

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202290501 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.07.26

(22) Дата подачи заявки  
2019.08.21

(51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 453/02 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 495/04 (2006.01)  
A61P 7/02 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)  
A61P 25/06 (2006.01)  
A61P 25/08 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 31/00 (2006.01)  
A61K 31/444 (2006.01)  
A61K 31/4545 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61K 31/541 (2006.01)  
A61K 31/551 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ

(86) PCT/GB2019/052357

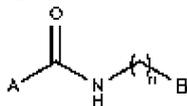
(87) WO 2021/032934 2021.02.25

(71) Заявитель:  
КАЛВИСТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:  
Дэйви Ребекка Луиз, Эдварде Ханнах  
Джой, Эванс Дэвид Майкл, Ходгсон  
Саймон Тинби, Кридлэнд Эндрю  
Питер, Гансиа Эмануэла, Голдсмит  
Эрика Ли, Хинчлифф Пол Стюарт,  
Джанду Карамджит Сингх, Смит  
Элан Джон (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 А, В и n определены в описании.

A1

202290501

202290501

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 570953EA/019

### ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ

Настоящее изобретение относится к ингибиторам ферментов, которые представляют собой ингибиторы фактора XIIIa (FXIIIa), и к фармацевтическим композициям и применениям данных ингибиторам.

#### Уровень техники настоящего изобретения

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

FXIIIa представляет собой сериновую протеазу (EC 3.4.21.38), полученную из ее зимогенного предшественника, фактора XIII (FXIII), который экспрессируется геном F12. Одноцепочечный FXIII 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 FXIII до тяжелой и легкой цепей FXIIIa резко увеличивает каталитическую активность. FXIIIa, который сохраняет свою полную тяжелую цепь, представляет собой  $\alpha$ FXIIIa. FXIIIa, который сохраняет небольшой фрагмент своей тяжелой цепи, представляет собой  $\beta$ FXIIIa. Раздельная каталитическая активность  $\alpha$ FXIIIa и  $\beta$ FXIIIa способствует активации и биохимическим функциям FXIIIa. Мутации и полиморфизмы в гене F12 могут изменять расщепление FXIII и FXIIIa.

FXIIIa имеет уникальную и специфическую структуру, которая отличается от многих других сериновых протеаз. Например, Tyr99 в FXIIIa 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 FXIIIa имеет неполную «ароматическую вставку», что приводит к более открытому Р4 карману. Смотри, например, “Crystal structures of the recombinant  $\beta$ -factor XIIIa protease with bound Thr-Arg u Pro-Arg substrate mimetics” M. Pathak et al., Acta. Cryst, 2019, D75, 1-14; “Structures of human plasma  $\beta$ -factor XIIIa cocrystallized with potent inhibitors” A Dementiev et al., Blood Advances 2018, 2(5), 549-558; “Design of Small-Molecule Active-Site Inhibitors of the S1A Family Proteases as Procoagulant u Anticoagulant Drugs” P. M. Fischer, J. Med. Chem., 2018, 61(9), 3799-3822; “Assessment of the protein interaction between coagulation factor XIII u corn tryфунт/кв. дюйм inhibitor by molecular docking ubiochemical validation” B. K. Hamad et al. Journal of Thrombosis и Haemostasis, 15: 1818-1828.

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

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

“Наследственный ангионевротический отек” можно определить как любое расстройство, характеризующееся повторяющимися эпизодами брадикинин-опосредованного ангионевротического отека (например, сильный отек), вызванного наследственной генетической дисфункцией/сбоем/мутацией. В настоящее время известны три категории НАО: (i) НАО типа 1, (ii) НАО типа 2, и (iii) нормальный НАО с ингибитором C1 (нормальный НАО C1-инг). Однако работа по определению этиологии НАО продолжается, поэтому ожидается, что в будущем могут быть определены дополнительные типы НАО.

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

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

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

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

Факторы окружающей среды, которые могут вызывать АЕ-нС1 инг, включают загрязнение воздуха (Kedarisetty et al, *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Apr 30;194599819846446. doi: 10.1177/0194599819846446) и наночастицы серебра, такие как наночастицы серебра, применяемые в качестве антибактериальных компонентов в 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., (Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017 Oct;26(10):1190-1196. doi: 10.1002/pds.4260) также сообщает о риске ангионевротического отека у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, ингибиторы БРА и бета-блокаторы. Diestro et al. (J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019 May;28(5):e44-e45. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.030) также сообщает о возможной связи между некоторыми ангионевротическими отеками и БРА.

Giard et al. (Dermatology. 2012;225(1):62-9. doi: 10.1159/000340029) сообщает, что брадикинин-опосредованный ангионевротический отек может быть вызван эстрогенной контрацепцией, 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 *ApoE<sup>-/-</sup>* (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. ("Аминотриазол immunomodulators for treating autoimmune diseases" WO2017/123518) и Ponda et al. ("Аминотриазол 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).

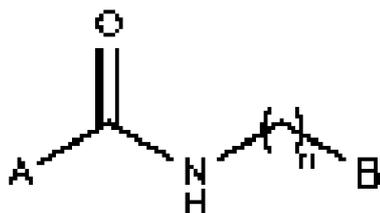
Однако, остается потребность в разработке новых ингибиторов FXIIa, которые будут пригодны в лечения широкого спектра заболеваний, в частности ангионевротического отека; НАО, включая: (i) НАО типа 1, (ii) НАО типа 2, и (iii) нормального НАО с ингибитором C1 (нормальный НАО C1-инг); ВК-АЕпН, в том числе 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 гетероциклических производных, которые представляют собой ингибиторы фактора XIIa (FXIIa). Соединения настоящего изобретения являются потенциально пригодными в лечении заболеваний ил расстройств, в которых участвует ингибирование фактора XIIa. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям ингибиторов, к применению композиций в качестве терапевтических агентов и к способам лечения, применяя данную композицию.

В первом аспекте, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I)

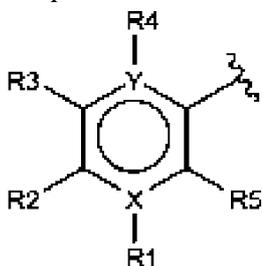


Формула (I)

где:

n равен 0, 1 или 2;

A представляет собой 6-членный гетероарил формулы (II),



Формула (II)

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y представляет собой N;

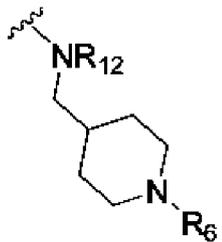
где R5 выбран из  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероциклила),  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероарила),  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (арила),  $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (арила),  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероциклила),  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$  и  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{O}$ (арила); где R2 и R3 независимо выбраны из H, галогена, алкокси, алкила, циклоалкила, арила и гетероарила;

где R1 и R4 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, галогена, алкокси, алкила, циклоалкила, арила и гетероарила; или

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y представляет собой N;

где R1, R4 и R5 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, галогена и алкила;

где один из R2 или R3 представляет собой



, и второй из R2 или R3 выбран из H, галогена или алкила;

где R6 представляет собой H, алкил или гетероарил<sup>b</sup>; или

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y представляет собой N;

где R1 и R4 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, галогена и алкила;

где R3 представляет собой галоген;

где R2 представляет собой  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (арил),  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероциклил),  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероарил),  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (арил),  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероциклил) и  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероарил); и

где R5 представляет собой H, алкил и галоген; or

где X и Y представляют собой C;

где R4 представляет собой H, галоген, алкил;

где R5 представляет собой H или алкил;

где R3 представляет собой H или галоген;

где один из R1 и R2 представляет собой  $-(\text{CH}_2)$ (гетероциклил) или  $-\text{N}(\text{R}_{12})\text{CO}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероциклил), и второй из R1 и R2 выбран из H и алкила;

где X представляет собой C или N, и Y представляет собой C;

R1 отсутствует, H или алкил;

R4 представляет собой H или алкил;

R5 представляет собой H или алкил;

где или: (a) R2 и R3, вместе с атомами углерода, с которыми они соединены, образуют фенил или 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил, где фенил может быть необязательно замещен как для арила<sup>b</sup>, и где 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил может быть необязательно замещен как для гетероарила<sup>b</sup>, или (b) R2 и R3 независимо выбраны из H и галогена, где, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой галоген, или (c) R2 и R3 независимо выбраны из H, арила<sup>b</sup> и

гетероарила<sup>b</sup>, где, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой арил<sup>b</sup> или гетероарил<sup>b</sup>;

В представляет собой один из:

(i) конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо, содержащее N и, необязательно, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, OH, галогена, CN, -COOR13, -CONR13R14, CF<sub>3</sub> и -NR13R14;

где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо;

(ii) фенил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, гетероарила, алкокси, гетероциклила, OH, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, и содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N и N12, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила, алкокси, OH, галогена и CF<sub>3</sub>; or

(iii) фенил, где два соседних атома углерода в фениле или соединены вместе -N=C-N(R8)-C(=O)-, образуя хиназолинон, или соединены вместе -CH<sub>2</sub>-N(R8)-C(=O)-, образуя изоиндолинон; или

(iv) гетероарил; или

(v) конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее N и содержащее ароматическое кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом и, необязательно, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, OH, галогена, CN, -COOR13, -CONR13R14, CF<sub>3</sub> и -NR13R14; где 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо;

алкокси представляет собой линейный O-присоединенный углеводород из 1-6 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) или разветвленный O-присоединенный углеводород из 3-6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); алкокси может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, CF<sub>3</sub>, -N(R12)<sub>2</sub> и фтора;

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 10 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-10 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, NR13R14, -NHCOCH<sub>3</sub>, -CO(гетероциклила<sup>b</sup>), COOR13, CONR13R14, CN, CF<sub>3</sub>, галогена, оксо и гетероциклила<sup>b</sup>;

алкил<sup>b</sup> представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 10 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-

10 атомов углерода ( $C_3-C_{10}$ ); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из ( $C_1-C_6$ )алкокси, OH,  $-N(R_{12})_2$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $CF_3$ , галогена, оксо, гетероциклила<sup>b</sup> 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, CN,  $-(CH_2)_{0-3}$ -O-гетероарила<sup>b</sup>, арила<sup>b</sup>, -O-арила<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_{0-3}$ -гетероциклила<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_{1-3}$ -арила<sup>b</sup>,  $(CH_2)_{0-3}$ гетероарила<sup>b</sup>, COOR13,  $-CONR_{13}R_{14}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}$ -NR13R14, OCF<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>; или два соседних атома углерода в ариле могут быть необязательно соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена; 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, NR8, S и O, которое может быть необязательно замещено как для гетероарила<sup>b</sup>;

