1H, м), 8,45-8,40, 8,80-8,75 (1H, м), 11,32 (1H, д, J=6,3 Гц).
10.03	1,15-1,59 (8H, м), 2,33-2,00 (8H, м), 2,92-2,86 (0,6H, м), 3,18 (0,4H, т, J=6,5 Гц), 3,58-3,48 (4H, м), 3,81 (1H, т, J=7,6 Гц), 4,10-4,03 (0,6H, м), 4,22-4,15 (0,4H, м), 4,47-4,41 (2H, м), 4,61 (0,6H, дд, J=5,6, 9,0 Гц), 4,94-4,88 (0,4H, м), 7,67 (1H, д, J=3,7 Гц), 7,84-7,82 (1H, м), 8,26-8,23 (1H, м), 8,59-8,53 (0,6H, м), 8,81-8,78 (0,4H, м), 11,93 (1H, с).
10.04	1,70-0,94 (4H, м), 2,29-2,00 (6H, м), 2,85-2,35 (8H, м), 2,89 (0,5H, т, J=6,5 Гц), 3,17 (0,5H, т, J=6,1 Гц), 3,85-3,77 (1H, м), 4,11-4,03 (0,5H, м), 4,23-4,15 (0,5H, м), 4,47-4,40 (2H, м), 4,61 (0,5H, дд, J=5,6, 9,1 Гц), 4,91 (0,5H, дд, J=5,3, 9,0 Гц), 7,67-7,65 (1H, м), 7,83 (1H, с), 8,27-8,23 (1H, м), 8,57 (0,5H, т, J=5,8 Гц), 8,80 (0,5H, т, J=5,7 Гц), 11,94-11,88 (1H, м).

Пример No.	ЯМР данные
10.05	0,94-0,83 (6H, м), 1,14-1,00 (2H, м), 1,40-1,25 (4H, м), 2,59-1,98 (10H, м), 2,88-2,85 (0,5H, м), 3,10-3,07 (0,5H, м), 3,57-3,47 (4H, м), 4,23-3,80 (2H, м), 4,50-4,37 (2H, м), 4,69 (0,5H, дд, J=5,5, 9,0 Гц), 4,85 (0,5H, дд, J=5,3, 8,9 Гц), 7,67 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,82 (1H, т, J=2,2 Гц), 8,27-8,22 (1H, м), 8,55-8,49 (0,5H, м), 8,86 (0,5H, т, J=5,7 Гц), 11,93 (1H, с)
10.06	1,46-1,14 (6H, м), 1,70-1,58 (2H, м), 2,19-2,03 (1H, м), 2,49-2,44 (1H, м), 2,97-2,91 (0,3H, м), 3,19-3,13 (0,7H, м), 3,42-3,28 (1H, м), 3,84-3,77 (1H, м), 4,10-4,02 (1H, м), 4,23-4,15 (1H, м), 4,46-4,32 (3H, м), 4,66-4,60 (0,7H, м), 4,95-4,89 (0,3H, м), 7,13-7,08 (1H, м), 7,40-7,34 (2H, м), 7,50-7,48 (1H, м), 8,49 (0,7H, т, J=5,7 Гц), 8,70 (0,3H, т, J=5,6 Гц), 11,32 (1H, с).
10.07	0,95-0,94 (6H, д, J=6,0 Гц), 1,58-0,97 (8H, м), 2,34 -2,06 (2H, м), 3,08-2,62 (4H, м), 3,63-3,24 (5H, м), 4,32-3,96 (5H, м), 4,40 (1H, т, J=8,6 Гц), 4,57-4,52 (1H, м), 4,92 (0,5H, д, J=9,3 Гц), 5,23-5,20 (0,5H, м), 6,52 (0,5H, дд, J=0,9, 8,5 Гц), 6,61 (0,5H, дд, J=1,2, 8,4 Гц), 7,35-7,09 (5H, м), 7,48 (1H, дд, J=2,6, 5,3 Гц), 8,20-8,19 (0,5H, м), 8,52-8,49 (0,5H, м), 11,30-11,26 (1H, м).

Пример No.	ЯМР данные
10.08	1,49-0,98 (6H, м), 1,69-1,66 (1H, м), 2,19-2,04 (2H, м), 2,47-2,27 (7H, м), 2,97-2,91 (0,5H, м), 3,21-3,17 (0,5H, м), 3,73-3,64 (4H, м), 3,81 (1H, т, J=7,6 Гц), 4,12-4,04 (0,5H, м), 4,24-4,16 (0,5H, м), 4,40 (2H, ддд, J=5,9, 14,7, 23,1 Гц), 4,64 (0,5H, дд, J=5,6, 9,1 Гц), 4,93 (0,5H, дд, J=5,3, 9,0 Гц), 6,62-6,58 (1H, м), 7,13-7,08 (1H, м), 7,40-7,35 (2H, м), 7,50-7,48 (1H, м), 8,34 (2H, дд, J=1,8, 4,7 Гц), 8,49 (0,5H, т, J=5,8 Гц), 8,72 (0,5H, т, J=5,7 Гц), 11,31 (1H, с).
10.09	1,56-1,06 (6H, м), 1,76-1,65 (1H, м), 2,17-2,05 (1H, м), 2,25 (1H, т, J=7,2 Гц), 2,65-2,38 (6H, м), 2,82-2,73 (2H, м), 2,98-2,93 (0,5H, м), 3,21-3,17 (0,5H, м), 3,44 (1H, с), 3,52-3,49 (1H, м), 3,81 (1H, т, J=7,6 Гц), 4,11-4,04 (0,5H, м), 4,22-4,15 (0,5H, м), 4,46-4,32 (2H, м), 4,65-4,60 (0,5H, м), 4,96-4,90 (0,5H, м), 7,12-7,00 (4H, м), 7,39-7,33 (2H, м), 7,49 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,48 (0,5H, т, J=5,8 Гц), 8,71 (0,5H, т, J=5,7 Гц), 11,31 (1H, с).

Пример No.	ЯМР данные
10.10	1,51-1,09 (6H, м), 2,18-1,59 (4H, м), 2,68-2,48 (3H, м), 2,97-2,93 (0,5H, м), 3,20-3,18 (0,5H, м), 3,75-3,73 (2H, м), 3,83-3,79 (3H, м), 4,08 (0,5H, дд, J=8,4, 14,3 Гц), 4,23-4,16 (0,5H, дд, J=8,4, 14,3 Гц), 4,47-4,33 (2H, м), 4,66-4,60 (0,5H, м), 4,96-4,90 (0,5H, м), 7,24-7,07 (4H, м), 7,39-7,33 (2H, м), 7,49 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,48 (0,5H, т, J=5,8 Гц), 8,72 (0,5H, т, J=5,7 Гц), 11,31 (1H, с).
10.11	0,93-0,82 (6H, м), 1,37-1,12 (4H, м), 1,58-1,43 (3H, м), 2,25-2,05 (1H, м), 2,65-2,38 (5H, м), 2,93 (0,5H, с), 3,15-3,11 (0,5H, м), 3,86-3,71 (4,5H, м), 4,21 -4,07 (1,5H, м), 4,49-4,33 (2H, м), 4,71 (0,5H, дд, J=5,6, 9,0 Гц), 4,88 (0,5H, дд, J=5,3, 8,9 Гц), 7,24-7,07 (4H, м), 7,38-7,33 (2H, м), 7,49 (1H, с), 8,43 (0,5H, т, J=5,7 Гц), 8,79 (0,5H, т, J=5,6 Гц), 11,34-11,29 (1H, м).
10.12	1,50-0,97 (7H, м), 1,98-1,82 (5H, м), 2,16-2,06 (2H, м), 2,47-2,27 (6H, м), 2,96-2,90 (0,5H, м), 3,19-3,15 (0,5H, м), 3,80 (1H, т, J=7,6 Гц), 4,10-4,03 (0,5H, м), 4,23-4,16 (0,5H, м), 4,47-4,35 (2H, м), 4,63 (0,5H, дд, J=5,6, 9,1 Гц), 4,95-4,90 (0,5H, м), 7,13-7,08 (1H, м), 7,40-7,34 (2H, м), 7,50-7,48 (1H, м), 8,48 (0,5H, т, J=5,8 Гц), 8,71 (0,5H, т, J=5,8 Гц), 11,31-11,31 (1H, м).

Пример No.	ЯМР данные
10.13	1,49-0,95 (6H, м), 1,73-1,60 (3H, м), 2,16-2,06 (1H, м), 2,93-2,88 (0,5H, м), 3,18-3,12 (0,5H, м), 3,84-3,69 (2H, м), 3,93 (1H, т, J=7,0 Гц), 4,07-4,00 (0,5H, м), 4,22-4,14 (0,5H, м), 4,47-4,26 (2H, м), 4,61 (0,5H, дд, J=5,6, 9,1 Гц), 4,93 (0,5H, дд, J=5,3, 9,1 Гц), 6,86 (1H, д, J=10,0 Гц), 7,10 (2H, дд, J=13,3, 21,7 Гц), 7,41-7,34 (2H, м), 7,53-7,49 (1,5H, м), 7,60 (0,5H, с), 8,48 (0,5H, т, J=5,8 Гц), 8,73 (0,5H, т, J=5,8 Гц), 11,36-11,29 (1H, м).
10.14	1,60-1,11 (6H, м), 2,18-2,04 (1H, м), 2,47-2,37 (1H, м), 2,90-2,78 (3H, м), 3,03-2,93 (1,5H, м), 3,30-3,17 (4,5H, м), 3,85-3,78 (1H, м), 4,10-4,02 (0,5H, м), 4,23-4,16 (0,5H, м), 4,47-4,31 (2H, м), 4,62 (0,5H, дд, J=5,6, 9,1 Гц), 4,93 (0,5H, дд, J=5,3, 9,1 Гц), 6,37 (0,5H, д, J=7,7 Гц), 6,56-6,44 (1,5H, м), 7,02-6,91 (2H, м), 7,10 (1H, дд, J=2,8, 8,3 Гц), 7,39-7,34 (2H, м), 7,50-7,48 (1H, м), 8,49 (0,5H, т, J=5,8 Гц), 8,75-8,70 (0,5H, м), 11,31 (1H, с).

Пример No.	ЯМР данные
10.15	1,33-1,01 (4H, м), 1,50-1,35 (3H, м), 1,65-1,58 (3H, м), 1,90-1,77 (2H, м), 2,19-2,05 (2H, м), 2,38-2,27 (3H, м), 2,60-2,40 (3H, м), 2,93 (0,5H, дд, J=5,0, 7,3 Гц), 3,18-3,14 (0,5H, м), 3,84-3,77 (1H, м), 4,10-4,03 (0,5H, м), 4,22-4,16 (0,5H, м), 4,47-4,32 (2H, м), 4,63 (0,5H, дд, J=5,6, 9,0 Гц), 4,95-4,89 (0,5H, м), 7,13-7,08 (1H, м), 7,40-7,34 (2H, м), 7,50-7,48 (1H, м), 8,48 (0,5H, т, J=5,8 Гц), 8,71 (0,5H, т, J=5,6 Гц), 11,32 (1H, д, J=0,7 Гц).
10.16	1,05-1,22 (13H, м), 2,25-2,02 (9H, м), 3,82-3,74 (1H, м), 4,08-4,01 (1H, м), 4,44-4,37 (2H, м), 4,65-4,61 (0,5H, м), 4,81-4,76 (0,5H, м), 7,12-7,07 (1H, м), 7,39-7,34 (2H, м), 7,50-7,48 (1H, м), 8,45 (0,5H, м), 8,76 (0,5H, м), 11,31 (1H, с).
10.17	0,96-0,86 (6H, м), 1,93-1,84 (1H, м), 2,26-2,06 (1H, м), 2,54-2,36 (2H, м), 2,76-2,65 (1H, м), 3,64-3,42 (1H, м), 3,93-3,83 (2H, м), 4,12-3,96 (1H, м), 4,22 (1H, т, J=7,6 Гц), 4,43-4,35 (2H, м), 4,72 (0,7H, дд, J=6,8, 9,3 Гц), 5,02-4,99 (0,3H, м), 6,97-6,75 (2H, м), 7,11-7,07 (1H, м), 7,38-7,19 (4H, м), 7,50-7,48 (1H, м), 8,42-8,39 (0,7H, м), 8,76-8,72 (0,3H, м), 11,33-11,28 (1H, м).

Пример No.	ЯМР данные
10.18	0,84-0,87 (6H, м), 1,48-1,78 (1H, м), 1,82-2,03 (1H, м), 2,57-2,58 (1H, м), 2,73 (1H, с), 2,84-2,94 (1H, м), 3,82-3,86 (2H, м), 4,36-4,40 (4H, м), 6,98-7,09 (3H, м), 7,19 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,33-7,36 (3H, м), 7,49 (2H, м), 8,17 (1H, с), 8,34 (1H, т, J=5,8 Гц), 10,90 (1H, с), 11,32 (1H, с)
10.19	1,17-1,31 (2H, м), 1,33-1,51 (4H, м), 2,06 (1H, т, J=6,5 Гц), 2,21-2,24 (4H, м), 2,30 (2H, уш. с), 3,51 (2H, т, J=4,5 Гц), 3,55 (2H, т, J=4,5 Гц), 3,82 (1H, т, J=7,5 Гц), 4,04-4,10 (1H, м), 4,18-4,26 (1H, м), 4,37-4,45 (2H, м), 4,64 (1H, дд, J=9,2, 5,6 Гц), 4,93 (1H, дд, J=9,1, 5,2 Гц), 7,11 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,35-7,39 (2H, м), 7,49 (1H, app.t, J=2,7 Гц), 8,24 (1H, с), 8,52 (1H, т, J=5,8 Гц), 8,74 (1H, т, J=5,8 Гц), 11,33 (1H, д, J=5,5 Гц)
10.20	0,87-0,92 (6H, м), 1,02-1,20 (2H, м), 1,23-1,45 (4H, м), 2,15-2,24 (4H, м), 3,31 (2H, уш. с), 2,55-2,65 (1H, м), 2,94 (1H, дд, J=7,5, 4,3 Гц), 3,55 (4H, т, J=4,5 Гц), 3,84 (1H, т, J=7,7 Гц), 4,09 (1H, дд, J=14,8, 8,7 Гц), 4,20 (1H, дд, J=14,8, 8,4 Гц), 4,36-4,46 (2H, м), 4,71 (1H, дд, J=9,0, 5,5 Гц), 4,88 (1H, дд, J=8,9, 5,2 Гц), 7,10 (1H, т, J=9,7 Гц), 7,34-7,39 (2H, м), 7,49-7,51 (1H, м), 8,17 (1H, с), 8,46 (1H, т, J=5,7 Гц), 8,81 (1H, т, J=5,7 Гц), 11,32 (1H, д, J=7,1 Гц)

Пример No.	ЯМР данные
12.01	1,08-0,92 (2H, м), 1,29 -1,16 (3H, м), 1,39-1,32 (3H, м), 1,48-1,43 (3H, м), 1,73 (2H, br c), 2,06 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,23 (4H, br c), 2,83 (1H, дд, J=13,8, 10,0 Гц), 3,11 -3,03 (2H, м), 4,42 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,47 -4,37 (2H, м), 4,58 (1H, br c), 6,71 (2H, br c), 6,82 (1H, д, J=6,8 Гц), 7,09 -7,05 (1H, м), 7,32 -7,25 (2H, м), 7,46 (1H, уш c), 7,76 (1H, д, J=5,7 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,15 (1H, уш c), 8,58 (1H, т, J=5,9 Гц).
12.02	0,95-0,90 (6H, м), 1,50-1,24 (16H, м), 2,29-2,12 (7H, м), 2,63-2,55 (1H, м), 3,07-3,02 (1H, м), 4,45-4,37 (3H, м), 6,73-6,70 (2H, м), 6,83 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,33 (1H, дд, J=1,6, 8,7 Гц), 7,51 (1H, c), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,15-8,11 (2H, м), 8,51 (1H, т, J=5,9 Гц).
17.01	1,27-1,41 (9H, м), 1,68-1,88 (5H, м), 2,04-2,26 (2H, м), 2,55-2,73 (2H, м), 3,37-3,65 (2H, м), 3,96-4,22 (1H, м), 4,33-4,46 (2H, м), 6,88-6,94 (2H, м), 7,11-7,30 (7H, м), 7,37-7,39 (1H, м), 7,56-7,59 (1H, м), 7,73 (1H, д, J=6,0 Гц), 8,09-8,21 (2H, м).
17.02	1,84-1,91 (3H, м), 2,00-2,11 (3H, м), 2,66-2,79 (2H, м), 3,57-3,77 (2H, м), 4,06-4,14 (1H, м), 4,28-4,31 (1H, м), 4,37-4,51 (2H, м), 7,07-7,37 (7H, м), 7,63-7,69 (2H, м), 7,78 (1H, c), 8,50-8,59 (3H, м), 8,91 (1H, т, J=6,0 Гц), 9,23 (2H, c), 13,32 (1H, c).

Пример No.	ЯМР данные
17.03	1,27-1,29 (2H, м), 1,46-1,51 (1H, м), 1,59-1,62 (2H, м), 1,98-2,01 (2H, м), 2,27-2,38 (1H, м), 2,68-2,75 (2H, м), 3,09-3,13 (1H, м), 3,59-3,65 (2H, м), 4,47-4,48 (2H, м), 5,06-5,08 (1H, м), 7,03-7,35 (6H, м), 7,62-7,75 (3H, м), 8,48-8,57 (3H, м), 8,86 (1H, т, J=6,0 Гц), 9,11 (2H, с), 13,33 (1H, с)
17.04	1,35-1,41 (1H, м), 1,64-1,74 (2H, м), 1,95-2,00 (3H, м), 2,60-2,77 (3H, м), 2,94-3,26 (1H, м), 3,59-3,89 (2H, м), 4,28-4,63 (4H, м), 7,16-7,35 (5H, м), 7,63-7,77 (3H, м), 8,38 (2H, с), 8,58 (1H, дд, J=2,1, 8,6 Гц), 8,73-8,93 (1H, м), 9,15 (2H, с), 13,41 (1H, с)
17.05	1,70-1,65 (1H, м), 1,90-1,84 (1H, м), 2,26-2,18 (1H, м), 2,74-2,58 (3H, м), 3,27-3,23 (1H, м), 4,09-3,94 (2H, м), 4,50-4,48 (2H, м), 4,83-4,77 (1H, м), 6,28-6,22 (2H, м), 6,89-6,87 (1H, м), 7,29-7,14 (5H, м), 7,42-7,36 (1H, м), 7,60-7,55 (1H, м), 7,80 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,13-8,07 (1H, м), 8,37-8,33 (1H, м).
17.06	1,85-1,39 (7H, м), 2,20-1,87 (3H, м), 2,71-2,55 (3H, м), 3,51-3,12 (3H, м), 4,43-3,95 (2H, м), 4,57-4,17 (2H, м), 6,75-6,66 (2H, м), 6,99-6,86 (1H, м), 7,41-7,05 (6H, м), 7,55-7,50 (1H, м), 7,79-7,75 (1H, м), 8,17-8,08 (1H, м), 8,53-8,38 (1H, м).