арил<sup>b</sup> представляет собой фенил, бифенил или нафтил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопрпила, алкокси, OH,  $-SO_2CH_3$ ,  $N(R_{12})_2$ , галогена, CN и CF<sub>3</sub>; 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 алкила<sup>b</sup>, ( $C_1-C_6$ )алкокси, OH, CN,  $CF_3$  и галогена;

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 NR8, S или O; гетероалкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкил ( $C_1-C_6$ )алкокси, OH, CN,  $CF_3$  и галогена;

гетероарил представляет собой 5- или 6-членное содержащее углерод ароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 кольцевых члена, которые выбраны из N, NR8, S и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, гетероциклила<sup>b</sup>, CN и CF<sub>3</sub>;

гетероарил<sup>b</sup> представляет собой 5- или 6-членное содержащее углерод ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR8, S и O; гетероарил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопрпила, алкокси,

$\text{CH}_2$ арила<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN и CF<sub>3</sub>;

гетероциклил представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR<sub>8</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O; гетероциклил может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN, -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -O(арила<sup>b</sup>), -O(гетероарила<sup>b</sup>) и CF<sub>3</sub>; 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 соседних кольцевых атома в гетероциклиле соединены, образуя 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, которые выбраны из N, NR<sub>8</sub>, S и O; или необязательно где кольцевой атом углерода в гетероциклиле замещен гетероалкиленом так, что кольцевой атом углерода в гетероциклиле вместе с гетероалкиленом образует гетероциклил<sup>b</sup>, который является спиро к кольцевому гетероциклилу;

гетероциклил<sup>b</sup> представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR<sub>12</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O; гетероциклил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN, и CF<sub>3</sub>;

R<sub>13</sub> и R<sub>14</sub> независимо выбраны из H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, алкила<sup>b</sup>, гетероарила<sup>b</sup> и циклоалкила; или R<sub>13</sub> и R<sub>14</sub> 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<sub>8</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>; или R<sub>13</sub> и R<sub>14</sub> вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют содержащее углерод 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое конденсировано с арилом<sup>b</sup> или гетероарилом<sup>b</sup>;

R<sub>8</sub> независимо выбран из H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, алкила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>гетероарила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>циклоалкила и -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>гетероциклила<sup>b</sup>; или R<sub>8</sub> представляет собой содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>;

R<sub>12</sub> независимо выбран из H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, метила, этила, пропила, изопропила и циклоалкила;

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

Настоящее изобретение также описано прилагаемыми пронумерованными

вариантами 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, R2 может представлять собой  $-(CH_2)_{0-3}$ -гетероцикллил, который более конкретно может представлять собой пиперидинил. В данном случае, пиперидинил может быть необязательно замещен тем же способом, как “гетероцикллил”.

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

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

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

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

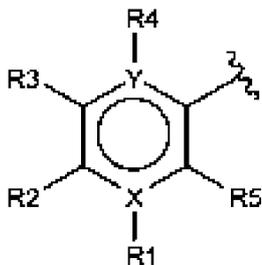
Как указано выше, “гетероалкилен” представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-5 атомов углерода ( $C_2-C_5$ ), где, по меньшей мере, один из 2-5 атомов углерода заменен на NR8, S или O. Например,  $-CH_2O$  представляет собой “гетероалкилен”, содержащий 2 атома углерода, где один из 2 атомов

углерода заменен на O.

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

Как применяют в настоящем изобретении, термин “наследственный ангионевротический отек” 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, А может представлять собой 6-членный гетероарил формулы (II),



Формула (II)

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y представляет собой N;

где R5 выбран из  $-NR_{12}(CH_2)_{0-3}$ (гетероциклила),  $-NR_{12}(CH_2)_{0-3}$ (гетероарила),  $-NR_{12}(CH_2)_{0-3}$ (арила),  $-NR_{13}R_{14}$ ,  $-O(CH_2)_{0-3}$ (арила),  $-O(CH_2)_{0-3}$ (гетероциклила),  $-O-(CH_2)_{1-4}NR_{13}R_{14}$  и  $-NR_{12}(CH_2)_{0-3}O$ (арила); где R2 и R3 независимо выбраны из H, галогена, алкокси, алкила, циклоалкила, арила и гетероарила;

где R1 и R4 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, галогена, алкокси, алкила, циклоалкила, арила и гетероарила.

X может представлять собой N. Y может представлять собой N. Оба X и Y могут представлять собой N.

Когда X представляет собой N, R1 отсутствует. Когда Y представляет собой N, R4 отсутствует.

Когда X представляет собой C, R1 может представлять собой H, галоген, алкокси, алкил, циклоалкил, арил и гетероарил. Более конкретно, R1 может представлять собой H, галоген, алкокси, алкил или циклоалкил.

Когда Y представляет собой C, R4 может представлять собой H, галоген, алкокси, алкил, циклоалкил, арил и гетероарил. Более конкретно, R4 может представлять собой H, галоген, алкокси, алкил или циклоалкил.

R2 может представлять собой H. R2 может представлять собой галоген (например, хлор). R2 может представлять собой алкил (например, метил). R2 может представлять собой алкокси (например, метокси). R2 может представлять собой циклоалкил (например, циклопропан). R2 может представлять собой арил (например, фенил). R2 может представлять собой гетероарил (например, пиридинил).

R3 может представлять собой H. R3 может представлять собой галоген (например, хлор). R3 может представлять собой алкил (например, метил). R3 может представлять собой алкокси (например, метокси). R3 может представлять собой циклоалкил (например, циклопропан). R3 может представлять собой арил (например, фенил). R3 может представлять собой гетероарил (например, пиридинил).

По меньшей мере, один из R2 и R3 может представлять собой галоген, в частности, хлор.

R5 может представлять собой  $-NR_{12}(CH_2)_{0-3}$ (гетероциклил). R5 может представлять собой  $-NR_{12}$ (гетероциклил). R5 может представлять собой  $-NR_{12}CH_2$ (гетероциклил). R5 может представлять собой  $-NR_{12}(CH_2)_2$ (гетероциклил). R5 может представлять собой  $-NR_{12}(CH_2)_3$ (гетероциклил).

R5 может представлять собой  $-O(CH_2)_{0-3}$ (гетероциклил). R5 может представлять собой  $-O$ (гетероциклил). R5 может представлять собой  $-OCH_2$ (гетероциклил). R5 может представлять собой  $-O(CH_2)_2$ (гетероциклил). R5 может представлять собой  $-O(CH_2)_3$ (гетероциклил).

“Гетероциклил” можно выбрать из тетрагидропиранила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пирролидинила и азетидинила, все из которых, как указано выше, могут быть необязательно замещены тем же способом как “гетероциклил”. Например, два соседних кольцевых атома в гетероциклиле могут быть соединены, образуя 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, которые выбраны из N, NR<sub>8</sub>, S и O, такое как имидазол. Когда NR<sub>8</sub> присутствует, R<sub>8</sub> может представлять собой алкил (например,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ) или циклоалкил (например, циклопропан).

R5 может представлять собой  $-NR_{12}(CH_2)_{0-3}$ (гетероарил). R5 может представлять собой  $-NR_{12}$ (гетероарил). R5 может представлять собой  $-NR_{12}CH_2$ (гетероарил). R5 может представлять собой  $-NR_{12}(CH_2)_2$ (гетероарил). R5 может представлять собой  $-NR_{12}(CH_2)_3$ (гетероарил).

“Гетероарил” может представлять собой имидазолил или пиридинил, который, как указано выше может быть необязательно замещен тем же способом как “гетероарил”.

R5 может представлять собой  $-NR_{12}(CH_2)_{0-3}$ (арил). R5 может представлять собой  $-NR_{12}$ (арил). R5 может представлять собой  $-NR_{12}CH_2$ (арил). R5 может представлять собой  $-NR_{12}(CH_2)_2$ (арил). R5 может представлять собой  $-NR_{12}(CH_2)_3$ (арил).

R5 может представлять собой  $-O(CH_2)_{0-3}$ (арил). R5 может представлять собой  $-O$ (арил).  $-OCH_2$ (арил). R5 может представлять собой  $-O(CH_2)_2$ (арил). R5 может представлять собой  $-O(CH_2)_3$ (арил).

R5 может представлять собой  $-\text{NR}12(\text{CH}_2)_{0-3}\text{O}(\text{арил})$ . R5 может представлять собой  $-\text{NR}12\text{-O}(\text{арил})$ . R5 может представлять собой  $-\text{NR}12(\text{CH}_2)\text{O}(\text{арил})$ . R5 может представлять собой  $-\text{NR}12(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{арил})$ . R5 может представлять собой  $-\text{NR}12(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{арил})$ .

"Арил" может представлять собой фенил, который, как указано выше может быть необязательно замещен тем же способом как "арил". Например, арил (например, фенил) может быть замещен гетероциклилом<sup>b</sup>, например, пиперазином или пиперидином. Альтернативно, два соседних атома углерода в ариле (например, фенил) могут быть необязательно соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена (например, 6-членное кольцо, такое как пиперидин).

R5 может представлять собой  $-\text{NR}13\text{R}14$ .

R5 может представлять собой  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NR}13\text{R}14$ . R5 может представлять собой  $-\text{O}(\text{CH}_2)\text{NR}13\text{R}14$ . R5 может представлять собой  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NR}13\text{R}14$ . R5 может представлять собой  $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NR}13\text{R}14$ . R5 может представлять собой  $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{NR}13\text{R}14$ .

R13 может представлять собой H, и R14 может представлять собой циклоалкил (например, циклопентан). R13 может представлять собой H, и R14 может представлять собой алкил<sup>b</sup>, например, алкил<sup>b</sup>, замещенный- $\text{NHCOCH}_3$ .

Альтернативно, R13 и R14, 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, NR8, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями. Более конкретно, R13 и R14, вместе с атомом азота, с которым они соединены, могут образовывать азетидин, пирролидин, пиперидин или азетан, который, как указано выше может быть необязательно замещен тем же способом как R13 и R14. Например, кольцо, образованное R13 и R14, может быть замещено оксо.