Пример No.	ЯМР данные
17.07	(CDCl ₃): 2,15-1,73 (6H, м), 2,70-2,54 (2H, м), 2,92 (1H, кв, J=7,7 Гц), 3,24 (1H, дд, J=4,2, 8,7 Гц), 4,46-4,33 (2H, м), 4,56 (1H, дд, J=6,3, 14,9 Гц), 5,06-5,00 (2H, м), 6,20-6,16 (1H, м), 6,95 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,21-7,14 (3H, м), 7,33-7,27 (3H, м), 7,49 (1H, с), 7,67-7,61 (2H, м), 7,93-7,90 (1H, м).
17.08	1,86-1,70 (2H, м), 2,20-2,09 (1H, м), 2,24 (3H, с), 2,48-2,40 (1H, м), 2,75-2,57 (2H, м), 3,12-2,95 (2H, м), 4,07-3,83 (1H, м), 4,16 (1H, дд, J=8,8, 14,9 Гц), 5,02-4,39 (3H, м), 6,87-6,76 (3H, м), 7,33-6,96 (5H, м), 7,41-7,34 (1H, м), 7,58-7,55 (1H, м), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,22-8,14 (3H, м), 8,90-8,66 (1H, м).
17.09	0,98-0,89 (6H, м), 1,83-1,63 (2H, м), 2,23-2,10 (1H, м), 2,78-2,60 (3H, м), 3,20-3,00 (1H, м), 4,19-3,90 (2H, м), 4,56-4,38 (3H, м), 4,74 (1H, дд, J=5,4, 8,9 Гц), 6,87-6,78 (3H, м), 7,38-6,96 (6H, м), 7,59-7,54 (1H, м), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,16-8,10 (1H, м), 8,29 (2H, с), 8,96-8,58 (1H, м).

Пример No.	ЯМР данные
17.10	0,97-0,83 (6H, м), 1,18-1,03 (2H, м), 1,23 (1H, с), 1,51-1,30 (12H, м), 1,99 (1H, с), 2,34-2,12 (6H, м), 2,91 (0,3H, т, J=3,9 Гц), 3,15-3,08 (0,7H, м), 3,87-3,81 (1H, м), 4,25-4,08 (1H, м), 4,54-4,36 (2H, м), 4,73 (0,7H, дд, J=6,0, 9,6 Гц), 4,93-4,88 (0,3H, м), 6,74-6,69 (2H, м), 6,85-6,81 (1H, м), 7,37-7,31 (1H, м), 7,57-7,50 (1H, м), 7,79-7,75 (1H, м), 8,17-8,09 (1H, м), 8,63 (0,7H, т, J=5,9 Гц), 8,91 (0,3H, т, J=5,9 Гц).
17.11	0,96-0,83 (6H, м), 1,51-1,34 (10H, м), 2,26-1,95 (8H, м), 2,68-2,56 (3H, м), 3,91-3,78 (0,6H, м), 4,25-4,10 (1,4H, м), 4,55-4,36 (2,3H, м), 4,76-4,74 (0,7H, м), 6,71 (2H, д, J=6,8 Гц), 6,85-6,81 (1H, м), 7,34 (1H, т, J=9,0 Гц), 7,57-7,50 (1H, м), 7,79-7,75 (1H, м), 8,15-8,09 (1H, м), 8,64-8,56 (0,7H, м), 8,92-8,86 (0,3H, м).
18.101	0,44 (3H, д, J=6,9 Гц), 0,66 (3H, д, J=5,4 Гц), 1,11-1,15 (1H, м), 1,51-1,57 (1H, м), 3,17-3,37 (1H, м), 3,45-3,47 (1H, м), 3,70-3,74 (1H, м), 3,82-3,907 (1H, м), 4,53 (2H, д, J=6,1 Гц), 4,66-4,71 (1H, м), 7,18 (1H, д, J=7,1 Гц), 7,37-7,40 (1H, м), 7,49-7,60 (5H, м), 7,68-7,71 (2H, м), 7,80 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,93 (1H, д, J=7,4 Гц), 8,24 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,39 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,58 (1H, д, J=8,7 Гц), 9,14 (1H, т, J=6,0z Гц), 9,22 (1H, д, J=8,1 Гц), 13,38 (1H, уш с).

Пример No.	ЯМР данные
18.102	1,80-1,96 (2H, м), 2,54-2,69 (2H, м), 3,80-3,86 (2H, м), 3,89-3,99 (1H, м), 4,27-4,38 (2H, м), 4,41-4,47 (2H, м), 6,82 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,84 (2H, с), 7,15-7,18 (3H, м), 7,21-7,29 (2H, м), 7,31-7,38 (6H, м), 7,52 (1H, с), 7,63 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,74 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,41 (1H, т, J=5,8 Гц), 8,46 (1H, т, J=6,0 Гц).
18.103	0,88 (3H, д, J=7,0 Гц), 0,92 (3H, д, J=7,3 Гц), 1,16-1,24 (2H, м), 1,49-1,56 (2H, м), 2,02 (1H, уш. с), 2,77 (6H, с), 3,91-3,96 (1H, м), 4,52 (2H, д, J=4,8 Гц), 7,16 (1H, д, J=6,9 Гц), 7,64-7,68 (1H, м), 7,79 (1H, с), 8,48 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,70-8,80 (1H, м), 8,94 (2H, уш. с), 9,46 (1H, уш. с), 13,02 (1H, уш. с).
18.104	2,02-2,09 (1H, м), 2,14-2,19 (1H, м), 2,54-2,59 (1H, м), 2,82 (6H, с), 3,85 (2H, кв, J=3,2 Гц), 3,99 (2H, т, J=5,3 Гц), 4,52 (2H, д, J=5,9 Гц), 7,17-7,21 (3H, м), 7,26 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,66-7,69 (2H, м), 7,81 (1H, с), 8,49 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,81 (1H, т, J=5,8 Гц), 9,03 (2H, уш. с), 9,13 (1H, с), 9,97 (1H, уш. с), 13,19 (1H, уш. с).
18.105	1,33 (6H, с), 4,40 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,77 (2H, с), 6,88 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,42 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,60 (1H, с), 7,79-7,68 (2H, м), 7,82 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,99-7,96 (1H, м), 8,13-8,07 (2H, м), 8,16 (3H, дд, J=4,4, 8,2 Гц), 8,31 (1H, с), 8,34 (1H, дд, J=5,9, 5,9 Гц), 8,52 (1H, с).

Пример No.	ЯМР данные
18.106	3,23 (4H, т, J=4,9 Гц), 3,77-3,72 (4H, м), 3,95-3,91 (2H, м), 4,46-4,43 (2H, м), 6,78-6,74 (2H, м), 6,85 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,02-6,97 (2H, м), 7,37 (1H, дд, J=1,7, 8,6 Гц), 7,54 (1H, с), 7,84-7,77 (3H, м), 8,20-8,12 (2H, м), 8,61-8,47 (2H, м).
18.107	4,13-4,10 (2H, м), 4,49-4,46 (2H, м), 6,73 (2H, с), 6,87 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,41-7,37 (1H, м), 7,57-7,56 (1H, м), 7,80-7,73 (2H, м), 7,93-7,88 (1H, м), 8,22-8,10 (4H, м), 8,68-8,59 (2H, м), 9,18 (1H, т, J=5,9 Гц).
18.108	4,00 (2H, д, J=5,9 Гц), 4,46 (2H, д, J=6,0 Гц), 6,72 (2H, с), 6,86 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,40-7,36 (1H, м), 7,56 (1H, с), 7,81-7,78 (3H, м), 7,98-7,94 (2H, м), 8,16-8,06 (3H, м), 8,59 (1H, т, J=6,0 Гц), 8,70-8,68 (2H, м), 8,98 (1H, т, J=5,9 Гц).
24.01	3,39-3,44 (2H, м), 4,20 (1H, уш. с), 4,47 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,14 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,37-7,44 (2H, м), 7,54 (1H, дд, J=8,7, 1,5 Гц), 7,59 (1H, с), 7,69 (1H, д, J=6,9 Гц), 7,71 (1H, с), 8,00-8,05 (2H, м), 8,53 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,60 (3H, с), 9,18 (2H, с), 9,38 (1H, т, J=5,9 Гц), 13,39 (1H, с).
24.02	3,14-3,19 (2H, м), 4,21 (1H, с), 4,48 (2H, д, J=4,7 Гц), 7,10-7,14 (4H, м), 7,17 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,33-7,37 (1H, м), 7,51-7,54 (1H, м), 7,70 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,77 (1H, с), 8,57 (1H, с), 9,28 (2H, уш. с), 9,50 (1H, т, J=5,9 Гц), 13,54 (1H, уш. с).

Пример No.	ЯМР данные
24.03	2,55 (2H, д, J=6,2 Гц), 2,78-2,84 (1H, м), 3,01-3,06 (1H, м), 3,70-3,72 (1H, м), 4,41-4,52 (2H, м), 7,18 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,21-7,37 (5H, м), 7,63 (1H, дд, J=8,6, 1,4 Гц), 7,69 (1H, д, J=7,1 Гц), 7,77 (1H, с), 8,13 (3H, с), 8,55 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,90 (1H, т, J=5,9 Гц), 9,06 (2H, с), 13,29 (1H, с).
27.01	1,15-1,25 (7H, м), 1,76-1,82 (1H, м), 1,89-1,99 (2H, м), 2,05-2,09 (2H, м), 2,12-2,19 (1H, м), 2,65-2,73 (2H, м), 3,08-3,17 (1H, м), 3,47-3,51 (1H, м), 3,62-3,68 (2H, м), 4,28 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,34 (1H, дд, J=3,8, 8,6 Гц), 4,40 (2H, д, J=5,8 Гц), 7,20-7,24 (3H, м), 7,30-7,34 (2H, м), 7,67 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,79 (1H, д, J=1,6 Гц), 8,23 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,54 (1H, т, J=5,8 Гц), 11,92 (1H, с)
27.03	0,79 (3H, д, J=6,2 Гц), 0,84 (3H, д, J=6,0 Гц), 0,92-1,00 (1H, м), 1,00-1,11 (1H, м), 1,21-1,30 (4H, м), 1,32-1,39 (2H, м), 1,41-1,49 (4H, м), 1,62 (1H, уш с), 2,05 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,25 (4H, уш. с), 2,31-2,38 (1H, м), 2,83 (1H, дд, J=10,0, 13,7 Гц), 2,98 (2H, дт, J=5,2, 13,1 Гц), 4,37 (2H, д, J=5,7 Гц), 4,60 (1H, ддд, J=9,2, 9,2, 4,8 Гц), 7,02-7,07 (2H, м), 7,21-7,30 (2H, м), 7,32-7,38 (2H, м), 7,49 (1H, с), 8,13 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,41 (1H, т, J=5,8 Гц), 11,32 (1H, с)

Пример No.	ЯМР данные
27.04	0,84-0,75 (9H, м), 1,28-1,21 (6H, м), 1,47-1,31 (6H, м), 2,08-2,00 (2H, м), 2,28-2,16 (2H, м), 2,37-2,29 (1H, м), 2,87-2,78 (1H, м), 3,02-2,92 (2H, м), 4,48-4,34 (2H, м), 4,63-4,54 (1H, м), 7,04-7,02 (1H, м), 7,29-7,20 (2H, м), 7,67-7,65 (1H, м), 7,79-7,77 (1H, м), 8,21-8,11 (2H, м), 8,48 (1H, т, J=5,7 Гц), 11,95 (1H, с).
27.05	0,82 (2H, кв, J=10,2 Гц), 1,10-0,94 (6H, м), 1,49-1,21 (14H, м), 1,76-1,71 (1H, м), 2,07-1,97 (3H, м), 2,21-2,17 (4H, м), 2,83 (1H, дд, J=10,0, 13,8 Гц), 3,03-2,93 (2H, м), 4,47-4,35 (2H, м), 4,63-4,55 (1H, м), 7,04-7,01 (1H, м), 7,30-7,20 (2H, м), 7,66 (1H, с), 7,80-7,78 (1H, м), 8,11-8,07 (1H, м), 8,21 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,53-8,47 (1H, м), 11,96-11,93 (1H, м).
27.06	1,28-0,97 (6H, м), 1,40-1,28 (3H, м), 1,49-1,41 (4H, м), 2,06 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,23-2,19 (4H, м), 2,80 (1H, дд, J=9,7, 13,6 Гц), 3,11-2,96 (2H, м), 3,42-3,34 (1H, м), 4,54-4,38 (3H, м), 7,02-6,98 (1H, м), 7,28-7,19 (2H, м), 7,66 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,21-8,19 (2H, м), 8,56-8,50 (1H, м), 11,96 (1H, с).

Пример No.	ЯМР данные
27.07	0,88-0,77 (2H, м), 1,11-1,07 (1H, м), 1,22 (6H, дд, J=6,4, 18,3 Гц), 1,41-1,35 (1H, м), 1,83-1,51 (9H, м), 2,86-2,75 (4H, м), 3,07 (2H, дд, J=3,9, 13,6 Гц), 3,85-3,78 (1H, м), 4,47 (2H, д, J=6,4 Гц), 4,64-4,57 (1H, м), 6,97-6,94 (2H, м), 7,18-7,11 (1H, м), 7,44-7,37 (3H, м), 8,77-8,72 (1H, м), 8,89 (1H, т, J=5,8 Гц), 9,16 (2H, д, J=8,3 Гц), 10,15 (1H, с).
27.08	0,94-0,82 (6H, м), 1,48-1,38 (1H, м), 1,77-1,56 (3H, м), 2,19-2,02 (1H, м), 2,44-2,24 (1H, м), 2,64-2,54 (1,3H, м), 2,75-2,67 (0,7H, м), 2,95 (0,3H, д, J=1,3 Гц), 3,06 (0,7H, с), 3,93-3,79 (1,3H, м), 4,06-3,98 (0,7H, м), 4,51-4,36 (2H, м), 4,67 (0,7H, дд, J=5,4, 9,0 Гц), 4,87 (0,3H, дд, J=5,4, 9,0 Гц), 6,98 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,30-7,08 (4H, м), 7,66 (1H, с), 7,82 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,27-8,22 (1H, м), 8,55-8,49 (0,7H, м), 8,86 (0,3H, т, J=5,7 Гц), 11,96-11,89 (1H, м).
32.01	2,04-2,21 (1H, м), 2,68 (3H, с), 3,07 (1H, т, J=7,4 Гц), 3,16 (1H, т, J=7,4 Гц), 3,53-3,60 (2H, м), 3,68 (2H, д, J=7,5 Гц), 3,78-3,83 (1H, м), 4,38 (1H, д, J=5,0 Гц), 4,47 (1H, д, J=5,7 Гц), 6,79 (1H, д, J=5,0 Гц), 6,90 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,29-7,40 (1H, м), 7,44-7,55 (2H, м), 7,75 (1H, дд, J=17,2, 5,8 Гц), 7,82 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,95 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,10-8,19 (2H, м), 8,33 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,54-8,70 (1H, уш м)

Пример No.	ЯМР данные
32.02	0,93 (3H, д, J=6,3 Гц), 0,99 (3H, д, J=6,2 Гц), 1,05-1,17 (1H, м), 1,21-1,66 (4H, м), 1,75-2,33 (5H, м), 2,87-3,20 (3H, м), 3,43-3,49 (1H, м), 3,55 (2H, с), 4,32-4,47 (3H, м), 6,69 (2H, с), 6,83-6,85 (1H, м), 7,32 (1H, дд, J=8,5, 1,5 Гц), 7,56 (1H, с), 7,75 (1H, д, J=5,7 Гц), 8,09 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,35 (1H, т, J=5,9 Гц).
32.03	0,89 (1H, д, J=6,6 Гц), 1,04 (3H, д, J=6,2 Гц), 1,06-1,76 (14H, м), 3,32-3,40 (1H, м), 3,88-4,32 (6H, м), 4,45-4,64 (2H, м), 7,15-7,21 (1H, м), 7,60-7,72 (3H, м), 8,48-8,52 (1H, м), 8,70-8,93 (2H, м), 9,19 (2H, с), 13,53 (1H, с).
32.04	0,90 (3H, д, J=6,5 Гц), 1,0-1,11 (1H, м), 1,16 (3H, т, J=6,3 Гц), 1,27-1,31 (1H, м), 1,45-1,55 (3H, м), 1,61-1,79 (3H, м), 3,07-3,17 (1H, м), 3,67-3,74 (1H, м), 4,28 (1H, д, J=17,6 Гц), 4,45-4,50 (1H, м), 4,57-4,63 (1H, м), 5,50 (1H, д, J=9,5 Гц), 7,13-7,16 (2H, м), 7,25-7,29 (1H, м), 7,35 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,69 (2H, д, J=6,9 Гц), 7,83 (1H, с), 8,04 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,48 (1H, д, J=8,6 Гц), 9,07 (3H, уш. с), 9,31 (1H, д, J=5,6 Гц).

Пример No.	ЯМР данные
32.06	1,09 (3H, д, J=6,1 Гц), 1,05 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,20-1,24 (1H, м), 1,52-1,76 (4H, м), 1,96-2,03 (1H, м), 2,07-2,25 (1H, м), 3,07-3,20 (1H, м), 3,36-3,89 (5H, м), 3,91-3,95 (2H, м), 4,50 (2H, д, J=5,9 Гц), 7,21 (1H, дд, J=2,5, 7,0 Гц), 7,64-7,70 (2H, м), 7,77 (1H, с), 8,51 (1H, дд, J=2,5, 8,6 Гц), 8,79-8,89 (2H, м), 9,14 (2H, с), 13,42 (1H, с).
32.07	1,08 (3H, д, J=5,8 Гц), 1,10 (3H, д, J=6,2 Гц), 1,20-1,23 (1H, м), 1,52-1,77 (4H, м), 1,91-2,05 (1H, м), 2,07-2,24 (1H, м), 3,09-3,20 (1H, м), 3,37-3,76 (5H, м), 3,91-3,94 (2H, м), 4,50 (2H, дд, J=5,6, 9,2 Гц), 7,21 (1H, дд, J=2,9, 7,0 Гц), 7,65-7,69 (2H, м), 7,77 (1H, с), 8,50 (1H, дд, J=2,2, 8,6 Гц), 8,78-8,86 (2H, м), 9,04 (2H, с), 13,20 (1H, с).
32.08	1,07 (3H, д, J=2,9 Гц), 1,10 (3H, д, J=2,9 Гц), 1,16-1,21 (1H, м), 1,43-1,69 (4H, м), 1,78-1,82 (1H, м), 1,98-2,00 (1H, м), 2,91 (1H, т, J=12,5 Гц), 3,08 (1H, т, J=11,5 Гц), 3,25-3,30 (1H, м), 3,46-4,04 (5H, м), 4,07-4,18 (1H, м), 4,37-4,49 (3H, м), 7,19 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,63-7,69 (2H, м), 7,75 (1H, с), 8,49 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,68-8,73 (1H, м), 8,83 (1H, с), 9,06 (2H, с), 13,32 (1H, с).