X может представлять собой N, Y может представлять собой C, и R3 может представлять собой галоген. X может представлять собой N, Y может представлять собой C, и R3 может представлять собой галоген и R5 может представлять собой  $-\text{NR}12(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероциклил). Более конкретно, X может представлять собой N, Y может представлять собой C, и R3 может представлять собой галоген, и R5 может представлять собой  $-\text{NR}12(\text{CH}_2)$ (гетероциклил), например,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)$ (гетероциклил). Более конкретно, "гетероциклил" может представлять собой пиперидин. Гетероциклил (например, пиперидин) может содержать NR8 группу. NR8 группа может представлять собой N(алкил<sup>b</sup>). Более конкретно, NR8 группа может представлять собой  $\text{NCH}_3$ . Альтернативно, NR8 группа может представлять собой  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ . Альтернативно, NR8 группа может представлять собой  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2)$ .

X может представлять собой N, Y может представлять собой C, и R3 может представлять собой галоген. X может представлять собой N, Y может представлять собой C, и R3 может представлять собой галоген, и R5 может представлять собой  $-\text{NR}12(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероциклил). Более конкретно, X может представлять собой N, Y может представлять

собой С, и R3 может представлять собой галоген, и R5 может представлять собой -NR12(CH<sub>2</sub>)(гетероцикл), например, -NH(CH<sub>2</sub>)(гетероцикл). Более конкретно, “гетероцикл” может представлять собой пиперидин. Гетероцикл (например, пиперидин) может содержать NR8 группу. NR8 группа может представлять собой N(циклоалкил). Более конкретно, NR8 группа может представлять собой N(циклопропан).

X может представлять собой N, Y может представлять собой С, и R3 может представлять собой галоген. X может представлять собой N, Y может представлять собой С, и R3 может представлять собой галоген, и R5 может представлять собой -NR12(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(гетероцикл). Более конкретно, X может представлять собой N, Y может представлять собой С, и R3 может представлять собой галоген, и R5 может представлять собой -NR12(CH<sub>2</sub>)(гетероцикл), например, -NH(CH<sub>2</sub>)(гетероцикл). Более конкретно, “гетероцикл” может представлять собой пиперидин. Два соседних кольцевых атома в гетероцикле (например, пиперидин) могут быть соединены, образуя 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, которые выбраны из N, NR8, S и O. Более конкретно, два соседних кольцевых атома в гетероцикле (например, пиперидин) могут быть соединены, образуя имидазол.

X и Y могут представлять собой N. X и Y могут представлять собой N, и R2 и R3 может представлять собой H. X и Y могут представлять собой N, R2 и R3 может представлять собой H, и R5 может представлять собой -NR12(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(арил). Более конкретно, X и Y могут представлять собой N, R2 и R3 может представлять собой H, и R5 может представлять собой -NR12(арил), например, -NH(арил). “Арил” может представлять собой фенил. Более конкретно, два соседних атома углерода в ариле (например, фенил) могут быть соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена. Например, два соседних кольцевых атома в ариле (например, фениле) могут быть соединены, образуя пиперидин. Образовавшийся иперидин может содержать NR8 группу, которая представляет собой NCH<sub>3</sub>.

X и Y могут представлять собой N. X и Y могут представлять собой N, и R2 и R3 может представлять собой H. X и Y могут представлять собой N, R2 и R3 может представлять собой H, и R5 может представлять собой -NR12(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(гетероцикл). Более конкретно, X и Y могут представлять собой N, R2 и R3 могут представлять собой H, и R5 может представлять собой -NR12(CH<sub>2</sub>)(гетероцикл), например, -NH(CH<sub>2</sub>)(гетероцикл). “Гетероцикл” может представлять собой пиперидин. Пиперидин может содержать NR8 группу, которая представляет собой NCH<sub>3</sub>.

B может представлять собой конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо, содержащее N и, необязательно, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, OH, галогена, CN, -COOR13, -CONR13R14, CF<sub>3</sub> и -NR13R14; где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

В может представлять собой конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо, и в частности, когда один из R2 или R3 представляет собой галогена, примерные конденсированные 6,6-гетероароматические бициклические кольца можно выбрать из: хинолона, изохинолина, циннолина, хиназолина, хиноксалина, 1,8-нафтиридина и фталазина, все из которых могут быть необязательно замещены тем же способом как “конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо”.

Более конкретно, когда присутствует, конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может предпочтительно представлять собой изохинолин. Изохинолин может быть замещен -NR13R14, предпочтительно -NH<sub>2</sub>. Кроме того или альтернативно, изохинолин может быть также замещен галогеном (например, фтором). Кроме того или альтернативно, изохинолин может быть также замещен алкокси (например, метокси).

В может представлять собой конденсированное 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо. Конденсированное 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть присоединено через 6-членное кольцо. Конденсированное 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть присоединено через 5-членное кольцо. Примерные конденсированное 6,5-гетероароматическое бициклические кольца можно выбрать из: 5-азатианафтена, индолизина, индола, изоиндола, индазола, бензимидазола, бензоксазола и бензотиазола, все из которых могут быть необязательно замещены тем же способом как “конденсированное 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо”.

В может также представлять собой фенил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, гетероарила, алкокси, гетероциклила, ОН, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, и содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N и N12, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила, алкокси, ОН, галогена и CF<sub>3</sub>.

Более конкретно, В может представлять собой фенил, замещенный гетероарилом (например, тетразолом или триазолом), галогеном (например, фтором) и алкокси (например, метокси). Альтернативно, В может представлять собой фенил, замещенный содержащим углерод 5-членным гетероциклическим кольцом, содержащим 3 гетероатома, независимо выбранные из N и N12, который замещен оксо.

Альтернативно, В может представлять собой фенил, замещенный -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> и двумя метильными группами.

В может также представлять собой фенил, где два соседних атома углерода в фениле или соединены вместе -N=C-N(R8)-C(=O)-, образуя хиназолинон или соединены вместе -CH<sub>2</sub>-N(R8)-C(=O)-, образуя изоиндолинон.

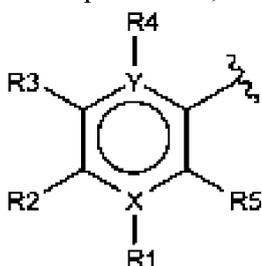
Альтернативно, В может представлять собой гетероарил (например, имидазолил).

В может также представлять собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое

кольцо, содержащее N и содержащее ароматическое кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом и, необязательно, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, OH, галогена, CN, -COOR<sub>13</sub>, -CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub> и -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>; де 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо;

Более конкретно, В может представлять собой конденсированное 6,5-бициклическое кольцо. Более конкретно, В может представлять собой конденсированное 6,5-бициклическое кольцо, которое присоединено через 5-членное кольцо. Более конкретно, 5-членное кольцо может представлять собой циклопропан, и 6-членное кольцо может представлять собой пиридин (например, пиридин, замещенный NH<sub>2</sub>).

Альтернативно, А может представлять собой 6-членный гетероарил формулы (II),

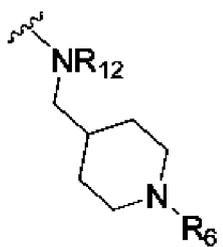


Формула (II)

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y представляет собой N;

где R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, галогена и алкила;

где один из R<sub>2</sub> или R<sub>3</sub> представляет собой



, и второй из R<sub>2</sub> или R<sub>3</sub> выбран из H, галогена или алкила;

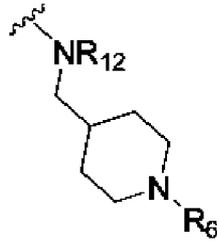
где R<sub>6</sub> представляет собой H, алкил или гетероарил<sup>b</sup>.

X может представлять собой N. Y может представлять собой N. Оба X и Y могут представлять собой N. Когда X представляет собой N, R<sub>1</sub> отсутствует. Когда Y представляет собой N, R<sub>4</sub> отсутствует.

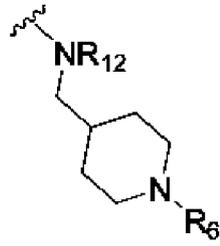
Когда X представляет собой C, R<sub>1</sub> может представлять собой H. R<sub>1</sub> может представлять собой галоген (например, хлор). R<sub>1</sub> может представлять собой алкил (например, метил).

Когда Y представляет собой C, R<sub>4</sub> может представлять собой H. R<sub>4</sub> может представлять собой галоген (например, хлор). R<sub>4</sub> может представлять собой алкил (например, метил).

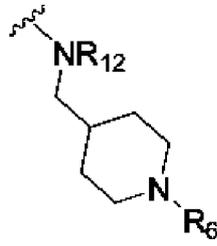
R5 может представлять собой H. R5 может представлять собой галоген (например, хлор). R4 может представлять собой алкил (например, метил).



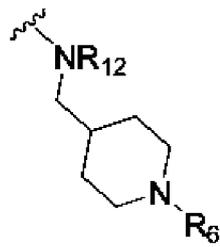
R2 может представлять собой H. R12 может представлять собой алкил (например, метил). R6 может представлять собой H. R6 может представлять собой алкил (например, метил). R6 может представлять собой гетероарил<sup>b</sup> (например, пиридинил). R12 может представлять собой H, и R6 может представлять собой алкил (например, метил). R12 может представлять собой алкил (например, метил), и R6 может представлять собой гетероарил<sup>b</sup> (например, пиридинил).



Когда R2 представляет собой H, R3 может представлять собой H. Альтернативно, R3 может представлять собой галоген (например, хлор). Альтернативно, R3 может представлять собой алкил (например, метил).



R3 может представлять собой H. R12 может представлять собой алкил (например, метил). R6 может представлять собой H. R6 может представлять собой алкил (например, метил). R6 может представлять собой гетероарил<sup>b</sup> (например, пиридинил). R12 может представлять собой H, и R6 может представлять собой алкил (например, метил). R12 может представлять собой алкил (например, метил), и R6 может представлять собой гетероарил<sup>b</sup> (например, пиридинил).



Когда R3 представляет собой H, R2 может представлять собой H. Альтернативно, R2 может представлять собой галоген (например, хлор). Альтернативно,

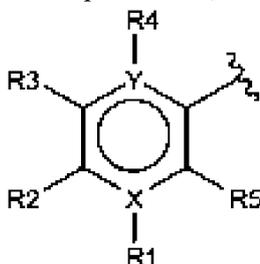
R2 может представлять собой алкил (например, метил).

В может представлять собой конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо, содержащее N и, необязательно, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, OH, галогена, CN, -COOR<sup>13</sup>, -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, CF<sub>3</sub> и -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо;

В может предпочтительно представлять собой конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо, и в частности, когда один из R2 или R3 представляет собой галогена, примерные конденсированные 6,6-гетероароматические бициклические кольца можно выбрать из: хинолона, изохинолина, циннолина, хиназолина, хиноксалина, 1,8-нафтиридина и фталазина, все из которых могут быть необязательно замещены тем же способом как “конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо”.

Более конкретно, когда присутствует, конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может предпочтительно представлять собой изохинолин. Изохинолин может быть замещен -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, предпочтительно -NH<sub>2</sub>. Кроме того или альтернативно, изохинолин может быть также замещен галогеном (например, фтором). Кроме того или альтернативно, изохинолин может быть также замещен алкокси (например, метокси).

Альтернативно, А может представлять собой 6-членный гетероарил формулы (II),



Формула (II)

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y представляет собой N;

где R1 и R4 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, галогена и алкила;

где R3 представляет собой галоген;

где R2 представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>12</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(арил), -NR<sup>12</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -(CH<sub>2</sub>)NR<sup>12</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(гетероциклил), -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>NR<sup>12</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(гетероарил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(арил), -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(гетероциклил) и -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(гетероарил); и

где R5 представляет собой H, алкил и галоген,

X может представлять собой N. Y может представлять собой N. Оба X и Y могут

представлять собой N.

Когда X представляет собой C, R1 может представлять собой H. R1 может представлять собой галоген (например, хлор). R1 может представлять собой алкил (например, метил).

Когда Y представляет собой C, R4 может представлять собой H. R4 может представлять собой галоген (например, хлор). R4 может представлять собой алкил (например, метил).

R5 может представлять собой H. R5 может представлять собой галоген (например, хлор). R5 может представлять собой алкил (например, метил).

R3 представляет собой галогена, R3 может представлять собой фтор. R3 может представлять собой бром. Предпочтительно, R3 может представлять собой хлор.

R2 может представлять собой -NR13R14.

R2 может представлять собой -NR12(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>NR13R14. R2 может представлять собой -NR12(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR13R14. R2 может представлять собой -NR12(CH<sub>2</sub>)NR13R14. R2 может представлять собой -NR12(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR13R14. R2 может представлять собой -NR12(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NR13R14.

R2 может представлять собой -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NR13R14. R2 может представлять собой -O-(CH<sub>2</sub>)NR13R14. R2 может представлять собой -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR13R14. R2 может представлять собой -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NR13R14. R2 может представлять собой -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NR13R14.

R13 может представлять собой H, и R14 может представлять собой циклоалкил (например, циклопентан). R13 может представлять собой H, и R14 может представлять собой алкил<sup>b</sup>, например, алкил<sup>b</sup>, замещенный-NHCOCH<sub>3</sub>. R13 и R14 оба могут представлять собой алкил<sup>b</sup> (например, метил, этил или изопропил).

Альтернативно, R13 и R14, 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, NR8, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями. Более конкретно, R13 и R14, вместе с атомом азота, с которым они соединены, могут образовывать азетидин, пирролидин, пиперидин или азетан, который, как указано выше, может быть необязательно замещен тем же способом как R13 и R14. Например, кольцо, образованное R13 и R14, может быть замещено, например, -ОН и оксо.

R2 может представлять собой -NR12(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(арил). R2 может представлять собой -NR12(арил). R2 может представлять собой -NR12(CH<sub>2</sub>)(арил). R2 может представлять собой -NR12(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(арил). R2 может представлять собой -NR12(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(арил). R12 может представлять собой? например, H или алкил<sup>b</sup> (например, метил).

R2 может представлять собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(арил). R2 может представлять собой -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(арил). R2 может представлять собой -(CH<sub>2</sub>)O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(арил). R2 может представлять собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(арил). R2 может представлять собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(арил). R2 может представлять собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>O(арил). R2 может представлять собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>O(CH<sub>2</sub>)(арил). R2 может представлять собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(арил). R2 может

представлять собой  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{O}(\text{CH}_2)_3(\text{арил})$ . R2 может представлять собой  $-\text{O}(\text{арил})$ . R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)(\text{арил})$ . R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)(\text{арил})$ . R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{арил})$ . R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_3(\text{арил})$ . R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_3(\text{арил})$ .

“Арил” может представлять собой фенил, который, как указано выше, может быть замещен тем же способом как “арил”. Например, арил (например, фенил) может быть замещен алкокси, например, алкокси, замещенным  $\text{N}(\text{R}_{12})_2$ . Арил (например, фенил) может быть замещен галогеном (например, хлором). Арил (например, фенил) может быть замещен CN. Арил (например, фенил) может быть замещен гетероциклилом<sup>b</sup>, который, например, может представлять собой морфолинил или пиперазинил. Арил (например, фенил) может быть замещен  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ . Альтернативно, два соседних кольцевых атома в “ариле” (например, фениле) могут быть соединены, образуя 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, которые выбраны из N, NR8, S и O, которое может быть необязательно замещено как для гетероарила<sup>b</sup>, например, образующееся ароматическое кольцо может представлять собой имидазол.

R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{гетероциклил})$ . R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)\text{NR}_{12}(\text{гетероциклил})$ . R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)(\text{гетероциклил})$ . R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_1(\text{гетероциклил})$ . R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_2(\text{гетероциклил})$ . R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_3(\text{гетероциклил})$ .

R2 может представлять собой  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{гетероциклил})$ . R2 может представлять собой  $-\text{O}(\text{гетероциклил})$ . R2 может представлять собой  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_1(\text{гетероциклил})$ . R2 может представлять собой  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2(\text{гетероциклил})$ . R2 может представлять собой  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3(\text{гетероциклил})$ .

“Гетероциклил” можно выбрать из тетрагидропиранила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пирролидинила и азетидинила, все из которых, как указано выше, могут быть необязательно замещены тем же способом как “гетероциклил”. “Гетероциклил” может быть замещен оксо. Когда NR8 присутствует, R8 может представлять собой алкил (например,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ) или циклоалкил (например, циклопропан). R8 может также представлять собой гетероарил<sup>b</sup> (например, пиперидинил или тиазол). R8 может также представлять собой  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{арил}^b$ , например,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{фенил})$ . R8 может также представлять собой  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ . R8 может также представлять собой  $-\text{COCH}_3$ .

R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{гетероарил})$ . R2 может представлять собой  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{гетероарил})$ . R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{гетероарил})$ . R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{гетероарил})$ . R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)_3\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{гетероарил})$ . R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_{12}(\text{гетероарил})$ . R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_{12}(\text{гетероарил})$ .

$_3\text{NR12}(\text{CH}_2)$ (гетероарил). R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR12}(\text{CH}_2)_2$ (гетероарил). R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR12}(\text{CH}_2)_3$ (гетероарил).

R2 может представлять собой  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероарил). R2 может представлять собой  $-\text{O}$ (гетероарил). R2 может представлять собой  $\text{O}-(\text{CH}_2)$ (гетероарил). R2 может представлять собой  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2$ (гетероарил). R2 может представлять собой  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3$ (гетероарил).

“Гетероарил” можно выбрать из имидазолила, пиридинила, триазола и тиазола, который, как указано выше может быть необязательно замещен тем же способом как “гетероарил”.

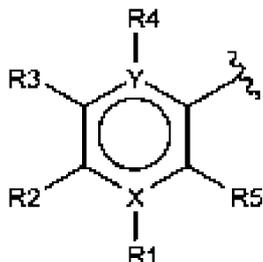
X может представлять собой N, и Y может представлять собой C. X может представлять собой N, Y может представлять собой C, R4 может представлять собой H, и R3 может представлять собой галоген (например, хлор). X может представлять собой N, Y может представлять собой C, R4 может представлять собой H, R3 может представлять собой галоген (например, хлор), и R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR13R14}$ . Более конкретно, X может представлять собой N, Y может представлять собой C, R4 может представлять собой H, R3 может представлять собой галоген (например, хлор), и R2 может представлять собой  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR13R14}$ . Более конкретно, R2 может представлять собой  $-\text{CH}_2\text{NR13R14}$ , где R13 и R14 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, NR8, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями. Более конкретно, X может представлять собой N, Y может представлять собой C, R4 может представлять собой H, R3 может представлять собой галоген (например, хлор), и R2 может представлять собой  $-\text{NR13R14}$ , где R13 и R14, вместе с N, с которым они соединены, образуют пиперазин. Пиперазин может содержать NR8 группу. R8 группа может представлять собой гетероарил<sup>b</sup>. Гетероарил<sup>b</sup> может представлять собой пиридин.

V может представлять собой конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо, содержащее N и, необязательно, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, OH, галогена, CN,  $-\text{COOR13}$ ,  $-\text{CONR13R14}$ , CF<sub>3</sub> и  $-\text{NR13R14}$ ; где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо;

V может предпочтительно представлять собой конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо, и в частности, когда один из R2 или R3 представляет собой галоген, примерные конденсированные 6,6-гетероароматические бициклические кольца можно выбрать из: хинолона, изохинолина, циннолина, хиназолина, хиноксалина, 1,8-нафтиридина и фталазина, все из которых могут быть необязательно замещены тем же способом как “конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо”.

Более конкретно, когда присутствует, конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может предпочтительно представлять собой изохинолин. Изохинолин может быть замещен  $-NR_{13}R_{14}$ , предпочтительно  $-NH_2$ . Кроме того или альтернативно, изохинолин может быть также замещен галогеном (например, фтором). Кроме того или альтернативно, изохинолин может быть также замещен алкокси (например, метокси).

Альтернативно, А может представлять собой 6-членный гетероарил формулы (II),



Формула (II)

где X и Y представляют собой C;

где R4 представляет собой H, галоген, алкил;

где R5 представляет собой H или алкил;

где R3 представляет собой H или галоген;

где один из R1 и R2 представляет собой  $-(CH_2)$ (гетероциклил) или  $-N(R_{12})CO(CH_2)_{0-3}$ (гетероциклил), и второй из R1 и R2 выбран из H и алкила.