Пример No.	ЯМР данные
32.09	1,10 (6H, д, J=6,7 Гц), 1,2-1,30 (1H, м), 1,50-1,60 (6H, м), 1,65-1,70 (2H, м), 2,65-2,71 (2H, м), 2,89-3,04 (3H, м), 3,51-3,61 (1H, м), 4,29-4,35 (1H, м), 4,43-4,47 (1H, м), 5,00-5,05 (1H, м), 6,77 (1H, д, J=5,9 Гц), 6,82 (1H, с), 7,20-7,24 (5H, м), 7,38 (1H, с), 7,74 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,08 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,51 (1H, уш. с).
32.12	(CDCl₃): 1,10 (6H, дд, J=6,3, 9,6 Гц), 1,43-1,19 (4H, м), 1,67-1,62 (2H, м), 2,72-2,66 (2H, м), 3,36-3,28 (3H, м), 4,20-4,15 (2H, м), 4,41 (1H, т, J=8,8 Гц), 4,65-4,56 (3H, м), 5,11 (2H, с), 5,87 (1H, т, J=5,6 Гц), 7,02-6,99 (1H, м), 7,40 (1H, дд, J=1,8, 8,5 Гц), 7,55 (1H, д, J=20,8 Гц), 7,80-7,76 (1H, м), 7,97-7,94 (1H, м).
32.13	1,17-0,73 (15H, м), 1,67-1,17 (7H, м), 3,02-2,88 (2H, м), 3,80-3,11 (4H, м), 4,6-4,2 (3H, м), 6,17 (2H, с), 6,93-6,83 (1H, м), 7,45-7,33 (1H, м), 7,63-7,51 (1H, м), 7,82-7,72 (1H, м), 8,21-7,88 (2H, м)

Пример No.	ЯМР данные
32.14	1,01-0,94 (6H, м), 1,17-1,04 (2H, м), 1,36-1,24 (1H, м), 1,53-1,37 (3H, м), 1,72-1,53 (2H, м), 1,92-1,73 (2H, м), 2,62-2,54 (1H, м), 2,81-2,65 (1H, м), 3,02-2,85 (2H, м), 3,18-3,08 (1H, м), 3,33-3,28 (2H, м), 3,62-3,36 (1H, м), 4,47-4,31 (3H, м), 6,72 (2H, д, J=3,4 Гц), 6,85 (1H, дд, J=3,0, 5,6 Гц), 7,36-7,31 (1H, м), 7,50 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,78 (1H, дд, J=1,0, 5,8 Гц), 8,16-8,12 (1H, м), 8,59-8,50 (1H, м).
39.01	0,92 (6H, уш. с), 1,04-1,17 (4H, м), 1,20-1,24 (2H, м), 1,55-1,58 (2H, м), 1,74-1,77 (2H, м), 2,34-2,46 (2H, м), 2,94 (1H, уш. с), 3,35-3,38 (2H, м), 4,39 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,83 (1H, с), 6,86 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,35 (1H, дд, J=1,6, 8,6 Гц), 7,51 (1H, с), 7,75 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,84 (1H, уш. с), 8,14 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,50 (1H, т, J=5,8 Гц).
39.02	0,96 (6H, т, J=7,3 Гц), 1,15-1,18 (2H, м), 1,26 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,29-1,35 (1H, м), 1,50-1,62 (3H, м), 3,00 (2H, с), 3,30-3,41 (2H, м), 4,39-4,46 (3H, м), 6,74 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,31 (1H, дд, J=8,6, 1,4 Гц), 7,49 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,7 Гц), 8,02 (1H, с), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,64 (1H, т, J=5,7 Гц).

Пример No.	ЯМР данные
39.03	1,13 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,27 (3H, д, J=6,3 Гц), 1,35-1,42 (2H, м), 1,52-1,67 (2H, м), 1,74-1,81 (2H, м), 3,89-3,98 (4H, м), 4,08 (1H, уш. с), 4,52 (2H, д, J=5,8 Гц), 7,17 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,64-7,68 (2H, м), 7,77 (1H, с), 7,98 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,49 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,75 (1H, т, J=6,3 Гц), 8,91 (1H, д, J=5,6 Гц), 9,05 (1H, уш. с), 13,09 (1H, уш с).
39.04	0,85 (2H, д, J=6,4 Гц), 1,00-1,04 (3H, м), 1,11 (1H, д, J=6,1 Гц), 1,21-1,66 (6H, м), 2,68-2,73 (1H, м), 2,84-2,87 (1H, м), 3,17-3,34 (3H, м), 3,75-3,88 (1H, м), 4,47 (2H, с), 4,48 (2H, с), 7,18-7,38 (7H, м), 7,67 (2H, д, J=6,3 Гц), 7,78 (1H, с), 8,50 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,59 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,70-8,86 (2H, м), 9,11 (2H, с), 13,34 (1H, с).
39.05	0,98 (3H, д, J=6,3 Гц), 1,10 (3H, д, J=6,2 Гц), 1,19-1,21 (1H, м), 1,25-1,32 (3H, м), 1,45-1,61 (2H, м), 1,57-1,60 (2H, м), 2,06-2,18 (1H, м), 2,33-2,49 (2H, м), 2,95-2,98 (1H, м), 3,03 (1H, д, J=7,2 Гц), 3,94-3,99 (1H, м), 4,41-4,54 (6H, м), 6,70 (1H, с), 6,73 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,24-7,26 (6H, м), 7,27-7,35 (1H, м), 7,50 (1H, с), 7,74 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,10-8,14 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,54 (1H, т, J=5,8 Гц).

Пример No.	ЯМР данные
39.06	1,11-1,19 (6H, м), 1,24-1,29 (4H, м), 1,64-1,78 (4H, м), 2,33 (3H, д, J=1,7 Гц), 2,54 (3H, д, J=1,7 Гц), 4,19-4,34 (2H, м), 4,52 (2H, д, J=5,2 Гц), 6,95 (1H, с), 7,08 (1H, с), 7,20 (1H, с), 6,67-7,72 (2H, м), 7,77(1H, с), 8,44-8,52 (1H, м), 8,59-8,65 (1H, м), 8,90 (1H, с).
39.07	0,95-0,98 (6H, м), 1,19-1,44 (5H, м), 1,61-1,78 (1H, м), 2,33-2,47 (2H, м), 2,67-2,93 (2H, м), 3,96-4,29 (2H, м), 4,47 (2H, д, J=5,9 Гц), 6,03 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,16-7,28 (7H, м), 7,64-7,66 (2H, м), 7,76 (1H, с), 8,48 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,57 (1H, т, J=5,8 Гц), 8,96 (2H, с), 12,98 (1H, с).
39.08	1,09 (4H, д, J=6,6 Гц), 1,22 (2H, д, J=6,3 Гц), 1,26-1,42 (2H, м), 1,45 (3H, с), 1,47 (3H, с), 1,50-1,79 (5H, м), 3,81-3,86 (2H, м), 4,00-4,01 (1H, д, J=2,5 Гц), 4,46 (2H, д, J=5,9 Гц), 7,14-7,18 (1H, м), 7,61-7,68 (2H, м), 7,75 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,44-8,52 (2H, м), 8,67-8,87 (2H, м), 9,03 (2H, с), 13,16 (1H, с).
39.09	1,03-0,94 (9H, м), 1,40-1,19 (6H, м), 1,50 (2H, д, J=11,4 Гц), 1,63 (1H, д, J=12,4 Гц), 3,18 (2H, с), 4,48 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,74 (2H, с), 6,86 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,38 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,56 (1H, с), 7,81 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,96 (1H, дд, J=5,9, 5,9 Гц), 8,16 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,26 (1H, с).

Пример No.	ЯМР данные
39.10	1,01-0,98 (6H, м), 1,33-1,11 (3H, м), 1,49 (2H, дд, J=1,6, 11,0 Гц), 1,64-1,56 (1H, м), 1,96-1,78 (2H, м), 2,23-2,13 (2H, м), 2,65-2,55 (4H, м), 3,12-3,10 (2H, м), 4,43 (2H, д, J=5,9 Гц), 6,70 (2H, с), 6,82-6,80 (1H, м), 7,32 (1H, дд, J=1,6, 8,7 Гц), 7,49 (1H, с), 7,78-7,76 (1H, м), 7,99 (1H, т, J=6,0 Гц), 8,12-8,09 (1H, м), 8,19 (1H, с).
39.11	1,01 (6H, д, J=6,3 Гц), 1,33-1,10 (3H, м), 1,53-1,49 (2H, м), 1,60 (1H, дд, J=2,9, 9,2 Гц), 2,10-1,97 (4H, м), 2,65-2,56 (2H, м), 3,16 (2H, с), 3,58-3,45 (2H, м), 3,78-3,71 (2H, м), 4,43 (2H, д, J=5,9 Гц), 6,70 (2H, с), 6,82 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,33 (1H, дд, J=1,6, 8,6 Гц), 7,51 (1H, с), 7,81-7,76 (2H, м), 8,12-8,01 (2H, м).
43.01	2,07-1,85 (3H, м), 2,47-2,19 (2H, м), 3,62-3,48 (2H, м), 4,01-3,87 (1H, м), 4,63-4,44 (3H, м), 6,78 (2H, с), 6,85 (1H, т, J=5,2 Гц), 7,37-7,34 (6H, м), 7,55 (1H, д, J=12,0 Гц), 7,80-7,77 (1H, м), 8,19-8,14 (1H, м), 8,89-8,59 (1H, м).
43.02	0,85-0,81 (1H, м), 1,05-0,92 (6H, м), 1,44-1,18 (4H, м), 1,65-1,50 (3H, м), 2,37-2,18 (2H, м), 3,18 (2H, дд, J=10,7, 17,1 Гц), 3,70-3,45 (1H, м), 4,12-4,06 (1H, м), 4,59-4,38 (4H, м), 6,80 (2H, с), 6,86 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,38-7,21 (6H, м), 7,57 (1H, д, J=11,8 Гц), 7,77 (1H, т, J=5,8 Гц), 8,23-8,10 (3H, м), 8,87-8,49 (1H, м).

Пример No.	ЯМР данные
43.03	1,95-1,56 (2H, м), 2,45-2,19 (3H, м), 2,77-2,62 (2H, м), 3,27 (1H, т, J=9,7 Гц), 3,59-3,46 (1H, м), 3,68 (1H, дд, J=4,4, 8,0 Гц), 4,03-3,80 (1H, м), 4,91-4,37 (4H, м), 6,87-6,75 (3H, м), 7,39-6,97 (11H, м), 7,58-7,54 (1H, м), 7,79-7,75 (1H, м), 8,16-8,12 (1H, м), 8,90-8,59 (1H, м).
43.04	1,52-1,24 (6H, м), 2,36-2,11 (2H, м), 3,83-3,58 (2H, м), 4,61-4,35 (4H, м), 5,26-5,25 (1H, м), 6,73 (2H, с), 6,88-6,82 (1H, м), 7,40-7,19 (6H, м), 7,61-7,58 (1H, м), 7,79-7,76 (1H, м), 8,16-8,12 (1H, м), 8,44-8,39 (1H, м).
43.05	1,04-0,86 (2H, м), 1,61-1,40 (3H, м), 1,88-1,81 (1H, м), 2,29-2,11 (2H, м), 2,46-2,33 (5H, м), 2,97-2,86 (3H, м), 3,26 (1H, дд, J=3,6, 10,4 Гц), 3,61-3,59 (1H, м), 4,59-4,38 (2H, м), 6,73 (2H, с), 6,85 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,33-7,29 (5H, м), 7,41-7,35 (1H, м), 7,54-7,52 (1H, м), 7,79 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,18-8,14 (1H, м), 8,34 (1H, т, J=6,1 Гц).
43.06	1,83-1,56 (3H, м), 2,10-1,98 (1H, м), 2,37-2,20 (2H, м), 2,73-2,63 (1H, м), 3,07-2,96 (1H, м), 3,52-3,41 (1H, м), 3,84-3,63 (2H, м), 4,07-3,95 (1H, м), 4,51-4,43 (2H, м), 4,64-4,56 (1H, м), 6,72 (2H, д, J=7,3 Гц), 6,89-6,82 (1H, м), 7,37-7,34 (7H, м), 7,54 (1H, д, J=13,1 Гц), 7,80-7,77 (1H, м), 8,17-8,11 (1H, м), 8,91-8,53 (1H, м).

Пример No.	ЯМР данные
43.07	1,25 (6H, д, J=14,9 Гц), 2,34-2,12 (6H, м), 3,92-3,80 (1H, м), 4,48-4,42 (3H, м), 4,66-4,60 (1H, м), 6,77-6,73 (2H, м), 6,85 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,28-7,23 (1H, м), 7,40-7,32 (5H, м), 7,60 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,16-8,12 (1H, м), 8,30 (3H, с), 8,47-8,45 (1H, м).
44.01	0,84-0,93 (10H, м), 1,50-1,60 (2H, м), 2,87-2,94 (2H, м), 3,04-3,08 (2H, м), 4,43 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,62 (1H, уш. с), 6,84 (1H, д, J=5,9 Гц), 6,94 (1H, уш. с), 7,06 (1H, уш. с), 7,26-7,3 (4H, м), 7,49 (1H, с), 7,69 (1H, д, J=7,0 Hz), 7,76 (1H, д, J=5,9 Hz), 8,15 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,67 (1H, уш. с).
45.01	1,33-1,30 (3H, м), 1,81-1,71 (1H, м), 2,59-2,52 (1H, м), 2,71 (1H, т, J=10,3 Гц), 3,25-3,09 (1H, м), 3,43-3,30 (1H, м), 3,88-3,81 (1H, м), 4,48-4,34 (3H, м), 6,85-6,76 (3H, м), 7,27-7,15 (5H, м), 7,37-7,32 (1H, м), 7,52 (1H, с), 7,77-7,75 (1H, м), 8,17-8,11 (1H, м), 8,20 (2H, с), 8,36-8,31 (1H, м), 8,65-8,60 (1H, м).
45.02	1,33-1,30 (3H, м), 4,20-4,03 (2H, м), 4,48-4,33 (3H, м), 4,63-4,59 (1H, м), 6,39-6,32 (1H, м), 6,77-6,73 (2H, м), 6,82-6,78 (1H, м), 7,39-7,28 (4H, м), 7,45-7,40 (2H, м), 7,49-7,45 (1H, м), 7,73 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,13 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,20 (2H, с), 8,30 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,63 (1H, т, J=6,0 Гц).

Пример No.	ЯМР данные
45.03	1,33-1,27 (3H, м), 1,80-1,71 (1H, м), 2,70-2,62 (2H, м), 3,20-3,11 (1H, м), 3,31-3,27 (2H, м), 3,81-3,74 (1H, м), 4,47-4,36 (3H, м), 6,74-6,70 (2H, м), 6,84 (1H, дд, J=5,8, 11,7 Гц), 7,36-7,15 (6H, м), 7,55-7,50 (1H, м), 7,77 (1H, т, J=6,1 Гц), 8,16-8,12 (1H, м), 8,29-8,25 (1H, м), 8,65-8,58 (1H, м).
45.04	1,34-1,31 (3H, м), 2,79-2,68 (2H, м), 2,98-2,91 (1H, м), 3,52-3,47 (1H, м), 3,98-3,88 (2H, м), 4,47-4,37 (3H, м), 6,74-6,71 (2H, м), 6,85 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,07-7,01 (1H, м), 7,13-7,10 (3H, м), 7,36-7,32 (1H, м), 7,51 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,16-8,10 (2H, м), 8,57-8,52 (1H, м).
45.05	1,35-1,31 (3H, м), 4,42-4,18 (6H, м), 4,86-4,83 (1H, м), 6,84-6,80 (3H, м), 7,33-7,19 (4H, м), 7,48-7,44 (2H, м), 7,78-7,76 (1H, м), 8,15-8,09 (1H, м), 8,45-8,41 (1H, м), 8,66-8,60 (1H, м).
54.01	0,92-0,89 (2H, м), 1,36-1,25 (2H, м), 1,69-1,58 (1H, м), 2,05-1,80 (3H, м), 2,70-2,55 (2H, м), 3,17 (1H, дд, J=5,0, 8,1 Гц), 4,46-4,42 (2H, м), 6,71-6,68 (2H, м), 6,83-6,80 (1H, м), 7,19-7,15 (3H, м), 7,36-7,24 (3H, м), 7,51-7,50 (1H, м), 7,78-7,75 (1H, м), 8,13-8,09 (1H, м), 8,26 (1H, т, J=6,2 Гц), 8,45-8,42 (1H, м).

Пример No.	ЯМР данные
54.02	1,81-1,70 (1H, м), 2,00-1,86 (3H, м), 2,20-2,09 (2H, м), 2,75-2,55 (4H, м), 3,36 (1H, дд, J=5,4, 7,7 Гц), 4,45-4,40 (2H, м), 6,75-6,71 (2H, м), 6,81-6,78 (1H, м), 7,35-7,14 (6H, м), 7,49 (1H, с), 7,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,17-8,08 (2H, м), 8,24 (2H, с) 8,63-8,63 (1H, уш. с).
54.03	1,77-1,67 (1H, м), 2,05-1,90 (6H, м), 2,75-2,56 (2H, м), 3,61-3,50 (2H, м), 3,74 (2H, д, J=11,7 Гц), 4,44-4,40 (2H, м), 6,72-6,67 (2H, м), 6,80 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,28-7,13 (6H, м), 7,34 (1H, дд, J=1,4, 8,7 Гц), 7,51 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,13-8,08 (2H, м), 8,22 (1H, т, J=5,9 Гц).
55.01	0,73 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,32-1,40 (2H, м), 1,42-1,49 (2H, м), 2,54-2,66 (2H, м), 2,68-2,82 (1H, м), 2,95-3,00 (1H, м), 4,05-4,11 (1H, м), 4,33-4,50 (2H, м), 6,81 (2H, д, J=5,6 Гц), 7,12 (1H, уш. с), 7,31 - 7,38 (2H, м), 7,48 (1H, с), 7,63 (1H, д, J =9,1 Гц), 7,75 (1H, д, J=5,8 Hz), 8,13 (1H, т, J=8,6 Гц), 8,67 (1H, т, J=5,8 Гц).
65.01	0,99-0,92 (6H, м), 1,35-1,28 (3H, м), 1,63-1,54 (1H, м), 1,82-1,71 (1H, м), 2,75-2,57 (2H, м), 2,86-2,76 (3H, м), 3,61-3,55 (1H, м), 4,49-4,31 (3H, м), 5,04-4,95 (1H, м), 6,85-6,76 (3H, м), 7,34-7,06 (6H, м), 7,55-7,45 (1H, м), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,20 (2H, с), 8,35 (1H, т, J=6,0 Гц).