R4 может представлять собой H. R4 может представлять собой галоген (например, хлор). R4 может представлять собой алкил (например, метил).

R5 может представлять собой H. R5 может представлять собой алкил (например, метил).

R3 может представлять собой H. R3 может представлять собой галоген (например, хлор).

R1 может представлять собой  $-(CH_2)$ (гетероциклил) или  $-N(R_{12})CO(CH_2)_{0-3}$ (гетероциклил). Когда R1 представляет собой  $-(CH_2)$ (гетероциклил) или  $-N(R_{12})CO(CH_2)_{0-3}$ (гетероциклил), R2 может представлять собой H. Когда R1 представляет собой  $-(CH_2)$ (гетероциклил) или  $-N(R_{12})CO(CH_2)_{0-3}$ (гетероциклил), R2 может представлять собой алкил (например, метил).

R2 может представлять собой  $-(CH_2)$ (гетероциклил) или  $-N(R_{12})CO(CH_2)_{0-3}$ (гетероциклил). Когда R2 представляет собой  $-(CH_2)$ (гетероциклил) или  $-N(R_{12})CO(CH_2)_{0-3}$ (гетероциклил), R1 может представлять собой H. Когда R1 представляет собой  $-(CH_2)$ (гетероциклил) или  $-N(R_{12})CO(CH_2)_{0-3}$ (гетероциклил), R1 может представлять собой алкил (например, метил).

“Гетероциклил” может представлять собой пиперазинил или пиперидинил. Пиперазинил может содержать  $NR_8$  группу. R8 может представлять собой гетероарил<sup>b</sup> (например, пиридин) R8 может представлять собой алкил<sup>b</sup> (например, метил). R8 может представлять собой алкил<sup>b</sup>, замещенный  $-(CH_2)_{0-3}$ циклоалкилом, например, -

СН<sub>2</sub>(циклопентаном).

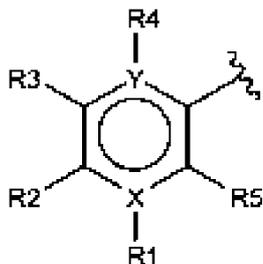
R4 может представлять собой H, и R3 может представлять собой галоген. R4 может представлять собой H, и R3 может представлять собой галоген (например, хлор). R4 может представлять собой H, R3 может представлять собой галоген (например, хлор), и R1 представляет собой H. R4 может представлять собой H, R3 может представлять собой галоген (например, хлор), R1 представляет собой H, и R2 представляет собой -(СН<sub>2</sub>)(гетероцикл). Более конкретно, R4 может представлять собой H, R3 может представлять собой галоген (например, хлор), R1 представляет собой H, и R2 представляет собой -(СН<sub>2</sub>)(пиперазинил). Гетероцикл (например, пиперазинил) может содержать NR8 группу. R8 группа может представлять собой гетероарил<sup>b</sup> (например, пиридинил).

В может представлять собой конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо, содержащее N и, необязательно, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, ОН, галогена, CN, -COOR13, -CONR13R14, CF<sub>3</sub> и -NR13R14; где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

В может предпочтительно представлять собой конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо, и в частности, когда один из R2 или R3 представляет собой галоген, примерные конденсированные 6,6-гетероароматические бициклические кольца можно выбрать из: хинолона, изохинолина, циннолина, хиназолина, хиноксалина, 1,8-нафтиридина и фталазина, все из которых могут быть необязательно замещены тем же способом как “конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо”.

Более конкретно, когда присутствует, конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может предпочтительно представлять собой изохинолин. Изохинолин может быть замещен -NR13R14, предпочтительно -NH<sub>2</sub>. Кроме того или альтернативно, изохинолин может быть также замещен галогеном (например, фтором). Кроме того или альтернативно, изохинолин может быть также замещен алкокси (например, метокси).

Альтернативно, А представляет собой 6-членный гетероарил формулы (II),



Формула (II)

где X представляет собой C или N, и Y представляет собой C;

R1 отсутствует, H или алкил;

R4 представляет собой H или алкил;

R5 представляет собой H или алкил;

где или: (a) R2 и R3, вместе с атомами углерода, с которыми они соединены, образуют фенил или 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил, где фенил может быть необязательно замещен как для арила<sup>b</sup>, и где 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил может быть необязательно замещен как для гетероарила<sup>b</sup>, или (b) R2 и R3 независимо выбраны из H и галогена, где, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой галоген, или (c) R2 и R3 независимо выбраны из H, арила<sup>b</sup> и гетероарила<sup>b</sup>, где, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой арил<sup>b</sup> или гетероарил<sup>b</sup>.

X может представлять собой C. X может представлять собой N. Когда X представляет собой N, R1 отсутствует. Когда X представляет собой C, и R1 представляет собой H. Когда X представляет собой C, и R1 представляет собой алкил (например, метил).

R4 может представлять собой H. R4 может представлять собой алкил (например, метил).

R5 может представлять собой H. R5 может представлять собой алкил (например, метил).

R2 и R3, вместе с атомами углерода, с которыми они соединены, образуют фенил или 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил, где фенил может быть необязательно замещен как для арила<sup>b</sup>, и где 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил может быть необязательно замещен как для гетероарила<sup>b</sup>. Более конкретно, R2 и R3, вместе с атомами углерода, с которыми они соединены, могут образовывать 5-членный азотсодержащий гетероарил, например, пиррол.

По меньшей мере, один из R2 и R3 может представлять собой галоген. Более конкретно, по меньшей мере, один из R2 и R3 может представлять собой бром. R2 может представлять собой бром. R3 может представлять собой бром. Более конкретно, по меньшей мере, один из R2 и R3 может представлять собой хлор. R2 может представлять собой хлор. R3 может представлять собой хлор. Более конкретно, по меньшей мере, один из R2 и R3 может представлять собой фтор. R2 может представлять собой фтор. R3 может представлять собой фтор. Когда, по меньшей мере, один из R2 и R3 представляет собой галоген, второй из R2 и R3 может представлять собой H.

По меньшей мере, один из R2 или R3 может представлять собой арил<sup>b</sup> или гетероарил<sup>b</sup>. Когда, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой арил<sup>b</sup>, арил<sup>b</sup> может представлять собой фенил. R2 может представлять собой арил<sup>b</sup> (фенил). R3 может представлять собой арил<sup>b</sup> (фенил). Когда, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой гетероарил<sup>b</sup>, гетероарил<sup>b</sup> может представлять собой пиразол. Когда, по меньшей мере, один из R2 и R3 представляет собой галоген, второй из R2 и R3 может представлять собой H.

В может представлять собой конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо, содержащее N и, необязательно, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, OH, галогена, CN, -COOR<sup>13</sup>, -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, CF<sub>3</sub> и -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

В может предпочтительно представлять собой конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо, и в частности, когда один из R<sup>2</sup> или R<sup>3</sup> представляет собой галоген, примерные конденсированные 6,6-гетероароматические бициклические кольца можно выбрать из: хинолона, изохинолина, циннолина, хиназолина, хиноксалина, 1,8-нафтиридина и фталазина, все из которых могут быть необязательно замещены тем же способом как “конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо”.

Более конкретно, когда присутствует, конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может предпочтительно представлять собой изохинолин. Изохинолин может быть замещен -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, предпочтительно -NH<sub>2</sub>. Кроме того или альтернативно, изохинолин может быть также замещен галогеном (например, фтором). Кроме того или альтернативно, изохинолин может быть также замещен алкокси (например, метокси).

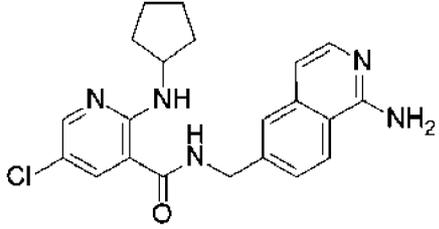
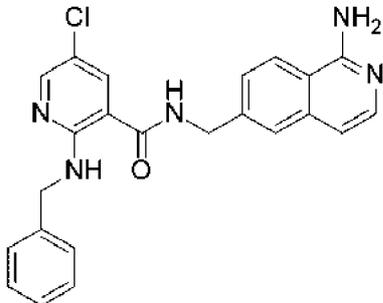
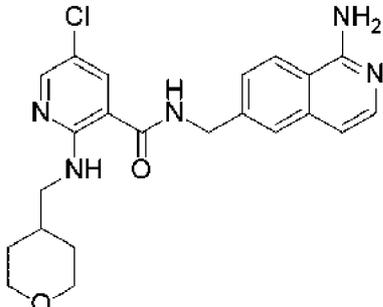
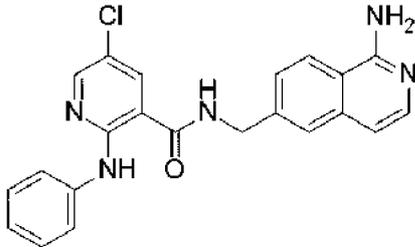
В может представлять собой конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо, содержащее N и, необязательно, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, OH, галогена, CN, -COOR<sup>13</sup>, -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, CF<sub>3</sub> и -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

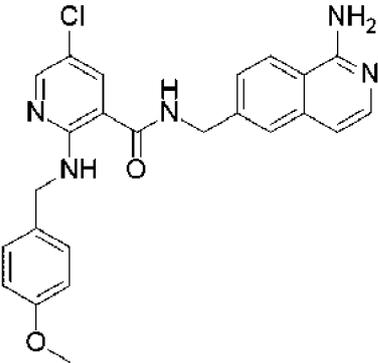
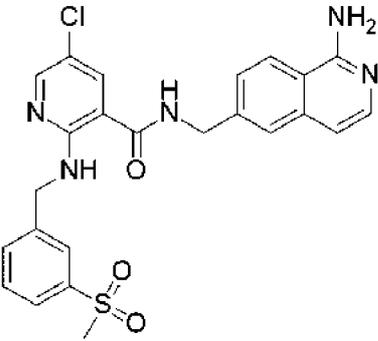
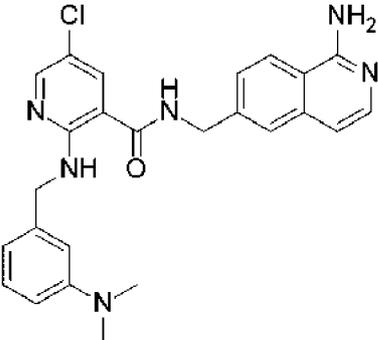
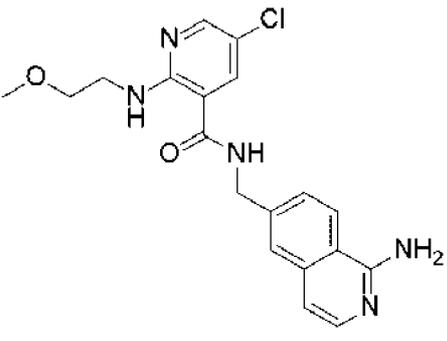
В может предпочтительно представлять собой конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо, и в частности, когда один из R<sup>2</sup> или R<sup>3</sup> представляет собой галоген, примерные конденсированные 6,6-гетероароматические бициклические кольца можно выбрать из: хинолона, изохинолина, циннолина, хиназолина, хиноксалина, 1,8-нафтиридина и фталазина, все из которых могут быть необязательно замещены тем же способом как “конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо”.