Пример No.	ЯМР данные
65.02	1,38 (3H, д, J=7,2 Гц), 2,09-1,85 (2H, м), 2,77-2,61 (2H, м), 2,89-2,81 (3H, м), 4,46-4,36 (1H, м), 4,55-4,47 (2H, м), 4,95-4,64 (1H, м), 7,03-6,51 (1H, м), 7,16-7,06 (1H, м), 7,27-7,16 (3H, м), 7,36-7,28 (1H, м), 7,76-7,63 (3H, м), 8,26 (3H, с), 8,52-8,42 (1H, м), 8,72-8,52 (1H, м), 8,99-8,89 (1H, м).

Биологические способы

Определение % ингибирования для FXIIa

Ингибирующую 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 25, применяя следующую шкалу:

Категория	IC ₅₀ (нМ)
A	<30
B	30-100
C	100-279
D	280-1000
E	1000-3000
F	3000-10000

G	10000-40000
---	-------------

Таблица 25: данные для человеческого FXIIa, молекулярный вес и LCMS

данные

Номер примера	человеческий FXIIa IC50 (нМ)	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
0.01	F	477,2	478,3
0.02	C	509,3	510,4
0.03	G	464,2	465,4
0.04	G	545,2	546,5
0.05	F	526,2	527,4
0.06	G	479,2	480,4
0.07	G	492,2	493,1
0.08	F	558,3	559,2
0.09	F	526,2	527,1
0.10	G	527,2	528,2
0.11	G	486,2	487,1
0.12	F	491,2	492,1
0.13	F	477,2	478,1
0.14	F	464,2	465,1
0.15	F	462,2	463,1
0.16	F	462,2	463,1
0.17	G	464,2	465,1
0.18	G	462,2	463,1
0.19	G	545,3	545,8
0.20	F	462,2	463,1

Номер примера	человеческий IC50 (нМ)	FXIIa	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
0.21	F		465,2	466,1
0.22	F		476,2	477,1
0.23	G		461,2	462,1
0.24	G		532,2	533,2
0.25	F		485,2	486,1
0.26	G		526,2	527,1
0.27	G		538,2	539,2
0.28	G		511,2	512,1
0.29	F		450,2	451,1
0.30	G		451,1	452,1
0.31	G		512,2	513,1
0.32	F		481,2	482,1
0.33	F		467,1	468,1
0.34	G		460,2	461,2
0.35	G		461,2	462,1
0.36	F		529,2	530,2
0.37	E		536,1	537,1
0.38	G		543,2	544,2
0.39	G		504,2	505,2
0.40	G		517,1	518,1
0.41	F		552,2	553,2
0.42	G		491,2	492,2
0.43	F		481,2	482,2

Номер примера	человеческий IC ₅₀ (нМ)	FXIIa	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
0.44	F		480,2	481,1
0.45	G		546,2	547,2
0.46	G		488,2	489,1
0.47	F		538,1	539,2
0.48	G		500,2	501,1
0.49	G		496,2	497,1
0.50	F		475,2	476,1
0.51	G		556,2	557,2
0.52	F		491,2	492,1
0.53	G		514,2	515,2
0.54	F		492,2	493,2
0.55	G		492,2	493,2
0.56	G		482,2	483,2
0.57	E		477,2	478,2
0.58	F		508,2	509,1
0.59	F		491,2	492,1
0.60	F		553,2	554,2
0.61	G		490,2	491,1
0.62	F		477,2	478,1
0.63	>12,650		543,2	544,2
0.64	D		544,2	545,4
0.65	G		450,2	451,1
0.66	F		434,1	435,1

Номер примера	человеческий IC50 (нМ)	FXIIa	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
0.67	E		542,2	543,2
0.68	G		540,2	541,2
0.69	G		464,2	465,1
0.70	G		506,2	507,2
0.71	F		462,2	463,1
0.72	G		492,2	493,1
0.73	G		496,2	497,1
0.74	G		528,2	529,1
0.75	F		493,2	494,1
0.76	G		529,2	530,2
0.77	G		466,1	467,1
0.78	F		450,2	451,1
0.79	F		506,2	507,2
0.80	G		511,2	512,2
0.81	F		543,2	544,2
0.82	G		466,1	467,1
0.83	>12,650		540,2	541,2
0.84	G		491,2	492,1
0.85	G		499,2	500,2
0.86	E		469,2	470,2
0.87	D		504,2	505,4
0.88	G		520,2	521,5
0.89	G		504,2	505,5

Номер примера	человеческий IC50 (нМ)	FXIIa	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
0.90	G		506,2	507,5
0.91	G		509,2	510,5
0.92	F		504,2	505,5
0.93	E		502,2	503,5
0.94	E		519,2	520,4
0.95	G		519,2	520,4
0.96	F		519,2	520,4
0.97	E		504,2	505,2
0.98	G		504,2	505,2
0.99	G		504,2	505,5
3.01	C		509,3	510,1
3.02	C		523,3	524,2
3.03	E		441,2	441,9
3.04	C		491,3	492,1
3.05	E		507,2	508,0
3.06	E		481,2	481,8
3.07	G		483,2	484,1
3.08	D		469,2	470,4
3.09	D		497,3	497,8
3.10	B		529,3	530,4
3.11	C		473,3	474,4
3.12	F		507,2	508,4
3.13	C		507,2	508,4

Номер примера	человеческий IC ₅₀ (нМ)	FXIIa	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
3.14	C		491,3	492,1
3.15	E		487,3	488,4
3.16	F		479,3	480,4
3.17	E		509,3	510,4
3.18	D		495,2	495,1
3.19	D		495,2	495,1
3.20	D		495,2	495,1
3.21	C		512,3	513,4
3.22	F		411,3	412,3
3.23	G		475,2	476,1
3.24	F		552,2	553,1
3.25	G		499,2	500,2
3.26	G		480,1	481,1
3.27	G		531,2	532,3
3.28	G		456,2	457,1
3.29	G		573,2	574,2
3.30	G		470,2	471,2
3.31	F		492,2	493,2
3.32	G		542,2	543,2
3.33	G		545,2	546,2
3.34	G		475,2	476,1
3.35	G		468,2	469,2
3.36	G		468,2	469,2

Номер примера	человеческий IC50 (нМ)	FXIIa	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
3.37	G		481,2	482,2
3.38	E		495,2	496,2
3.39	G		495,2	496,2
3.40	G		496,2	497,2
3.41	E		467,2	468,2
3.42	B		509,3	510,4
3.101	E		517,2	518,0
3.102	G		459,2	460,1
3.103	G		483,2	484,2
3.104	G		498,3	499,6
3.105	G		499,2	500,5
5.101	F		497,3	497,8
5.102	D		483,2	484,2
5.103	E		481,2	481,9
5.104	G		455,2	456,3
5.105	D		523,3	524,1
5.106	F		523,3	524,1
6.01	G		491,3	492,4
6.02	D		391,2	392,3
6.03	G		519,3	520,4
6.04	G		519,3	520,4
6.05	E		419,2	420,3
6.06	D		419,2	420,3

Номер примера	человеческий IC50 (нМ)	FXIIa	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
6.07	D		433,2	434,3
6.08	F		495,3	496,4
6.09	C		405,2	406,3
6.10	C		419,2	420,4
6.11	D		447,3	448,4
6.12	G		406,2	407,4
6.13	D		406,2	407,4
6.14	E		440,3	441,4
6.15	F		406,2	407,3
6.16	G		421,2	422,3
6.17	G		407,2	408,3
6.18	F		419,2	420,3
6.19	B		487,3	488,5
6.20	D		483,2	484,4
6.21	G		405,2	406,3
6.22	G		435,2	436,3
6.23	C		459,3	460,4
6.24	G		406,2	407,1
6.25	F		505,3	506,1
6.26	G		509,2	510,1
9.01	D		413,2	414,3
9.02	D		381,2	382,4
9.03	E		455,2	456,3

Номер примера	человеческий IC50 (нМ)	FXIIa	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
9.04	F		412,2	413,3
9.05	G		521,2	522,5
9.06	C		419,2	420,4
9.07	C		411,2	412,4
9.08	E		454,2	454,9
9.09	F		397,2	398,2
9.10	F		410,3	411,2
9.11	G		445,2	446,1
9.12	G		411,3	412,2
9.16	G		490,1	491,0
9.17	F		496,2	497,1
9.18	D		482,2	483,2
9.19	G		568,3	569,2
9.20	G		472,2	473,1
9.21	G		491,1	492,0
9.22	G		497,2	498,2
9.23	G		471,2	472,1
9.24	C		437,2	438,1
9.25	E		502,2	503,1
9.26	F		483,2	484,1
9.27	B		453,2	454,1
10.01	B		501,3	502,4
10.02	D		425,2	426,1

Номер примера	человеческий IC50 (нМ)	FXIIa	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
10.03	D		462,2	463,1
10.04	D		482,2	483,1
10.05	D		504,3	505,1
10.06	G		392,2	393,0
10.07	D		613,3	614,1
10.08	F		538,3	539,1
10.09	E		507,2	508,1
10.10	E		493,2	494,0
10.11	D		535,3	536,1
10.12	E		495,2	496,0
10.13	F		442,2	443,0
10.14	G		493,2	492,2
10.15	F		495,2	496,1
10.16	G		444,2	445,3
10.17	G		468,2	469,1
10.18	G		491,2	491,9
10.19	F		461,2	462,1
10.20	D		503,3	504,2
12.01	B		552,3	553,4
12.02	D		482,3	483,4
12.03	A		594,3	595,5
12.04	D		580,3	581,3
12.05	B		597,4	598,4

Номер примера	человеческий IC50 (нМ)	FXIIa	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
12.06	A		608,4	609,3
12.07	A		614,3	615,4
12.08	E		608,4	609,4
12.09	E		588,4	589,5
12.10	F		634,4	635,5
12.11	D		537,3	538,4
12.12	F		559,3	560,2
17.01	F		531,3	532,5
17.02	D		431,2	432,3
17.03	E		445,2	446,3
17.04	F		445,2	446,3
17.05	D		417,2	418,3
17.06	F		471,3	472,4
17.07	G		445,2	446,4
17.08	D		431,2	432,3
17.09	C		459,3	460,5
17.10	D		494,3	495,2
17.11	D		480,3	481,2
18.101	E		483,3	484,2
18.102	E		545,2	546,4
18.103	G		371,2	372,2
18.104	E		419,2	420,3
18.105	G		448,2	449,3

Номер примера	человеческий IC50 (нМ)	FXIIa	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
18.106	G		419,2	420,3
18.107	G		385,2	386,3
18.108	G		411,2	412,3
18.109	G		460,3	461,4
20.01	G		534,2	535,2
20.02	G		491,2	492,1
20.03	G		492,2	493,2
20.04	G		456,2	457,1
20.05	G		528,2	529,2
20.06	G		542,2	543,2
20.07	G		479,2	480,1
20.08	G		520,2	521,2
20.09	G		549,2	550,1
20.10	G		532,2	533,2
24.01	G		376,1	376,9
24.02	G		338,2	338,9
24.03	G		334,2	335,3
27.01	D		481,2	482,3
27.02	C		516,3	517,4/519,4
27.03	A		601,3	602,4
27.04	B		602,3	603,5
27.05	A		642,3	643,5

Номер примера	человеческий IC50 (нМ)	FXIIa	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
27.06	B		560,2	561,1
27.07	F		534,3	535,4
27.08	D		467,2	468,1
32.01	G		439,2	440,0
32.02	G		423,3	424,2
32.03	E		437,3	438,2
32.04	G		471,3	472,4
32.06	G		423,3	424,4
32.07	G		423,3	424,3
32.08	E		437,3	438,4
32.09	G		485,3	485,4
32.10	G		423,3	424,4
32.11	F		409,2	410,3
32.12	G		409,2	410,4
32.13	G		463,3	464,4
32.14	G		449,3	450,4
32.15	G		437,3	438,4
34.01	G		507,2	508,1
34.02	F		513,3	514,2
34.03	F		482,2	483,2
34.04	G		459,2	460,1
34.05	G		482,2	483,2
34.06	F		483,2	484,2

Номер примера	человеческий IC50 (нМ)	FXIIa	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
34.07	G		483,2	484,2
34.08	G		497,3	498,2
39.01	G		397,2	397,8
39.02	F		397,2	398,2
39.03	G		383,2	384,3
39.04	G		487,3	488,4
39.05	F		517,3	518,5
39.06	G		427,3	428,3
39.07	G		473,3	474,4
39.08	G		411,3	412,4
39.09	F		409,2	410,3
39.10	F		423,3	424,4
39.11	G		453,3	454,4
43.01	F		388,2	389,3
43.02	D		499,3	500,4
43.03	D		507,3	508,4
43.04	G		432,2	433,3
43.05	G		443,3	444,5
43.06	E		443,2	444,4
43.07	F		445,2	446,4
44.01	D		495,2	496,1
44.02	G		499,3	500,2
44.03	G		468,2	469,2

Номер примера	человеческий IC50 (нМ)	FXIIa	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
44.04	G		469,2	470,2
44.05	G		469,2	470,2
44.06	G		483,2	484,2
45.01	D		417,2	418,3
45.02	F		415,2	416,3
45.03	E		417,2	418,3
45.04	G		403,2	404,3
45.05	G		389,2	390,3
54.01	D		417,2	418,3
54.02	E		431,2	432,3
54.03	F		461,2	462,4
55.01	G		462,2	463,3
55.02	G		434,1	435,1
55.03	G		471,2	472,1
55.04	G		535,1	536,1
55.05	E		581,2	582,2
65.01	D		461,3	462,5
65.02	E		419,2	420,4
71.01	C		443,2	444,2
71.02	E		451,2	452,1
71.03	E		475,3	476,3
71.04	E		461,3	462,3

Номер примера	человеческий FXIa IC50 (нМ)	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
71.05	F	507,3	508,3

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). Человеческий 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.

Данные, полученные в результате данного анализа, показаны в таблице 26, применяя следующую шкалу:

Категория	IC ₅₀ (нМ)
A	<30
B	30-100
C	100-300
D	300-1000
E	1000-3000
F	3000-10000
G	10000-40000
H	>40000

Таблица 26: селективность; FXIa данные

Номер примера	человеческий FXIa IC50 (нМ)
0.64	H
0.94	H

Номер примера	человеческий FXIa IC50 (нМ)
0.95	H
0.96	H
0.97	H
0.98	H
0.99	H
3.01	H
3.42	H
6.09	G
6.10	G
6.11	F
6.12	H
6.13	H
6.14	G
6.15	H
6.16	G
6.17	G
6.18	F
6.19	D
6.20	D
6.21	H
6.22	F
6.23	H
6.24	G

Номер примера	человеческий FXIa IC50 (нМ)
6.25	G
9.01	G
9.02	H
9.03	H
9.04	H
9.05	E
9.06	G
9.07	H
9.08	G
9.24	H
9.27	H
10.01	G
10.02	H
10.03	H
10.04	H
10.05	H
10.06	H
10.07	H
10.08	H
10.09	H
10.10	H
10.11	G
10.12	H

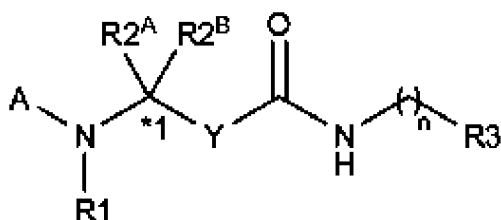
Номер примера	человеческий FXIa IC50 (нМ)
10.13	H
10.14	H
10.15	H
10.16	H
10.17	G
10.18	G
12.01	H
12.02	G
12.03	H
12.04	G
12.05	F
12.06	F
12.07	E
12.08	G
12.09	H
12.10	H
12.11	H
17.05	G
17.06	E
17.07	F
17.08	H
17.09	G
17.10	H

Номер примера	человеческий FXIa IC50 (нМ)
17.11	H
18.105	G
18.106	H
18.107	H
18.108	H
18.109	H
27.01	H
27.02	F
27.03	G
27.04	H
27.05	G
27.06	H
27.07	H
27.08	H
32.10	H
32.11	G
32.12	H
32.13	H
32.14	H
32.15	H
39.09	H
39.10	G
39.11	H

Номер примера	человеческий FXIa IC50 (нМ)
43.01	H
43.02	G
43.03	G
43.04	G
43.05	H
43.06	G
43.07	G
45.01	F
45.02	F
45.03	F
45.04	F
45.05	H
54.01	H
54.02	G
54.03	H
65.01	F
65.02	H
71.01	>10000
71.02	>10000
71.03	E
71.04	F
71.05	D

ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



Формула (I)

Где

*1 обозначает хиральный центр

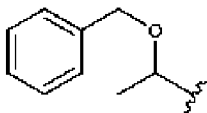
$n=0, 1$ или 2 ;

A выбран из H, $-(C=O)R_4$, $-SO_2R_6$ и $-(CH_2)-R_{13}$;

Y представляет собой или связь или $-[CHR_5]-$;

R1 представляет собой H или алкил^b;

R2^A выбран из H, алкила, $(CH_2)_{0-3}$ арила, $(CH_2)_{0-3}$ гетероарила, $(CH_2)_{0-3}$ циклоалкила,

$(CH_2)_{0-3}$ [бензотиофена], $(CH_2)_{0-3}$ -[индола] и  ; или,

когда Y представляет собой связь, R1 и R2^A, вместе с атомом азота, с которым соединен R1, и атомом углерода, с которым соединен R2^A, могут быть соединены алкиленом, образуя 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, необязательно где 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл может быть замещен арилом, или где два соседних атома углерода в 4-, 5- или 6-членном насыщенном гетероцикле могут быть соединены, образуя 6-членное ароматическое кольцо, или где два соседних атома углерода в 4-, 5- или 6-членном насыщенном гетероцикле могут быть соединены, образуя 3-, 4-, или 5-членное насыщенное углеводородное кольцо, которое может быть необязательно моно- или дизамещенным алкилом^b;

когда Y представляет собой $-[CHR_5]-$, R5 представляет собой H; или,

когда Y представляет собой $-[CHR_5]-$, вместе с атомами углерода, с которыми соединен каждый из R5 и R2^A, R5 и R2^A могут быть соединены алкиленом, образуя 4-, 5-, 6-членное насыщенное кольцо; или,