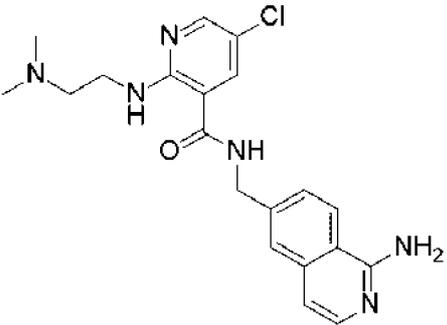
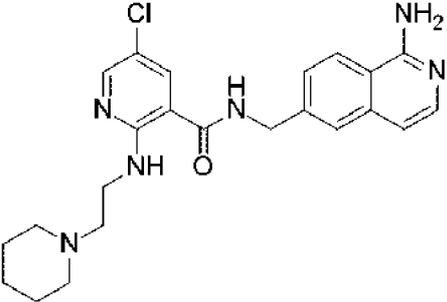
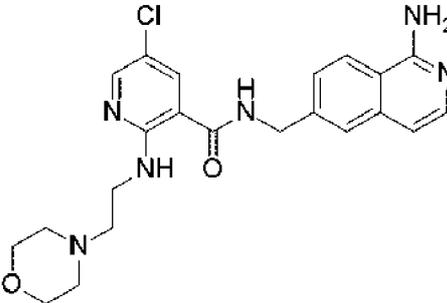
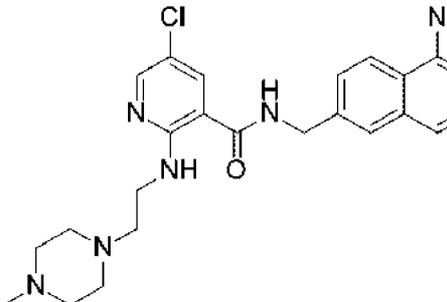
Более конкретно, когда присутствует, конденсированное 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может предпочтительно представлять собой изохинолин. Изохинолин может быть замещен -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, предпочтительно -NH<sub>2</sub>. Кроме того или альтернативно, изохинолин может быть также замещен галогеном (например, фтором). Кроме того или альтернативно, изохинолин может быть также замещен алкокси (например, метокси).

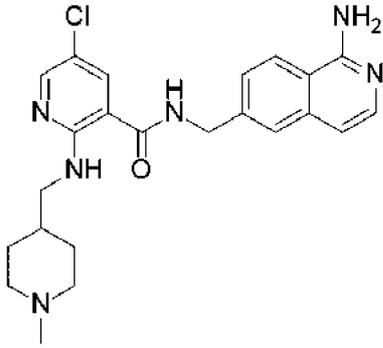
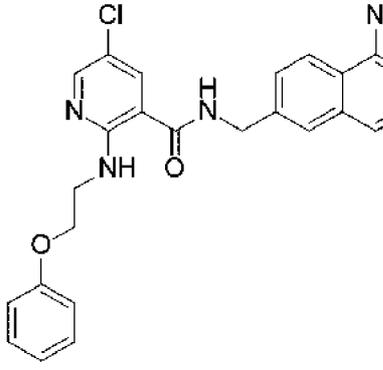
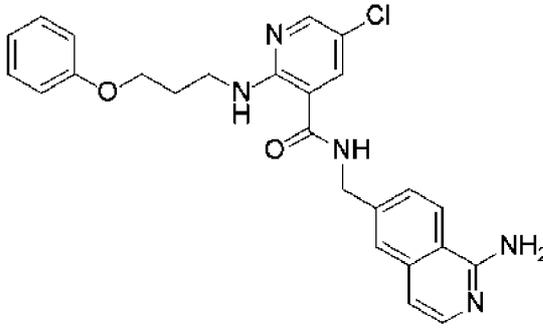
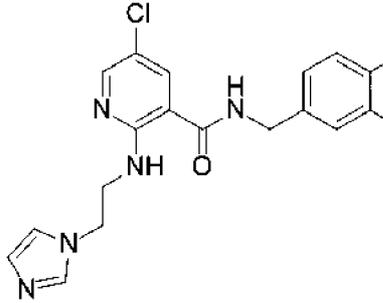
Настоящее изобретение также включает, но не ограничивается, соединения ниже в таблицах 1-11, и их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

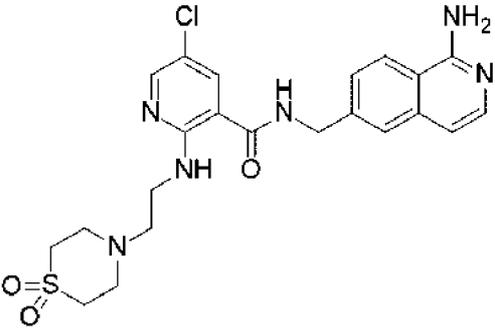
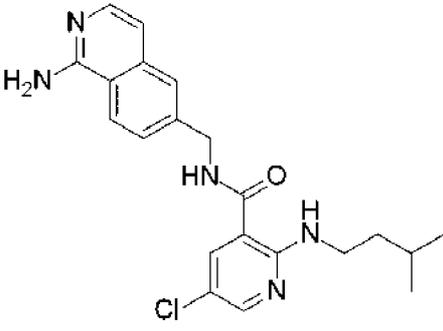
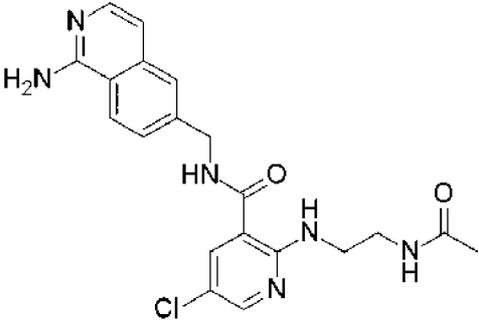
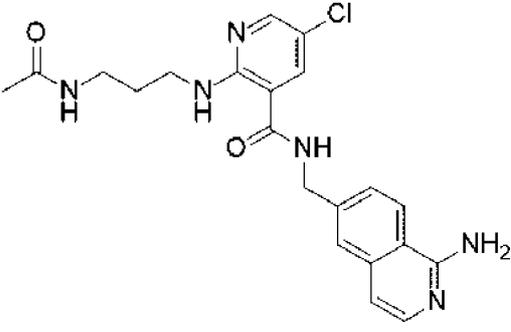
**Таблица 1**

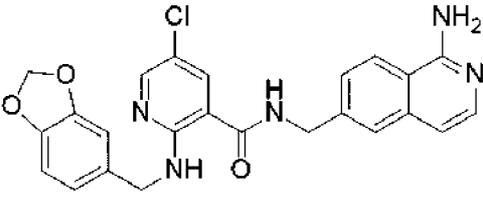
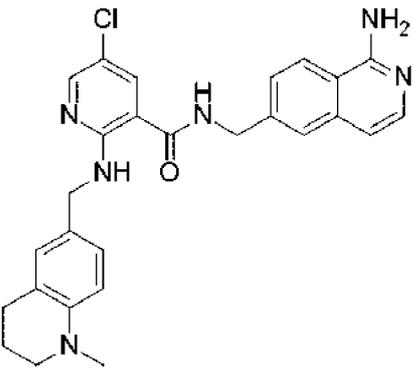
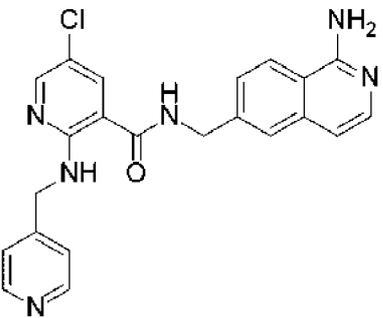
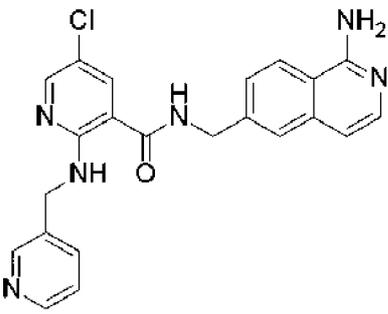
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{21}H_{22}ClN_5O$	1.01
 $C_{23}H_{20}ClN_5O$	1.02
 $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$	1.03
 $C_{22}H_{18}ClN_5O$	1.04