когда Y представляет собой $-[CHR_5]-$, вместе с атомом азота, с которым соединен R1, атомом углерода, с которым соединен R5, и атомом углерода, с которым соединены оба R2^A и R2^B, R5 и R1 могут быть соединены алкиленом, образуя насыщенный 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно где один атом в насыщенном 4-, 5- или 6-членном гетероцикле может быть соединен алкиленом для соединения с R2^A;

R2^B представляет собой H или алкил^b; или,

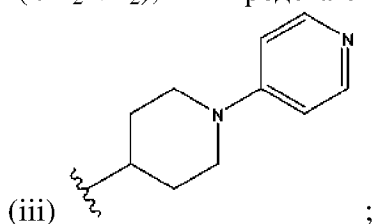
R2^A и R2^B, вместе с углеродом, с которым соединены оба R2^A и R2^B, могут быть соединены алкиленом или гетероалкиленом, образуя 3-, 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно где 3-, 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо содержит один или два кольцевых члена, которые выбраны из N и O;

R3 представляет собой:

(i) конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из S и N, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим и, необязательно, бициклическое кольцо содержит один дополнительный гетероатом, независимо выбранный из N, O и S; необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN, и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо; или

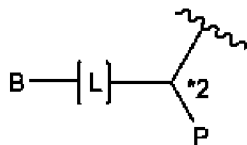
(ii) фенил, пиридил или тиафенил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂ галогена, CN, CF₃, C(=NH)NH₂ и гетероарила^b;

где когда n=1, и R₃ представляет собой фенил, замещенный, по меньшей мере, одним -(CH₂NH₂), R₂^A представляет собой алкил, и R₂^B представляет собой H; или



R₄ представляет собой один из:

(i) группа формулы (II),



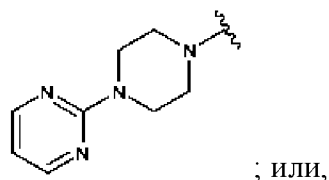
Формула (II)

где -[L]- представляет собой связь, -[(CH₂)₁₋₄]-, -[(CH₂)-O-(CH₂)]- или -[O-(CH₂)]-; и P представляет собой алкокси, OH или NR₁₁R₁₂;

где *2 обозначает хиральный центр, и

где когда -[L]- представляет собой связь, V представляет собой C₁₋₄ линейный или разветвленный углеводород, и

где когда -[L]- представляет собой -[(CH₂)₁₋₄]-, -[(CH₂)-O-(CH₂)]- или -[O-(CH₂)]-, V представляет собой OH, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил или



(ii) -(CH₂)_m-[конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо], где, по меньшей мере, один кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из O, N или S, и необязательно, 1, 2 или 3 дополнительных кольцевых атома можно выбрать из N или NH; где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями,

независимо выбранными из алкила^b; где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть соединено с $-(CH_2)_m-$ через 6- или 5-членное кольцо; или,

(iii) метил, $-C(CH_3)_2(OH)$, $-C(CH_3)_2(NHMe)$, $-(CH_2)_m$ -(арил), $-(CH_2)_m$ -(циклоалкил), $-(CH_2)_m$ -(гетероарил), $-(CH_2)_m$ -(гетероциклил), $-(CH_2)$ -(алкил), $-(CH(галоген)_2)$, $-(CH_2)_m$ -(NR8R9), $(CH_2)_m$ -(NR10R7), $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_k$ -(арил), $-(CH_2)_m-(SO_2)-(CH_2)_k$ -(арил), $-(CH_2)_m$ -(алкокси), $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_k$ -(гетероарил), или $-(CH_2)_m$ -[пиридон, который может быть необязательно замещен алкилом^b или CF_3];

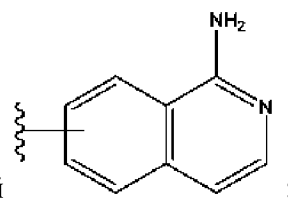
где $k=0, 1, 2$ или 3 ;

где $m=0, 1, 2$ или 3 ;

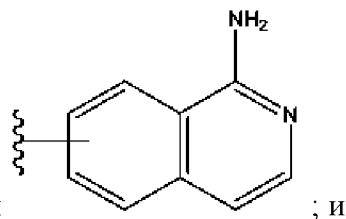
где:

когда Y представляет собой $-[CHR5]-$, и R5 представляет собой H, $R2^A$ представляет собой CH_2 -арил или H; и

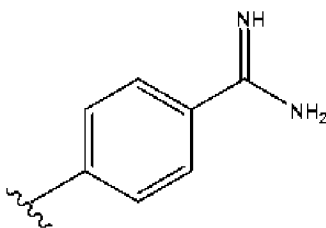
когда Y представляет собой $-[CHR5]-$, R3 представляет собой



когда A представляет собой H, R3 представляет собой



когда R3 представляет собой



, $R2^A$ не является H;

где:

R6 представляет собой алкил или $-(CH_2)_{0-3}$ -(арил);

R7 независимо выбран из H, $-SO_2CH_3$, метила, этила, пропила, изопропила и циклоалкила;

R8 и R9 независимо выбраны из H, $-SO_2CH_3$, алкила^b, гетероарила^b и циклоалкила; или R8 и R9, вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR10, S и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила^b, алкокси, OH, галогена, $-SO_2CH_3$ и CF_3 ; или R8 и R9, вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют содержащее углерод 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое конденсировано с арилом^b или с гетероарилом^b;

R10 независимо выбран из H, $-\text{SO}_2\text{R}_6$, алкила^b, $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ арила^b, $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ гетероарила^b, циклоалкила, $-(\text{C}=\text{O})$ -(арила) и $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ гетероциклила^b; или R10 представляет собой содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR7, S, SO, SO_2 и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила^b, алкокси, OH, галогена, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ и CF_3 ;

R11 и R12 независимо выбраны из H, алкила^b, $-\text{SO}_2\text{R}_6$, циклоалкила, $-(\text{C}=\text{O})\text{O}$ -(алкила^b), $-(\text{C}=\text{O})$ -фенила, $-\text{CH}_2$ -фенила и $\text{CH}_2\text{-COOH}$; или R11 и R12 вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и NR10, где гетероциклическое кольцо может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из алкила^b, OH, галогена и CF_3 ;

R13 выбран из гетероарила, циклоалкила, гетероциклила и арила^b;

где:

алкокси представляет собой линейный O-присоединенный углеводород из 1-6 атомов углерода ($\text{C}_1\text{-C}_6$) или разветвленный O-присоединенный углеводород из 3-6 атомов углерода ($\text{C}_3\text{-C}_6$); алкокси может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, CF_3 , $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ и фтора;

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 6 атомов углерода ($\text{C}_1\text{-C}_6$), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-6 атомов углерода ($\text{C}_3\text{-C}_6$); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH, NR8R9, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{CO}$ (гетероциклила^b), COOR8, CONR8R9, CN, CF_3 , галогена, оксо и гетероциклила^b;

алкил^b представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 6 атомов углерода ($\text{C}_1\text{-C}_6$), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-6 атомов углерода ($\text{C}_3\text{-C}_6$); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH, $-\text{N}(\text{R}_7)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, CF_3 , галогена, оксо и циклопропана;

алкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 1-5 атомов углерода ($\text{C}_1\text{-C}_5$); алкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH, CN, CF_3 и галогена;

арил представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, галогена, $-\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, CN, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-O}$ -гетероарила^b, арила^b, $-\text{O}$ -арила^b, $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -гетероциклила^b, $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ -арила^b, $(\text{CH}_2)_{0-3}$ гетероарила^b, COOR8, CONR8R9, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-NR}_8\text{R}_9$, OCF_3 и CF_3 ; или два соседних атома углерода в ариле могут быть необязательно соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо,

содержащее 5, 6, или 7 кольцевых члена, которое может быть необязательно замещено OH; или необязательно где два соседних атома углерода в ариле соединены, образуя 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, которые выбраны из N, NR10, S и O;

арил^b представляет собой фенил, бифенил или нафтил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, алкокси, OH, -SO₂CH₃, N(R7)₂, галогена, CN и CF₃; или два соседних атома углерода в ариле могут быть необязательно соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена;

циклоалкил представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо из 3-6 атомов углерода (C₃-C₆); циклоалкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, OH, CN, CF₃ и галогена; необязательно где два соседних кольцевых атома в циклоалкиле соединены, образуя 5- или 6-членное насыщенное углеводородное кольцо;

галоген представляет собой F, Cl, Br или I;

гетероалкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-5 атомов углерода (C₂-C₅), где 1 или 2 из 2-5 атомов углерода заменены на NR10, S или O; гетероалкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C₁-C₆)алкокси, OH, CN, CF₃ и галогена;

гетероарил представляет собой 5- или 6-членное содержащее углерод ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR10, S и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, гетероарила^b, фенила, циклоалкила, OH, OCF₃, галогена, гетероциклила^b, CN и CF₃;

гетероарил^b представляет собой 5- или 6-членное содержащее углерод ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR10, S и O; гетероарил^b может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, алкокси, OH, OCF₃, COOCH₃, COOCH₂CH₃, COO-(CH₂)₂-CH₃, COO-(iPr), галогена, CN и CF₃;

гетероциклил представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один, два, три или четыре кольцевых члена, которые выбраны из N, NR10, S, SO, SO₂ и O; гетероциклил может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила^b, OH, OCF₃, галогена, оксо, CN, NR8R9, -O(арила^b), -O(гетероарила^b) и CF₃; или необязательно где два кольцевых атома в гетероциклиле соединены с алкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена; или необязательно где два кольцевых атома в гетероциклиле соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена; или необязательно где

два соседних кольцевых атома в гетероциклиле соединены, образуя 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое может необязательно содержать 1 или 2 гетероатома, которые выбраны из N, NR10, S и O;

гетероциклил^b представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR7, S, SO, SO₂ и O; гетероциклил^b может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, оксо, CN и CF₃;

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

2. Соединение формулы (I) по п. 1 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $n=0$.

3. Соединение формулы (I) по п. 1 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $n=1$.

4. Соединение формулы (I) по п. 1 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $n=2$.

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

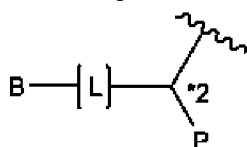
где A представляет собой H.

6. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-4 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где A представляет собой $-(C=O)R_4$.

7. Соединение формулы (I) по п. 6 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R₄ представляет собой группу формулы (II),



Формула (II)

где $-\text{[L]}-$ представляет собой связь; R представляет собой алкокси, OH или NR11R12;

и B представляет собой C_{1-4} линейный или разветвленный углеводород.

8. Соединение формулы (I) по п. 7 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где B представляет собой метил.

9. Соединение формулы (I) по п. 7, или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где B представляет собой втор-бутил.

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

где R представляет собой алкокси.

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

где R представляет собой OH.

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

где R представляет собой NR11R12.

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

где R представляет собой $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

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

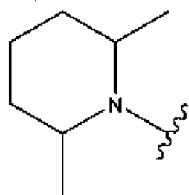
где R представляет собой $\text{N}(\text{CH}_3)(\text{iPr})$.

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

где R представляет собой пирролидинил.

16. Соединение формулы (I) по п. 12 или его таутомер, изомер, стереоизомер

(включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



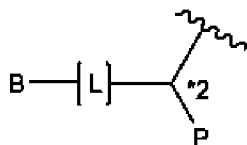
где Р представляет собой

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

где Р представляет собой NH_2 .

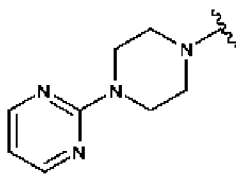
18. Соединение формулы (I) по п. 6 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой группу формулы (II),



Формула (II)

где $-\text{[L]}-$ представляет собой $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$, $-(\text{CH}_2)\text{-O-(CH}_2)-$ или $-\text{[O-(CH}_2)]-$; Р представляет собой алкокси, ОН или $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$; и В представляет собой ОН, арил,



гетероарил, гетероциклил, циклоалкил или

19. Соединение формулы (I) по п. 18 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Р представляет собой алкокси.

20. Соединение формулы (I) по п. 18 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Р представляет собой ОН.

21. Соединение формулы (I) по п. 18 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Р представляет собой $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$.

22. Соединение формулы (I) по п. 21 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь),

дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Р представляет собой $\text{NHR}11$.

23. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 21 и 22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Р представляет собой NH_2 .

24. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 21 и 22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Р представляет собой $\text{NH}(\text{iPr})$.

25. Соединение формулы (I) по п. 21 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Р представляет собой $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

26. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 21 и 22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Р представляет собой $\text{NH}(\text{Boc})$.

27. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 21 и 22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Р представляет собой $\text{NH}(\text{CH}_3)$.

28. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 21 и 22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Р представляет собой $\text{NH}(\text{циклогексил})$.

29. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 21 и 22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Р представляет собой $\text{NH}(\text{SO}_2\text{CH}_3)$.

30. Соединение формулы (I) по п. 21 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Р представляет собой пирролидинил.

31. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 21 и 22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R представляет собой NHC(=O)(фенил) .

32. Соединение формулы (I) по п. 21 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R представляет собой пиперазинил.

33. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 21 и 22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R представляет собой NHCH_2COOH .

34. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 18-33 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где -[L]- представляет собой $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$.

35. Соединение формулы (I) по п. 34 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где -[L]- представляет собой $-(\text{CH}_2)-$.

36. Соединение формулы (I) по п. 34 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где -[L]- представляет собой $-(\text{CH}_2)_2-$.

37. Соединение формулы (I) по п. 34 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где -[L]- представляет собой $-(\text{CH}_2)_3-$.

38. Соединение формулы (I) по п. 34 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где -[L]- представляет собой $-(\text{CH}_2)_4-$.

39. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 18-33 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где -[L]- представляет собой $-(\text{CH}_2)\text{-O-(CH}_2)-$.

40. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 18-33 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $-\text{[L]}-$ представляет собой $-\text{[O-(CH}_2\text{)]}-$.

41. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 18-40 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой ОН.

42. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 18-40 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой арил.

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

где В представляет собой фенил.

44. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 18-40 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой гетероарил.

45. Соединение формулы (I) по п. 44 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой пиридил.

46. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 18-40 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой гетероцикл.

47. Соединение формулы (I) по п. 46 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен вплоть до двумя заместителями, выбранными из галогена, необязательно где галогеновые заместители представляют собой фтор.

48. Соединение формулы (I) по п. 47 или его таутомер, изомер, стереоизомер

(включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой пиперидинил.

49. Соединение формулы (I) по п. 47 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой пиперидинил, который замещен двумя фторными заместителями.

50. Соединение формулы (I) по п. 46 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой пирролидинил, который может быть необязательно замещен вплоть до двумя заместителями, выбранными из галогена, необязательно где галоеновые заместители представляют собой фтор.

51. Соединение формулы (I) по п. 50 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой пирролидинил.

52. Соединение формулы (I) по п. 50 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой пирролидинил, который замещен двумя фторными заместителями.

53. Соединение формулы (I) по п. 46 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил.

54. Соединение формулы (I) по п. 46 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой индолинил.

55. Соединение формулы (I) по п. 46 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой изоиндолинил.

56. Соединение формулы (I) по п. 46 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой морфолинил.

57. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 18-40 или его

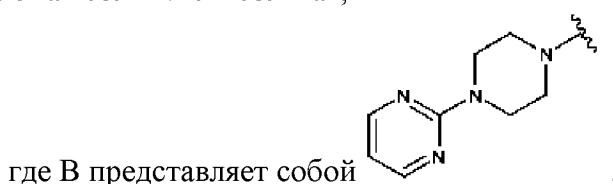
таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой циклоалкил.

58. Соединение формулы (I) по п. 57 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой циклогексил.

59. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 18-40 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



60. Соединение формулы (I) по п. 6 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m$ -[конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо], где, по меньшей мере, один кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из O, N или S, и необязательно, 1, 2 или 3 дополнительных кольцевых атома можно выбрать из N или NH; где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила^b; где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть соединено с $-(CH_2)_m$ - через 6- или 5-членное кольцо.

61. Соединение формулы (I) по п. 60 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где, по меньшей мере, один кольцевой атом выбран из O.

62. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 60-61 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m$ -[бензофуранил].

63. Соединение формулы (I) по п. 60 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где два кольцевых атома представляют собой N.

64. Соединение формулы (I) по п. 60 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где три кольцевых атома представляют собой N.

65. Соединение формулы (I) по п. 60 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где четыре кольцевых атома представляют собой N.

66. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 60-65 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо соединено с $-(CH_2)_m-$ через 6-членное кольцо.

67. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 60-65 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо соединено с $-(CH_2)_m-$ через 5-членное кольцо.

68. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 60-61 и 63-67 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила^b.

69. Соединение формулы (I) по п. 68 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из метила и изопропила.

70. Соединение формулы (I) по п. 6 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R⁴ представляет собой метил.

71. Соединение формулы (I) по п. 6 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R⁴ представляет собой $-C(CH_3)_2(OH)$.

72. Соединение формулы (I) по п. 6 или его таутомер, изомер, стереоизомер

(включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{NHMe})$.

73. Соединение формулы (I) по п. 6 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m$ -(арил).

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

где R4 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m$ -(фенил).

75. Соединение формулы (I) по п. 6 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m$ -(циклоалкил).

76. Соединение формулы (I) по п. 75 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m$ -[циклопропил, замещенный одним $-\text{CF}_3$].

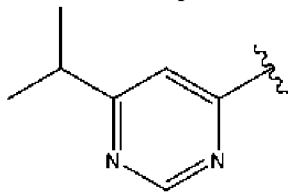
77. Соединение формулы (I) по п. 75 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m$ -[циклогексил, замещенный одним OH].

78. Соединение формулы (I) по п. 6 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m$ -(гетероарил).

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



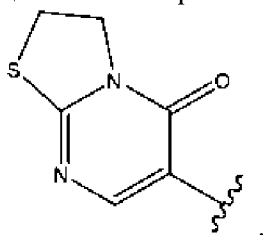
где R4 представляет собой

80. Соединение формулы (I) по п. 6 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m$ -(гетероциклил).

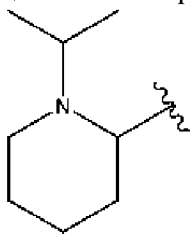
81. Соединение формулы (I) по п. 80 или его таутомер, изомер, стереоизомер

(включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



где R4 представляет собой

82. Соединение формулы (I) по п. 80 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



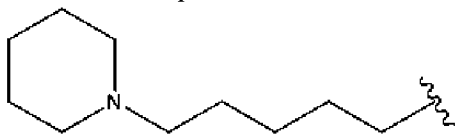
где R4 представляет собой

83. Соединение формулы (I) по п. 80 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где R4 представляет собой пирролидинил.

84. Соединение формулы (I) по п. 6 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)-(алкил)$.

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



где R4 представляет собой

86. Соединение формулы (I) по п. 6 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH(галоген)_2)$.

87. Соединение формулы (I) по п. 86 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

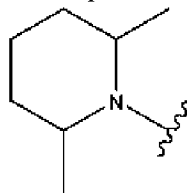
где R4 представляет собой $-CHF_2$.

88. Соединение формулы (I) по п. 6 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь),

дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m-(NR_8R_9)$.

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



где $-(NR_8R_9)$ представляет собой

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

где $-(NR_8R_9)$ представляет собой $-N(CH_3)_2$.

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

где $-(NR_8R_9)$ представляет собой пиперидинил.

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

где $-(NR_8R_9)$ представляет собой пирролидинил.

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

где $-(NR_8R_9)$ представляет собой морфолинил.

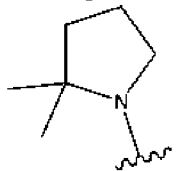
94. Соединение формулы (I) по п. 88 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $-(NR_8R_9)$ представляет собой $-N(CH_3)(iPr)$.

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

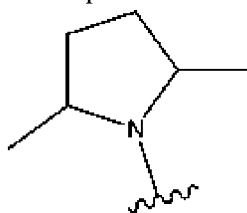
где $-(NR_8R_9)$ представляет собой $-N(iPr)_2$.

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



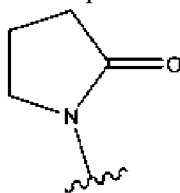
где $-(NR_8R_9)$ представляет собой

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



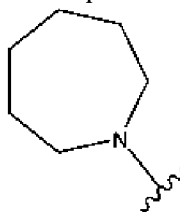
где -(NR8R9) представляет собой

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



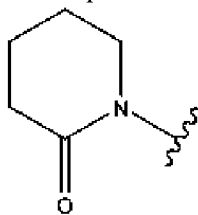
где -(NR8R9) представляет собой

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



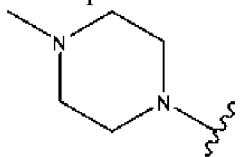
где -(NR8R9) представляет собой

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



где -(NR8R9) представляет собой

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



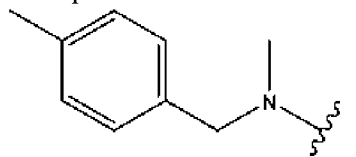
где -(NR8R9) представляет собой

102. Соединение формулы (I) по п. 6 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь),

дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m-(NR_{10R7})$.

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



где $-(NR_{10R7})$ представляет собой

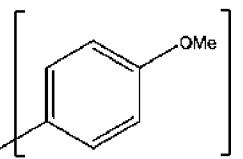
104. Соединение формулы (I) по п. 6, или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_k-(\text{арил})$.

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

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_k-(\text{фенил})$.

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



где R4 представляет собой $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_k-$

107. Соединение формулы (I) по п. 6 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m-(SO_2)-(CH_2)_k-(\text{арил})$.

108. Соединение формулы (I) по п. 107 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m-(SO_2)-(CH_2)_k-(\text{фенил})$.

109. Соединение формулы (I) по п. 6 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m-(\text{алкокси})$.

110. Соединение формулы (I) по п. 109 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m-(\text{метокси})$.

111. Соединение формулы (I) по п. 109 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m$ -(этокси).

112. Соединение формулы (I) по п. 109 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m$ -(пропокси).

113. Соединение формулы (I) по п. 109 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m$ -(бутокси).

114. Соединение формулы (I) по п. 6 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m$ -O- $(CH_2)_k$ -(гетероарил).

115. Соединение формулы (I) по п. 114 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m$ -O- $(CH_2)_k$ -(пиридил).

116. Соединение формулы (I) по п. 6, или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m$ -[пиридон, который может быть необязательно замещен алкилом^b или CF₃].

117. Соединение формулы (I) по п. 116 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m$ -[пиридонил].

118. Соединение формулы (I) по п. 116 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m$ -[пиридон, замещенный -CH₃].

119. Соединение формулы (I) по п. 116 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m$ -[пиридон, замещенный -(iPr)].

120. Соединение формулы (I) по п. 116 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m$ -[пиридон, замещенный $-\text{CF}_3$].

121. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 104-108, 114-115 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $k=0$.

122. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 104-108, 114-115 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $k=1$.

123. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 104-108, 114-115 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $k=2$.

124. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 104-108, 114-115 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $k=3$.

125. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 60-69, 73-78, 80, 88-124 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $m=0$.

126. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 60-69, 73-78, 80, 88-124 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $m=1$.

127. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 60-69, 73-78, 80, 88-124 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $m=2$.

128. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 60-69, 73-78, 80, 88-124 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $m=3$.

129. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-4 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где A представляет собой $-SO_2R_6$.

130. Соединение формулы (I) по п. 129 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R_6 представляет собой алкил.

131. Соединение формулы (I) по п. 130 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R_6 представляет собой метил.

132. Соединение формулы (I) по п. 130 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R_6 представляет собой этил.

133. Соединение формулы (I) по п. 130 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R_6 представляет собой пропил.

134. Соединение формулы (I) по п. 129 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R_6 представляет собой $(CH_2)_{0-3}$ -(арил).

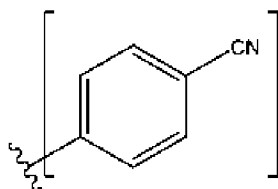
135. Соединение формулы (I) по п. 134 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R_6 представляет собой (CH_2) -(фенил).

136. Соединение формулы (I) по п. 134 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R_6 представляет собой нафтил.

137. Соединение формулы (I) по п. 134 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



где R6 представляет собой (CH₂)-

138. Соединение формулы (I) по п. 134 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R6 представляет собой диметил-замещенный фенил.

139. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-4 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где A представляет собой -(CH₂)-R13.

140. Соединение формулы (I) по п. 139 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R13 представляет собой гетероарил.

141. Соединение формулы (I) по п. 139 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R13 представляет собой циклоалкил.

142. Соединение формулы (I) по п. 139 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R13 представляет собой гетероцикл.

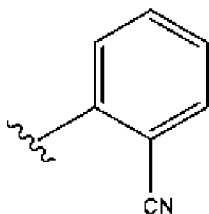
143. Соединение формулы (I) по п. 142 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R13 представляет собой пиперидинил.

144. Соединение формулы (I) по п. 139 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R13 представляет собой арил^b.

145. Соединение формулы (I) по п. 144 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



где R13 представляет собой

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

где R1 представляет собой H или алкил.

147. Соединение формулы (I) по п. 146 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 представляет собой H.

148. Соединение формулы (I) по п. 146 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

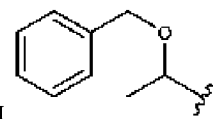
где R1 представляет собой алкил.

149. Соединение формулы (I) по п. 148 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 представляет собой метил.

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

где $R2^A$ выбран из H, алкила, $(CH_2)_{03}$ арила, $(CH_2)_{03}$ гетероарила,



$(CH_2)_{03}$ циклоалкила, $(CH_2)_{03}$ [бензотиофена], $(CH_2)_{0-3}$ -[индола] и

151. Соединение формулы (I) по п. 150 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ представляет собой H.

152. Соединение формулы (I) по п. 150 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ представляет собой алкил.

153. Соединение формулы (I) по п. 152 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь),

дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ представляет собой метил.

154. Соединение формулы (I) по п. 152 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ представляет собой этил.

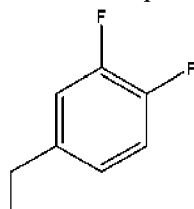
155. Соединение формулы (I) по п. 152 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ представляет собой $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$.

156. Соединение формулы (I) по п. 150 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ представляет собой $-(\text{CH}_2)_{03}\text{арил}$.

157. Соединение формулы (I) по п. 156 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



где $R2^A$ представляет собой

158. Соединение формулы (I) по п. 156 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ представляет собой $-(\text{CH}_2)-[\text{нафтил}]$.

159. Соединение формулы (I) по п. 156 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ представляет собой $-(\text{CH}_2)-[\text{моно- или дихлорфенил}]$.

160. Соединение формулы (I) по п. 156 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ представляет собой $-(\text{CH}_2)-[\text{моно- или дифторфенил}]$.

161. Соединение формулы (I) по п. 156 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

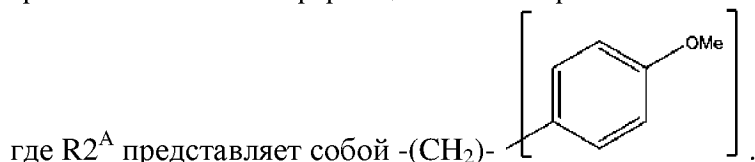
где $R2^A$ представляет собой $-(\text{CH}_2)-\text{фенил}$.

162. Соединение формулы (I) по п. 156 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь),

дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ представляет собой $-(CH_2)_2$ -фенил.

163. Соединение формулы (I) по п. 156 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



164. Соединение формулы (I) по п. 156 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ представляет собой $-(CH_2)$ -бифенил.

165. Соединение формулы (I) по п. 150 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ представляет собой $-(CH_2)_{03}$ гетероарил.

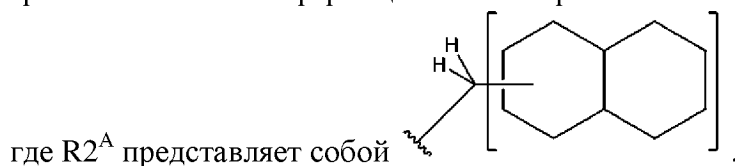
166. Соединение формулы (I) по п. 150 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ представляет собой $-(CH_2)_{03}$ циклоалкил.

167. Соединение формулы (I) по п. 166 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ представляет собой $-(CH_2)$ -циклогексил.

168. Соединение формулы (I) по п. 166 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



169. Соединение формулы (I) по п. 150 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

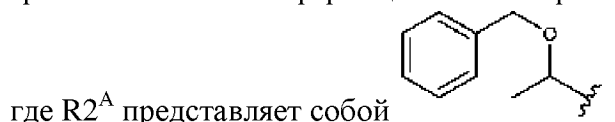
где $R2^A$ представляет собой $-(CH_2)_{03}$ [бензотиофен].

170. Соединение формулы (I) по п. 150 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ представляет собой $-(CH_2)_{0-3}$ -[индол].

171. Соединение формулы (I) по п. 150 или его таутомер, изомер, стереоизомер

(включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



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

где R1 и R2^A, вместе с атомом азота, с которым соединен R1, и атомом углерода, с которым соединен R2A, соединены алкиленом, образуя 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл.

173. Соединение формулы (I) по п. 172 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 и R2^A, вместе с атомом азота, с которым соединен R1, и атомом углерода, с которым соединен R2A, соединены алкиленом, образуя 4-членный насыщенный гетероцикл.

174. Соединение формулы (I) по п. 172 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 и R2^A, вместе с атомом азота, с которым соединен R1, и атомом углерода, с которым соединен R2A, соединены алкиленом, образуя 5-членный насыщенный гетероцикл.

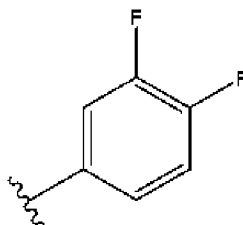
175. Соединение формулы (I) по п. 172 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 и R2^A, вместе с атомом азота, с которым соединен R1, и атомом углерода, с которым соединен R2A, соединены алкиленом, образуя 6-членный насыщенный гетероцикл.

176. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 172-176 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где насыщенный гетероцикл замещен арилом.

177. Соединение формулы (I) по п. 176 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



где насыщенный гетероцикл замещен

178. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 172-176 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где два соседних атома углерода в насыщенном гетероцикле соединены, образуя 6-членное ароматическое кольцо.

179. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 172-176 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где два соседних атома углерода в насыщенном гетероцикле соединены, образуя 3-, 4- или 5-членное насыщенное циклоалкильное кольцо.

180. Соединение формулы (I) по п. 179 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где 3-, 4- или 5-членное насыщенное циклоалкильное кольцо моно- или дизамещено алкилом.

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

где Y представляет собой связь.

182. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-180 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Y представляет собой $-\text{CHR}_5-$; и R_5 представляет собой H.

183. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-150 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Y представляет собой $-\text{CHR}_5-$; и

вместе с атомами углерода, с которыми соединен каждый из R_5 и R_2^A ; R_5 и R_2^A соединены алкиленом, образуя 4-, 5-, 6-членное насыщенное кольцо.

184. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-146 и 150-

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

где Y представляет собой $-\text{CHR}_5-$; и вместе с атомом азота, с которым соединен R1, атомом углерода, с которым соединен R5, и атомом углерода, с которым соединены оба R_2^{A} и R_2^{B} , R5 и R1 соединены алкиленом, образуя насыщенный 4-, 5- или 6-членный гетероцикл.

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

где Y представляет собой $-\text{CHR}_5-$; и вместе с атомом азота, с которым соединен R1, атомом углерода, с которым соединен R5, и атомом углерода, с которым соединены оба R_2^{A} и R_2^{B} , R5 и R1 соединены алкиленом, образуя насыщенный 4-, 5- или 6-членный гетероцикл; где один атом в насыщенном 4-, 5- или 6-членном гетероцикле соединен алкиленом, соединяясь с R_2^{A} .

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

где R_2^{B} представляет собой H или алкил^b.

187. Соединение формулы (I) по п. 186 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R_2^{B} представляет собой H.

188. Соединение формулы (I) по п. 186 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R_2^{B} представляет собой алкил^b.

189. Соединение формулы (I) по п. 188 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R_2^{B} представляет собой метил.

190. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-149, 181 и 182, или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R_2^{A} и R_2^{B} , вместе с углеродом, с которым соединены оба R_2^{A} и R_2^{B} , соединены алкиленом или гетероалкиленом, образуя 3-, 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо.

191. Соединение формулы (I) по п. 190 или его таутомер, изомер, стереоизомер

(включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ и $R2^B$, вместе с углеродом, с которым соединены оба $R2^A$ и $R2^B$, соединены алкиленом, образуя 3-членное насыщенное кольцо.

192. Соединение формулы (I) по п. 190 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ и $R2^B$, вместе с углеродом, с которым соединены оба $R2^A$ и $R2^B$, соединены алкиленом, образуя 4-членное насыщенное кольцо.

193. Соединение формулы (I) по п. 190 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ и $R2^B$, вместе с углеродом, с которым соединены оба $R2^A$ и $R2^B$, соединены гетероалкиленом, образуя 3-, 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо, содержащее один или два кольцевых члена, которые выбраны из N и O.

194. Соединение формулы (I) по п. 190 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ и $R2^B$, вместе с углеродом, с которым $R2^A$ и $R2^B$ оба соединены, соединены гетероалкиленом, образуя 6-членное насыщенное кольцо, содержащее O.

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

где R3 представляет собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из S и N, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим и, необязательно, бициклическое кольцо содержит один дополнительный гетероатом, независимо выбранный из N, O и S; необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

196. Соединение формулы (I) по п. 195 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

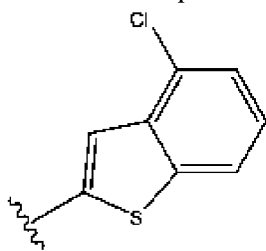
где R3 представляет собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее N атом, и, необязательно, бициклическое кольцо содержит один дополнительный гетероатом, независимо выбранный из N и O.

197. Соединение формулы (I) по п. 195 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь),

дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R3 представляет собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один S атом, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим; где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN, и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

198. Соединение формулы (I) по п. 197 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

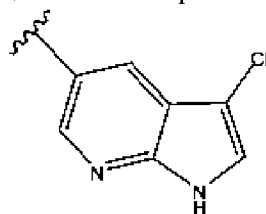


где R3 представляет собой

199. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 195-196 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

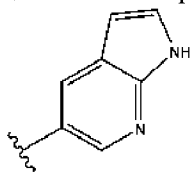
где R3 представляет собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее два N атома, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

200. Соединение формулы (I) по п. 199 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



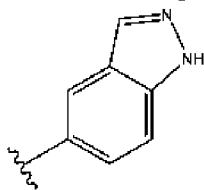
где R3 представляет собой

201. Соединение формулы (I) по п. 199 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



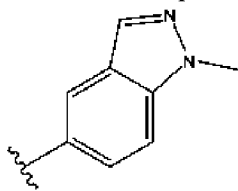
где R3 представляет собой

202. Соединение формулы (I) по п. 199 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



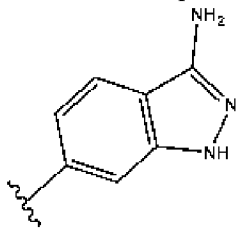
где R3 представляет собой

203. Соединение формулы (I) по п. 199 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



где R3 представляет собой

204. Соединение формулы (I) по п. 199 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

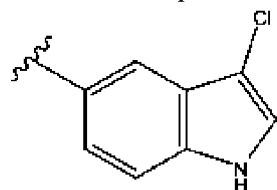


где R3 представляет собой

205. Соединение формулы (I) по п. 195-196 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

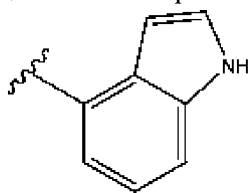
где R3 представляет собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один атом N, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN, и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

206. Соединение формулы (I) по п. 205 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



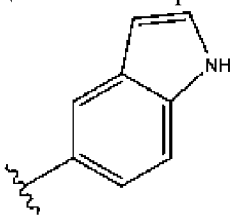
где R3 представляет собой

207. Соединение формулы (I) по п. 205 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



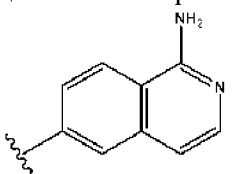
где R3 представляет собой

208. Соединение формулы (I) по п. 205 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



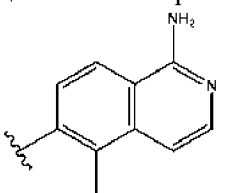
где R3 представляет собой

209. Соединение формулы (I) по п. 205 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



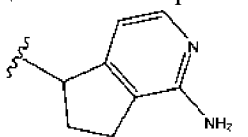
где R3 представляет собой

210. Соединение формулы (I) по п. 205 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



где R3 представляет собой

211. Соединение формулы (I) по п. 205 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



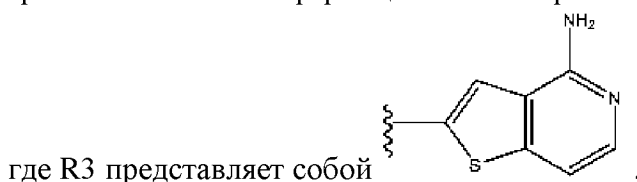
где R3 представляет собой

212. Соединение формулы (I) по п. 195 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R3 представляет собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо,

содержащее один атом N и один атом S, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN, и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

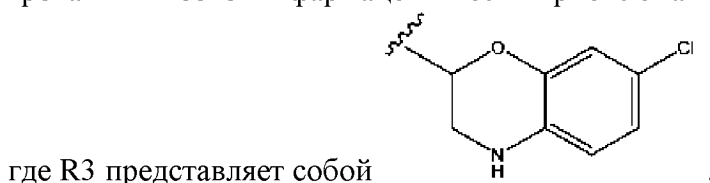
213. Соединение формулы (I) по п. 212 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



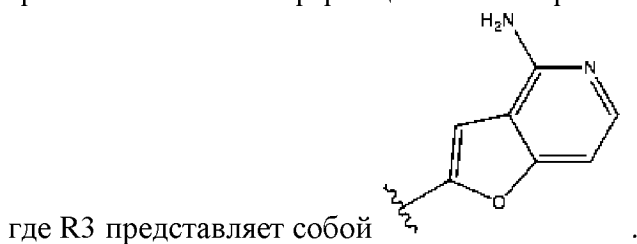
214. Соединение формулы (I) по п. 195-196 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R3 представляет собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один атом N и один атом O, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN, и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

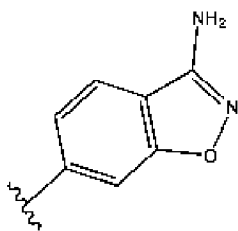
215. Соединение формулы (I) по п. 214 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



216. Соединение формулы (I) по п. 214 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



217. Соединение формулы (I) по п. 214 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



где R3 представляет собой

218. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-194 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R3 представляет собой фенил, пиридил или тиофенил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂ галогена, CN, CF₃, C(=NH)NH₂ и гетероарила^b.