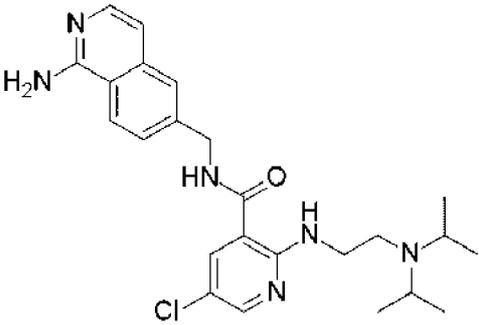
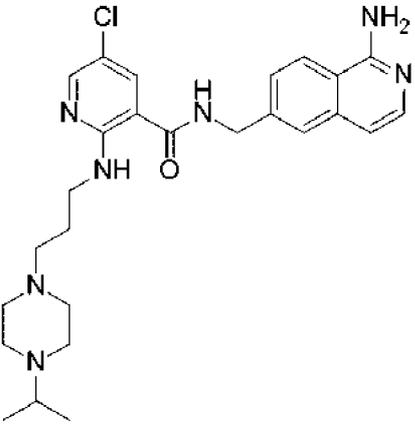
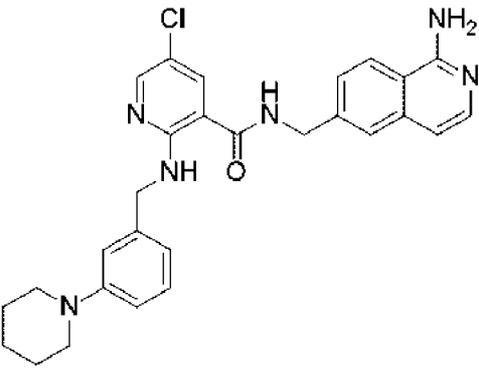
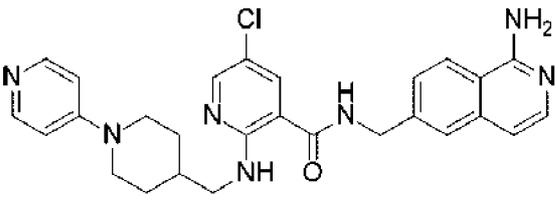
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{24}H_{22}ClN_5O_2</math></p>	1.05
 <p><math>C_{24}H_{22}ClN_5O_3S</math></p>	1.06
 <p><math>C_{25}H_{25}ClN_6O</math></p>	1.07
 <p><math>C_{19}H_{20}ClN_5O_2</math></p>	1.08

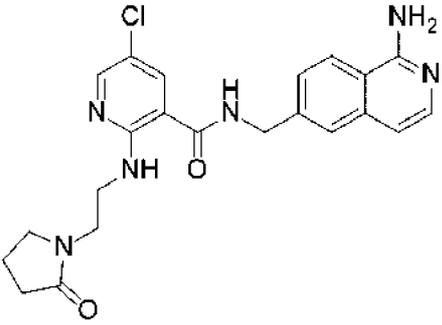
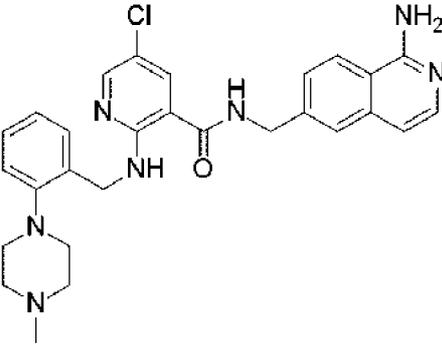
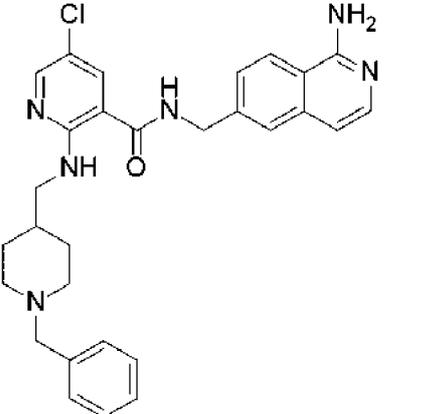
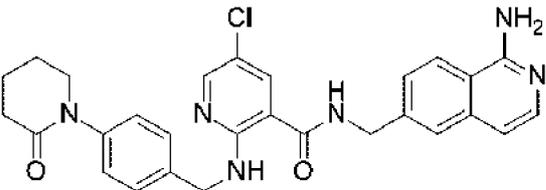
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{20}H_{23}ClN_6O</math></p>	1.09
 <p><math>C_{23}H_{27}ClN_6O</math></p>	1.10
 <p><math>C_{22}H_{25}ClN_6O_2</math></p>	1.11
 <p><math>C_{23}H_{28}ClN_7O</math></p>	1.12

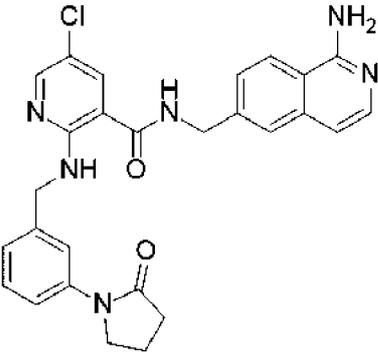
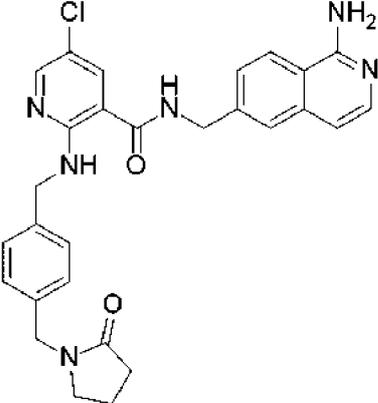
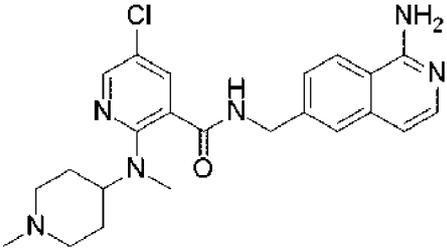
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{23}H_{27}ClN_6O</math></p>	1.13
 <p><math>C_{24}H_{22}ClN_5O_2</math></p>	1.14
 <p><math>C_{25}H_{24}ClN_5O_2</math></p>	1.15
 <p><math>C_{21}H_{20}ClN_7O</math></p>	1.16

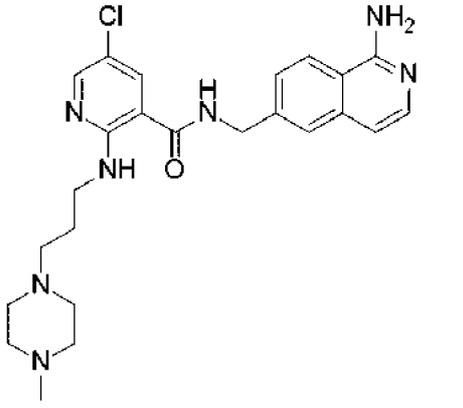
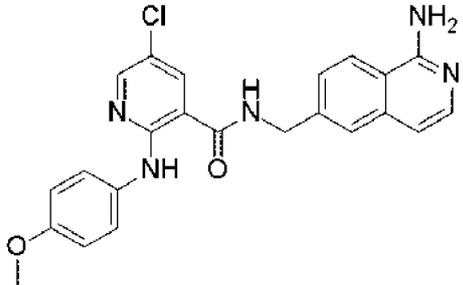
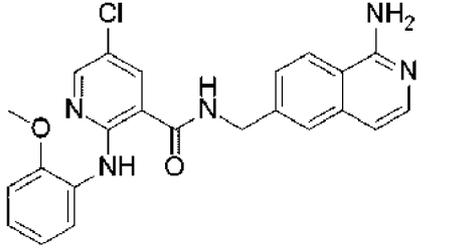
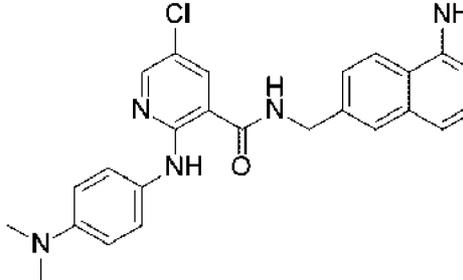
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><chem>C22H25ClN6O3S</chem></p>	1.17
 <p><chem>C21H24ClN5O</chem></p>	1.18
 <p><chem>C20H21ClN6O2</chem></p>	1.19
 <p><chem>C21H23ClN6O2</chem></p>	1.20

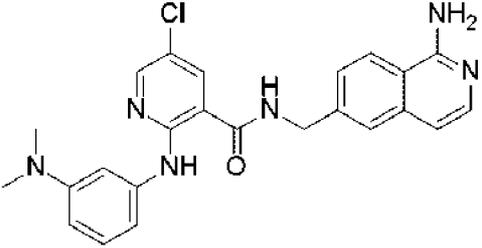
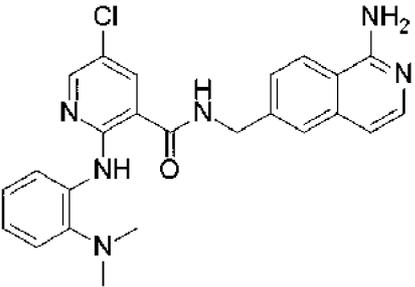
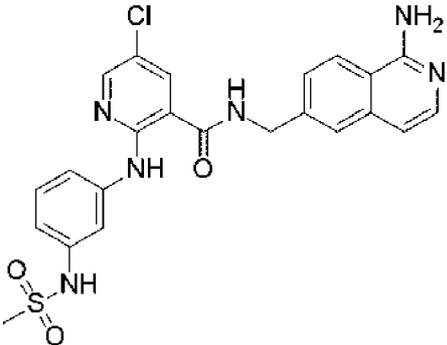
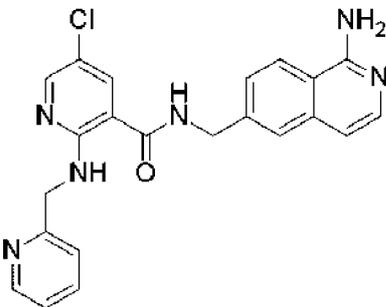
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{24}H_{20}ClN_5O_3</math></p>	1.21
 <p><math>C_{27}H_{27}ClN_6O</math></p>	1.22
 <p><math>C_{22}H_{19}ClN_6O</math></p>	1.23
 <p><math>C_{22}H_{19}ClN_6O</math></p>	1.24