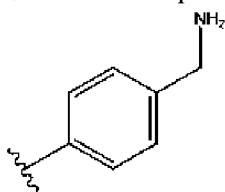
219. Соединение формулы (I) по п. 218 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R3 представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂ галогена, CN, CF₃, C(=NH)NH₂ и гетероарила^b.

220. Соединение формулы (I) по п. 219 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

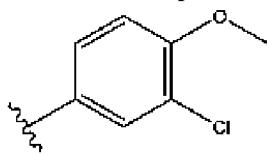
где R3 представляет собой фенил, замещенный алкилом^b.

221. Соединение формулы (I) по п. 220 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



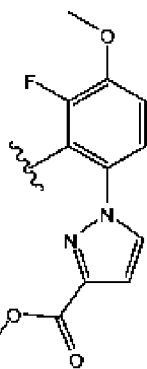
где R3 представляет собой

222. Соединение формулы (I) по п. 219 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



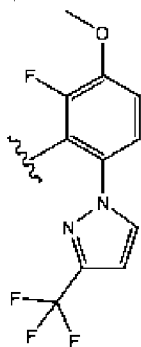
где R3 представляет собой

223. Соединение формулы (I) по п. 219 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



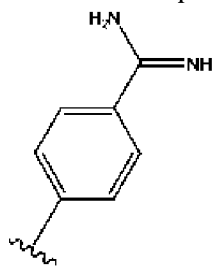
где R3 представляет собой

224. Соединение формулы (I) по п. 219 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



где R3 представляет собой

225. Соединение формулы (I) по п. 219 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



где R3 представляет собой

226. Соединение формулы (I) по п. 218 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

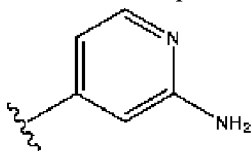
где R3 представляет собой пиридил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂ галогена, CN, CF₃, C(=NH)NH₂ и гетероарила^b.

227. Соединение формулы (I) по п. 226 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R3 представляет собой пиридил, замещенный NH₂.

228. Соединение формулы (I) по п. 227 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь),

дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

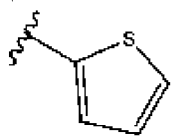


где R3 представляет собой

229. Соединение формулы (I) по п. 218 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

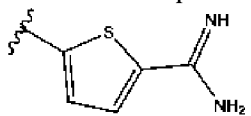
где R3 представляет собой тиофенил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂ галогена, CN, CF₃, C(=NH)NH₂ и гетероарила^b.

230. Соединение формулы (I) по п. 229 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



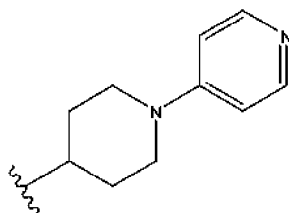
где R3 представляет собой

231. Соединение формулы (I) по п. 229 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



где R3 представляет собой

232. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-194 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



где R3 представляет собой

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

где хиральный центр *1 имеет (S)- конфигурацию.

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

приемлемая соль и/или сольват,

где хиральный центр *2 имеет (R)-конфигурацию.

235. Соединение, выбранное из любого соединения из таблиц 1-23, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или сольват соли.

236. Соединение по любому из предшествующих пунктов.

237. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предшествующих пунктов 1-235.

238. Фармацевтически приемлемый сольват по любому из предшествующих пунктов 1-235.

239. Фармацевтически приемлемый сольват соли по любому из предшествующих пунктов 1-235.

240. Фармацевтическая композиция, содержащая:

соединение по п. 236, фармацевтически приемлемую соль по п. 237, фармацевтически приемлемый сольват по п. 238 или фармацевтически приемлемый сольват соли по п. 239; и

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

241. Соединение по п. 236, фармацевтически приемлемая соль по п. 237, фармацевтически приемлемый сольват по п. 238, фармацевтически приемлемый сольват соли по п. 239, или фармацевтическая композиция по п. 240, для применения в медицине.

242. Применение соединения по п. 236, фармацевтически приемлемой соли по п. 237, фармацевтически приемлемого сольвата по п. 238, фармацевтически приемлемого сольвата соли по п. 239, или фармацевтической композиции по п. 240, в получении лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора ХПа.

243. Способ лечения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора ХПа, включающий введение нуждающемуся субъекту терапевтически эффективного количества соединения по п. 236, фармацевтически приемлемой соли по п. 237, фармацевтически приемлемого сольвата по п. 238, фармацевтически приемлемого сольвата соли по п. 239, или фармацевтической композиции по п. 240.

244. Соединение по п. 236, фармацевтически приемлемая соль по п. 237, фармацевтически приемлемый сольват по п. 238, фармацевтически приемлемый сольват соли по п. 239 или фармацевтическая композиция по п. 240, для применения в способе лечения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора ХПа.

245. Применение по п. 242, способ по п. 243 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения по п. 244, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора ХПа, представляет собой брадикинин-опосредованный ангионевротический отек.

246. Применение по п. 245, способ по п. 245 или соединение, фармацевтически

приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения по п. 245, где брадикинин-опосредованный ангионевротический отек представляет собой наследственный ангионевротический отек.

247. Применение по п. 245, способ по п. 245 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения по п. 245, где брадикинин-опосредованный ангионевротический отек не является наследственным.

248. Применение по п. 242, способ по п. 243 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения по п. 244, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора XIIa, выбрано гиперпроницаемости сосудов, инсульта, включая ишемический инсульт и геморрагические случаи; отека сетчатки; диабетической ретинопатии; ДМЭ; окклюзии вен сетчатки; и ВДМ.

249. Применение по п. 242, способ по п. 243 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения по п. 244, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора XIIa, представляет собой тромботическое заболевание.

250. Применение по п. 249, способ по п. 249 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения по п. 249, где тромботическое заболевание представляет собой тромбоз; тромбозмболии, вызванные повышенной склонностью медицинских изделий, контактирующих с кровью, к вызыванию свертывания крови; протромботические состояния, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром), венозная тромбозмболия (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.

251. Применение по п. 242, способ по п. 243 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения по п. 244, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора XIIa, выбрано 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.

252. Применение по пунктам 242 и 245-251, способ по п. 243 и 245-251, или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения по п. 244 и 245-251, где соединение нацелено на FXIIa.

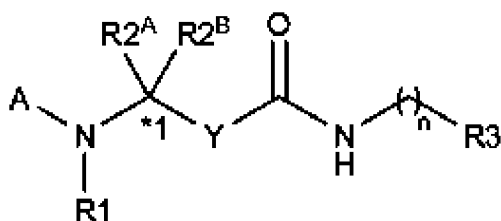
253. Применение по пунктам 242 и 245-252, способ по п. 243 и 245-252 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения по п. 244 и 245-252, где соединение или фармацевтическое соединение вводят парентерально.

254. Применение по пунктам 242 и 245-253, способ по п. 243 и 245-253 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения по п. 244 и 245-253, где соединение фармацевтической композиции вводят в форме, подходящей для инъекции.

255. Применение по пунктам 242 и 245-254, способ по п. 243 и 245-254 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения по п. 244 и 245-254, где соединение фармацевтической композиции вводят в форме, подходящей для интравитреального введения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



Формула (I)

где

*1 обозначает хиральный центр

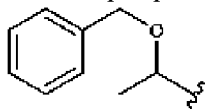
n=0, 1 или 2;

A выбран из H, -(C=O)R₄, -SO₂R₆ и -(CH₂)-R₁₃;

Y представляет собой или связь или -[CHR₅]-;

R₁ представляет собой H или алкил^b;

R₂^A выбран из H, алкила, (CH₂)₀₃арила, (CH₂)₀₃гетероарила, (CH₂)₀₃циклоалкила,



(CH₂)₀₃[бензотиофена], (CH₂)₀₋₃-[индола, и

когда Y представляет собой связь, R₁ и R₂^A, вместе с атомом азота, с которым соединен R₁, и атомом углерода, с которым соединен R₂^A, могут быть соединены алкиленом, образуя 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, необязательно где 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл может быть замещен арилом, или где два соседних атома углерода в 4-, 5- или 6-членном насыщенном гетероцикле могут быть соединены, образуя 6-членное ароматическое кольцо, или где два соседних атома углерода в 4-, 5- или 6-членном насыщенном гетероцикле могут быть соединены, образуя 3, 4- или 5-членное насыщенное углеводородное кольцо, которое может быть необязательно моно- или дизамещенным алкилом^b;

когда Y представляет собой -[CHR₅]-, R₅ представляет собой H; или,

когда Y представляет собой -[CHR₅]-, вместе с атомами углерода, с которыми соединен каждый из R₅ и R₂^A, R₅ и R₂^A могут быть соединены алкиленом, образуя 4-, 5-, 6-членное насыщенное кольцо; или

когда Y представляет собой -[CHR₅]-, вместе с атомом азота, с которым соединен R₁, атомом углерода, с которым соединен R₅, и атомом углерода, с которым соединены оба R₂^A и R₂^B, R₅ и R₁ могут быть соединены алкиленом, образуя насыщенный 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно где один атом в насыщенном 4-, 5- или 6-членном гетероцикле может быть соединен алкиленом для соединения с R₂^A;

R₂^B представляет собой H или алкил^b; или,

R₂^A и R₂^B, вместе с углеродом, с которым соединены оба R₂^A и R₂^B, могут быть соединены алкиленом или гетероалкиленом, образуя 3-, 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно где 3-, 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо содержит один или

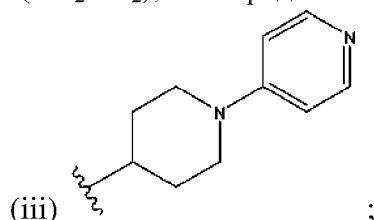
два кольцевых члена, которые выбраны из N и O;

R3 представляет собой:

(i) конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из S и N, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим и, необязательно, бициклическое кольцо содержит один дополнительный гетероатом, независимо выбранный из N, O и S; необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN, и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо; или

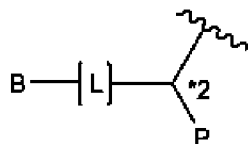
(ii) фенил, пиридил или тиофенил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂ галогена, CN, CF₃, C(=NH)NH₂ и гетероарила^b;

где когда n=1, и R3 представляет собой фенил, замещенный, по меньшей мере, одним -(CH₂NH₂), R2^A представляет собой алкил, и R2^B представляет собой H; или



R4 представляет собой один из:

(i) группа формулы (II),



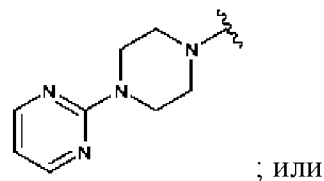
Формула (II)

где -[L]- представляет собой связь, -[(CH₂)₁₋₄]-, -[(CH₂)-O-(CH₂)]- или -[O-(CH₂)]-; и P представляет собой алкокси, OH или NR₁₁R₁₂;

где *2 обозначает хиральный центр, и

где когда -[L]- представляет собой связь, V представляет собой C₁₋₄ линейный или разветвленный углеводород, и

где когда -[L]- представляет собой -[(CH₂)₁₋₄]-, -[(CH₂)-O-(CH₂)]-, или -[O-(CH₂)]-, V представляет собой OH, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил или



(ii) -(CH₂)_m-[конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо], где, по меньшей мере, один кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из O, N или S, и необязательно, 1, 2 или 3 дополнительных кольцевых атома

можно выбрать из N или NH; где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила^b; где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть соединено с $-(CH_2)_m-$ через 6- или 5-членное кольцо; или,

(iii) метил, $-C(CH_3)_2(OH)$, $-C(CH_3)_2(NHMe)$, $-(CH_2)_m-(арил)$, $-(CH_2)_m-(циклоалкил)$, $-(CH_2)_m-(гетероарил)$, $-(CH_2)_m-(гетероциклил)$, $-(CH_2)-(алкил)$, $-(CH(галоген)_2)$, $-(CH_2)_m-(NR_8R_9)$, $(CH_2)_m-(NR_{10}R_7)$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_k-(арил)$, $-(CH_2)_m-(SO_2)-(CH_2)_k-(арил)$, $-(CH_2)_m-(алкокси)$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_k-(гетероарил)$, или $-(CH_2)_m-[пиридон, который может быть необязательно замещен алкилом^b или CF_3];$

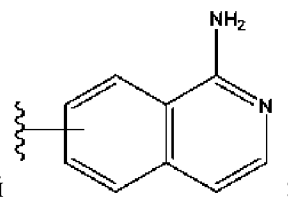
где $k=0, 1, 2$, или 3 ;

где $m=0, 1, 2$ или 3 ;

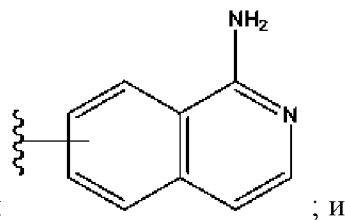
где:

когда Y представляет собой $-[CHR_5]-$, и R_5 представляет собой H, R_2^A представляет собой CH_2 -арил или H; и

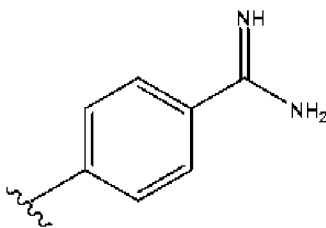
когда Y представляет собой $-[CHR_5]-$, R_3 представляет собой



когда A представляет собой H, R_3 представляет собой



когда R_3 представляет собой



, R_2^A не является H;

где:

R_6 представляет собой алкил или $-(CH_2)_{0-3}-(арил)$;

R_7 независимо выбран из H, $-SO_2CH_3$, метила, этила, пропила, изопропила и циклоалкила;

R_8 и R_9 независимо выбраны из H, $-SO_2CH_3$, алкила^b, гетероарила^b и циклоалкила; или R_8 и R_9 , вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR_{10} , S и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила^b, алкокси, OH, галогена, $-SO_2CH_3$ и CF_3 ; или R_8 и R_9 , вместе с атомом азота, с

которым они соединены, образуют содержащее углерод 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое конденсировано с арилом^b или гетероарилом^b;

R10 независимо выбран из H, -SO₂R6, алкила^b, -(CH₂)₀₋₃арила^b, -(CH₂)₀₋₃гетероарила^b, циклоалкила, -(C=O)-(арила) и -(CH₂)₀₋₃гетероциклила^b; или R10 представляет собой содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR7, S, SO, SO₂ и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила^b, алкокси, OH, галогена, -SO₂CH₃ и CF₃;

R11 и R12 независимо выбраны из H, алкила^b, -SO₂R6, циклоалкила, -(C=O)O-(алкила^b), -(C=O)-фенила, -CH₂-фенила и CH₂-COOH; или R11 и R12 вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и NR10, где гетероциклическое кольцо может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из алкила^b, OH, галогена и CF₃;

R13 выбран из гетероарила, циклоалкила, гетероциклила и арила^b;

где:

алкокси представляет собой линейный O-присоединенный углеводород из 1-6 атомов углерода (C₁-C₆) или разветвленный O-присоединенный углеводород из 3-6 атомов углерода (C₃-C₆); алкокси может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, CF₃, -N(R7)₂ и фтора;

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 6 атомов углерода (C₁-C₆), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-6 атомов углерода (C₃-C₆); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкокси, OH, NR8R9, -NHCOCH₃, -CO(гетероциклила^b), COOR8, CONR8R9, CN, CF₃, галогена, оксо и гетероциклила^b;

алкил^b представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 6 атомов углерода (C₁-C₆), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-6 атомов углерода (C₃-C₆); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкокси, OH, -N(R7)₂, -NHCOCH₃, CF₃, галогена, оксо и циклопропана;

алкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 1-5 атомов углерода (C₁-C₅); алкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C₁-C₆)алкокси, OH, CN, CF₃ и галогена;

арил представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, -SO₂CH₃, галогена, -SO₂NR8R9, CN, -(CH₂)₀₋₃-O-гетероарила^b, арила^b, -O-арила^b, -(CH₂)₀₋₃-гетероциклила^b, -(CH₂)₁₋₃-арила^b, (CH₂)₀₃гетероарила^b, COOR8, -

CONR8R9, $-(CH_2)_{0-3}-NR8R9$, OCF_3 и CF_3 ; или два соседних атома углерода в ариле могут быть необязательно соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6, или 7 кольцевых члена, которое может быть необязательно замещено OH; или необязательно где два соседних атома углерода в ариле соединены, образуя 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, которые выбраны из N, NR10, S и O;

арил^b представляет собой фенил, бифенил или нафтил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, алкокси, OH, $-SO_2CH_3$, $N(R7)_2$, галогена, CN, и CF_3 ; или два соседних атома углерода в ариле могут быть необязательно соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена;

циклоалкил представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо из 3-6 атомов углерода (C_3-C_6); циклоалкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, OH, CN, CF_3 и галогена; необязательно где два соседних кольцевых атома в циклоалкиле соединены, образуя 5- или 6-членное насыщенное углеводородное кольцо;

галоген представляет собой F, Cl, Br или I;

гетероалкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-5 атомов углерода (C_2-C_5), где 1 или 2 из 2-5 атомов углерода заменены на NR10, S или O; гетероалкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, CN, CF_3 и галогена;

гетероарил представляет собой 5- или 6-членное содержащее углерод ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR10, S и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, гетероарила^b, фенила, циклоалкила, OH, OCF_3 , галогена, гетероциклила^b, CN и CF_3 ;

гетероарил^b представляет собой 5- или 6-членное содержащее углерод ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR10, S и O; гетероарил^b может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, алкокси, OH, OCF_3 , $COOCH_3$, $COOCH_2CH_3$, $COO-(CH_2)_2-CH_3$, $COO-(iPr)$, галоген, CN и CF_3 ;

гетероциклил представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один, два, три или четыре кольцевых члена, которые выбраны из N, NR10, S, SO, SO_2 и O; гетероциклил может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила^b, OH, OCF_3 , галогена, оксо, CN, NR8R9, $-O(арила^b)$, $-O(гетероарила^b)$ и CF_3 ; или необязательно где два кольцевых атома в гетероциклиле соединены алкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена; или необязательно где

два кольцевых атома в гетероциклиле соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена; или необязательно где два соседних кольцевых атома в гетероциклиле соединены, образуя 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое может необязательно содержать 1 или 2 гетероатома, которые выбраны из N, NR10, S и O;

гетероциклил^b представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR7, S, SO, SO₂ и O; гетероциклил^b может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, алкокси, OH, OCF₃, галогена, оксо, CN и CF₃;

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

2. Соединение формулы (I) по п. 1 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

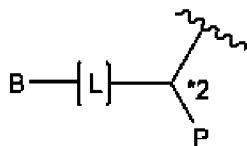
где $n=1$.

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

где A представляет собой $-(C=O)R_4$.

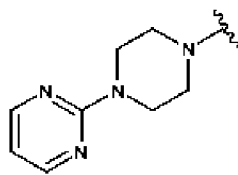
4. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R₄ представляет собой группу формулы (II),



Формула (II)

где $-[L]-$ представляет собой $-[(CH_2)_{1-4}]$ -, $-[(CH_2)-O-(CH_2)]$ - или $-[O-(CH_2)]$ -; P представляет собой алкокси, OH или NR₁₁R₁₂; и V представляет собой OH, арил,



гетероарил, гетероциклил, циклоалкил или

5. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их

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

где R представляет собой NR¹¹R¹².

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

где R представляет собой NHR¹².

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

где R выбран из NH₂, NH(алкила) и NH(циклогексила).

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

где R представляет собой NH₂.

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

где R представляет собой NH(iPr).

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

где R представляет собой NH(циклогексил).

11. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-5 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R представляет собой N-соединенный пирролидинил.

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

где -[L]- представляет собой -[(CH₂)₁₋₄]-.

13. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их

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

где $-[L]-$ представляет собой $-[(CH_2)_2]-$.

14. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-12 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $-[L]-$ представляет собой $-[(CH_2)_4]-$.

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

где В представляет собой арил.

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

где В представляет собой фенил.

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

где В представляет собой гетероцикл.

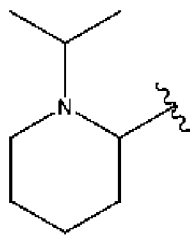
18. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-14 и 17, или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В представляет собой пиперидинил.

19. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-3 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R⁴ представляет собой $-(CH_2)_m-$ (гетероцикл).

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

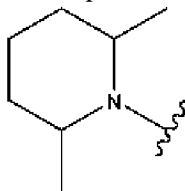


где R4 представляет собой

21. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-3 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R4 представляет собой $-(CH_2)_m-(NR_8R_9)$.

22. Соединение формулы (I) по п. 18 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



где $-(NR_8R_9)$ представляет собой

23. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1-2 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где A представляет собой $-SO_2R_6$.

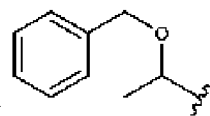
24. Соединение формулы (I) по любому предшествующему пункту или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 представляет собой H.

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

где R_2^A выбран из H, алкила, $(CH_2)_{03}$ арила, $(CH_2)_{03}$ гетероарила,

$(CH_2)_{03}$ циклоалкила, $(CH_2)_{03}$ [бензотиофена], $(CH_2)_{0-3}$ -[индола] и



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

где $R2^A$ представляет собой алкил.

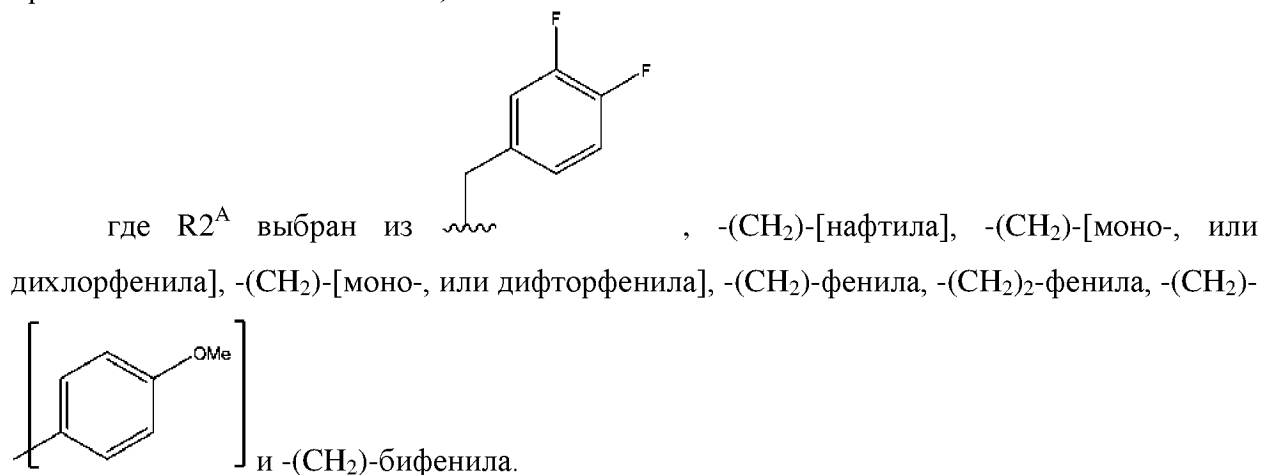
27. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ представляет собой метил.

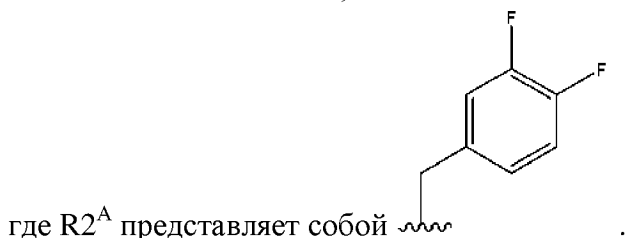
28. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-25 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R2^A$ представляет собой $-(CH_2)_{03}$ арил.

29. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-25 и 28, или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



30. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-25 и 28-29 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



31. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-23 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где $R1$ и $R2^A$, вместе с атомом азота, с которым соединен $R1$, и атомом углерода, с

которым соединен R2A, соединены алкиленом, образуя 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл.

32. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-23 и 32, или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R1 и R2^A, вместе с атомом азота, с которым соединен R1, и атомом углерода, с которым соединен R2A, соединены алкиленом, образуя 4-членный насыщенный гетероцикл.

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

где Y представляет собой связь.

34. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-23 и 33 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R2^A и R2^B, вместе с углеродом, с которым соединены оба R2^A и R2^B, соединены алкиленом или гетероалкиленом, образуя 3-, 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо.

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

где R3 представляет собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из S и N, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим и, необязательно, бициклическое кольцо содержит один дополнительный гетероатом, независимо выбранный из N, O и S; необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN, и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

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

где R3 представляет собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее атом N, и, необязательно, бициклическое кольцо содержит один дополнительный гетероатом, независимо выбранный из N и O.

37. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-35 или его

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

где R3 представляет собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один атом S, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим; где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN, и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

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

где R3 представляет собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее два атома N, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN, и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

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

где R3 представляет собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один атом N, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN, и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

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

где R3 представляет собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один атом N и один атом O, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN, и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

41. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-35 или его

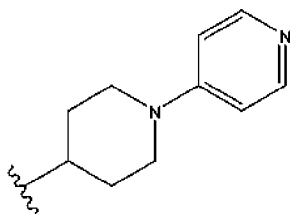
таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где R3 представляет собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее один атом N и один атом S, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, необязательно где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂, галогена, CN, и CF₃; где конденсированное 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

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

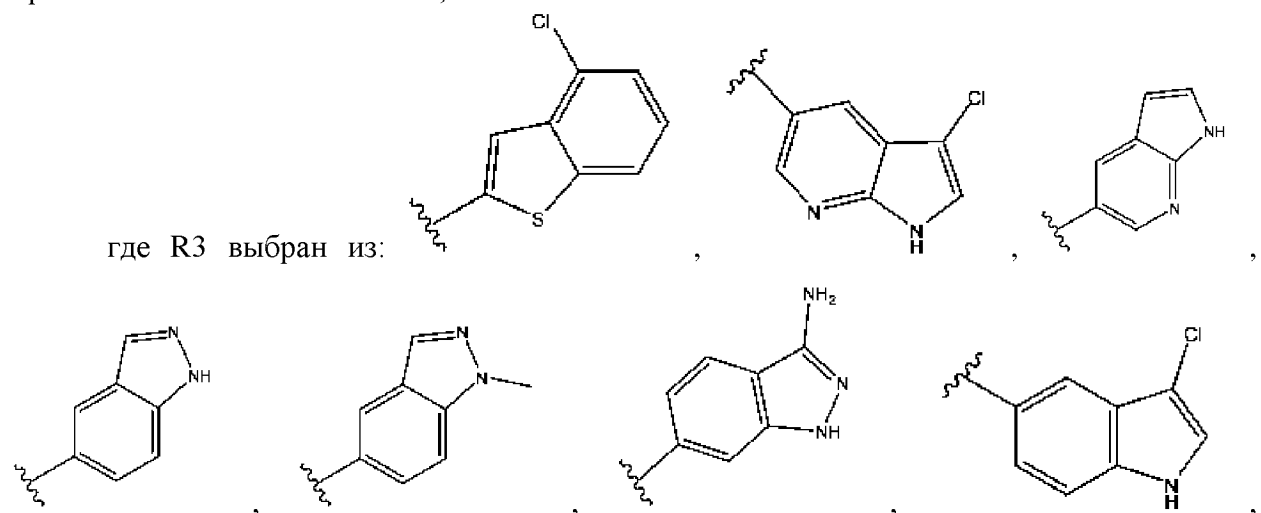
где R3 представляет собой фенил, пиридил или тиофенил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила^b, алкокси, OH, NH₂ галогена, CN, CF₃, C(=NH)NH₂ и гетероарила^b.

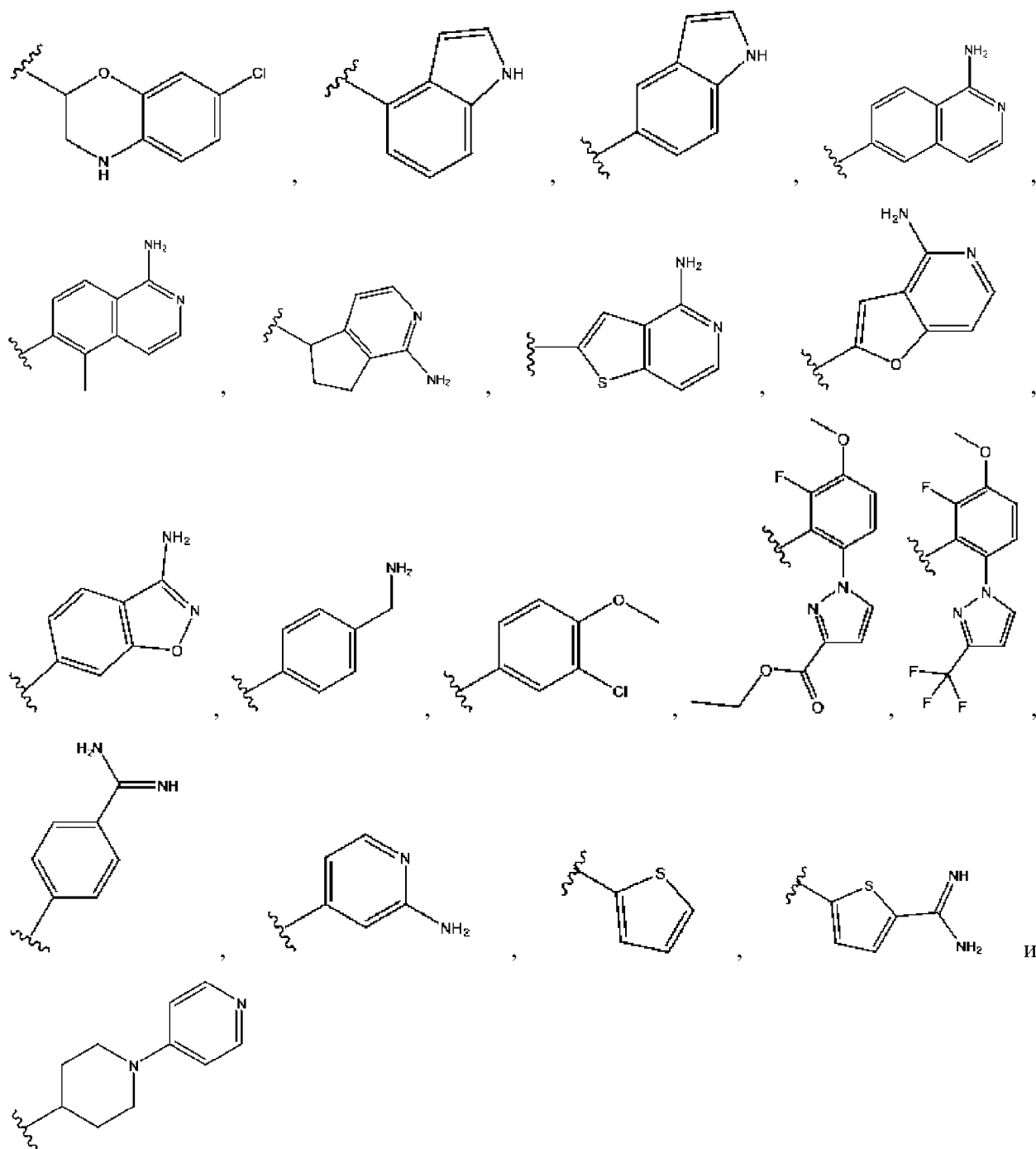
43. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-34 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



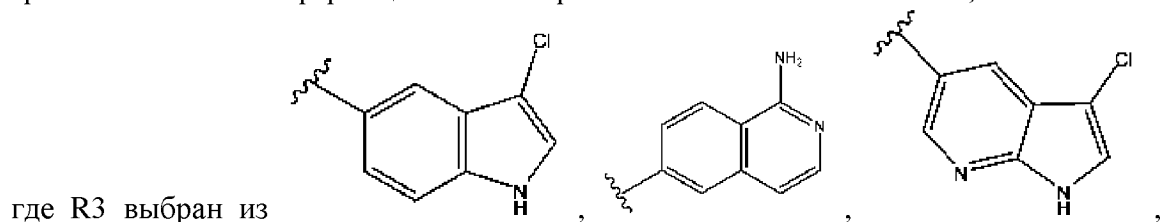
где R3 представляет собой

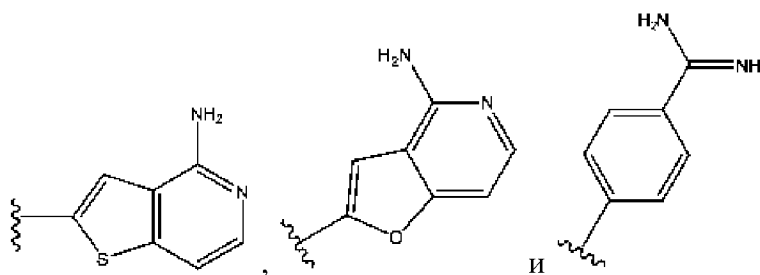
44. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-34 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,





45. Соединение формулы (I) по п. 44 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,





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

где хиральный центр *1 имеет (S)-конфигурацию.

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

где хиральный центр *2 имеет (R)-конфигурацию.

48. Соединение, выбранное из любого соединения из таблиц 1-23, и его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

49. Фармацевтическая композиция, содержащая: соединение или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват по любому из пунктов 1-48, и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

50. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пунктов 1-48, или фармацевтическая композиция по п. 49 для применения в медицине.

51. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по любому из пунктов 1-48, или фармацевтической композиции по п. 49 в получении лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора XIIa.

52. Способ лечения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора XIIa, включающий введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по любому из пунктов 1-48, или фармацевтической композиции по п. 49.

53. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пунктов 1-48 или фармацевтическая композиция по п. 49 для применения в способе лечения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора XIIa.

54. Применение по п. 51, способ по п. 52 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п. 53, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора XIIa, представляет собой брадикинин-опосредованный ангионевротический отек.

55. Применение по п. 54, способ по п. 54 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п. 54, где брадикинин-опосредованный ангионевротический отек представляет собой наследственный ангионевротический отек.

56. Применение по п. 54, способ по п. 54 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п. 54, где брадикинин-опосредованный ангионевротический отек не является наследственным.

57. Применение по п. 51, способ по п. 52 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п. 53, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора ХIIa, выбрано из гиперпроницаемости сосудов; инсульта, включая ишемический инсульт и геморрагические случаи; отека сетчатки; диабетической ретинопатии; ДМЭ; окклюзии вен сетчатки; и ВДМ.

58. Применение по п. 51, способ по п. 52 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п. 53, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора ХIIa, представляет собой тромботическое заболевание.

59. Применение по п. 58, способ по п. 58 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п. 58, где тромботическое заболевание представляет собой тромбоз; тромбозмболии, вызванные повышенной склонностью медицинских изделий, контактирующих с кровью, к вызыванию свертывания крови; протромботические состояния, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром), венозную тромбозмболию (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.

60. Применение по п. 51, способ по п. 52 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п. 53, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора ХIIa, выбран из нейровоспаления; нейровоспалительных/нейродегенеративных расстройств, таких как РС (рассеянный склероз); других нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, эпилепсии и мигрени; сепсиса; бактериального сепсиса; воспаления; гиперпроницаемости сосудов; и анафилаксии.

61. Применение по любому из пунктов 51 или 5-60, способ по любому из пунктов 52 или 54-60 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 53 или 54-60, где

соединение нацелено на FXIIa.