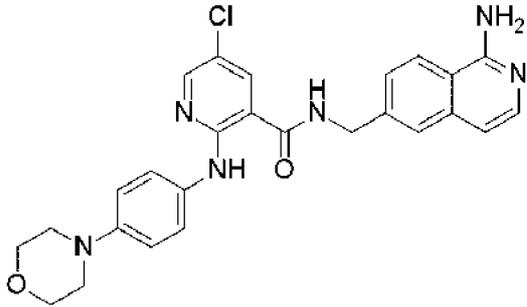
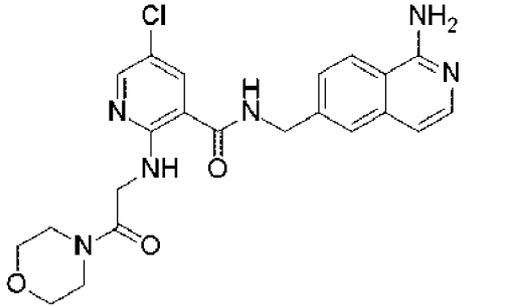
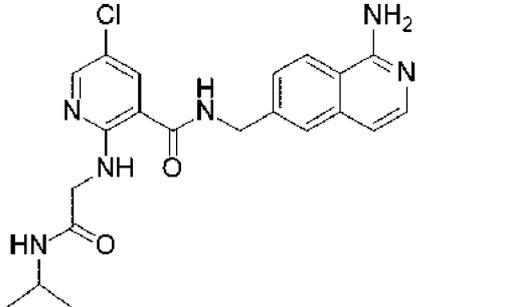
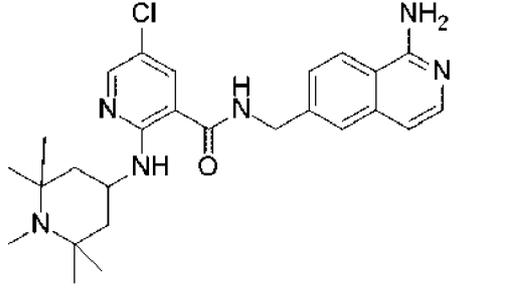
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{24}H_{31}ClN_6O</math></p>	1.25
 <p><math>C_{26}H_{34}ClN_7O</math></p>	1.26
 <p><math>C_{28}H_{29}ClN_6O</math></p>	1.27
 <p><math>C_{27}H_{28}ClN_7O</math></p>	1.28

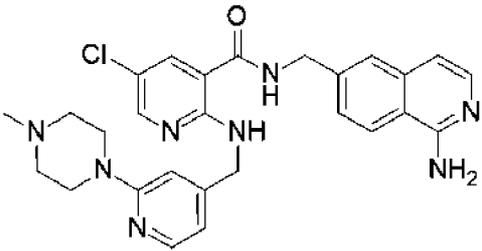
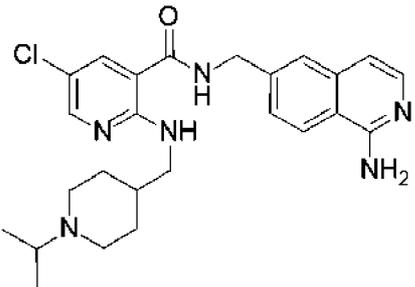
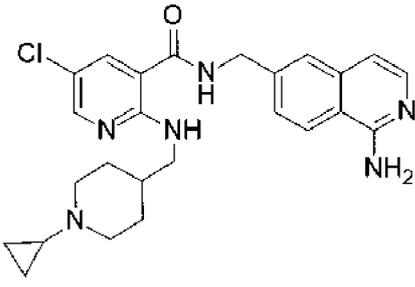
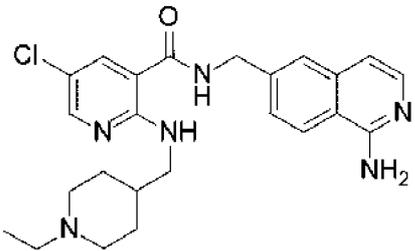
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{22}H_{23}ClN_6O_2</math></p>	1.29
 <p><math>C_{28}H_{30}ClN_7O</math></p>	1.30
 <p><math>C_{29}H_{31}ClN_6O</math></p>	1.31
 <p><math>C_{28}H_{27}ClN_6O_2</math></p>	1.32

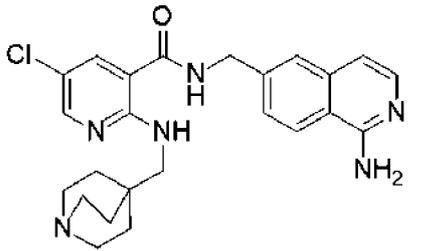
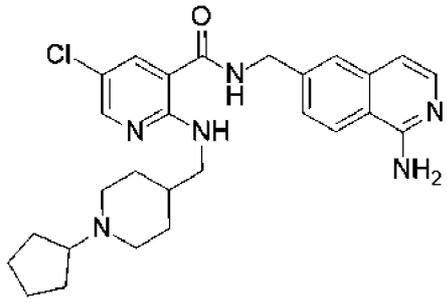
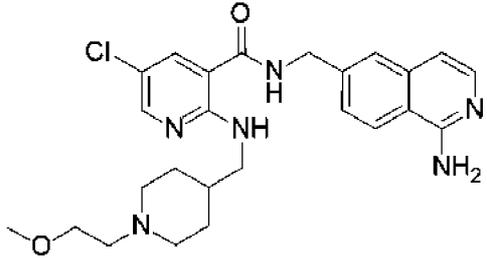
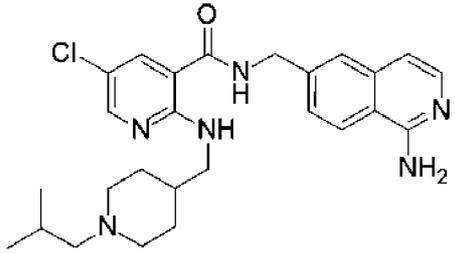
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{27}H_{25}ClN_6O_2</math></p>	1.33
 <p><math>C_{28}H_{27}ClN_6O_2</math></p>	1.34
 <p><math>C_{23}H_{27}ClN_6O</math></p>	1.35

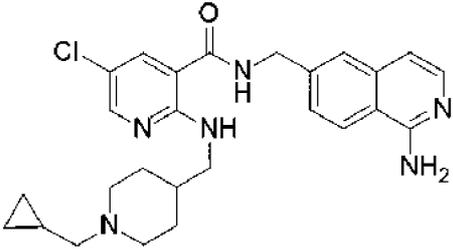
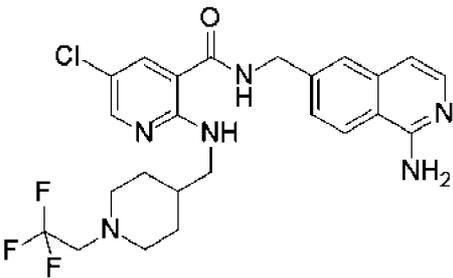
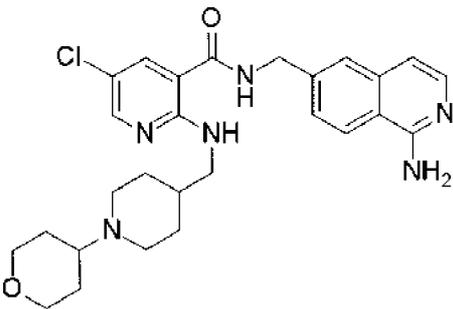
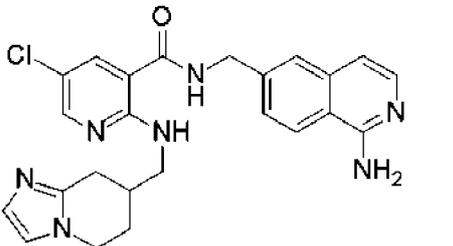
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{24}H_{30}ClN_7O</math></p>	1.36
 <p><math>C_{23}H_{20}ClN_5O_2</math></p>	1.37
 <p><math>C_{23}H_{20}ClN_5O_2</math></p>	1.38
 <p><math>C_{24}H_{23}ClN_6O</math></p>	1.39

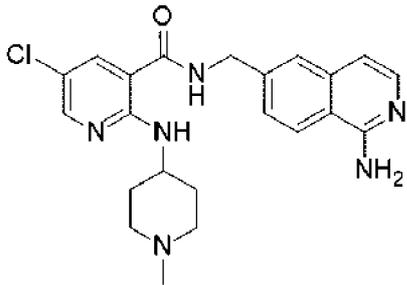
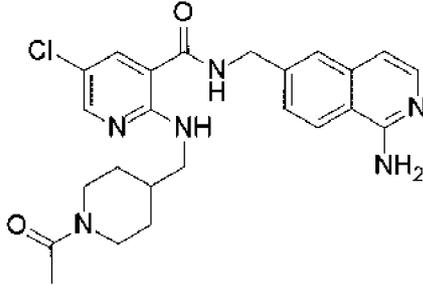
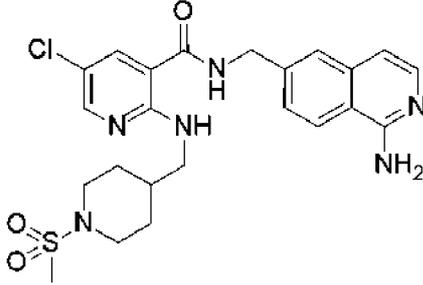
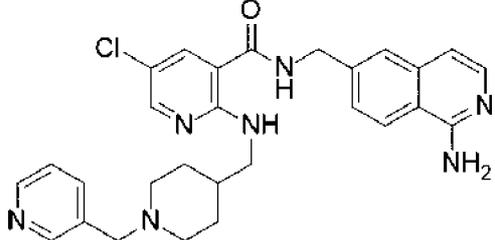
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="197 568 376 607">C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O</p>	1.40
 <p data-bbox="197 958 376 996">C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O</p>	1.41
 <p data-bbox="197 1406 405 1444">C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S</p>	1.42
 <p data-bbox="197 1816 376 1854">C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O</p>	1.43

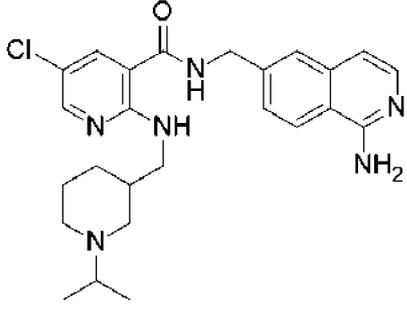
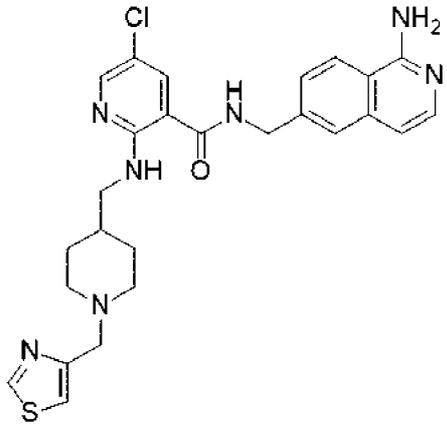
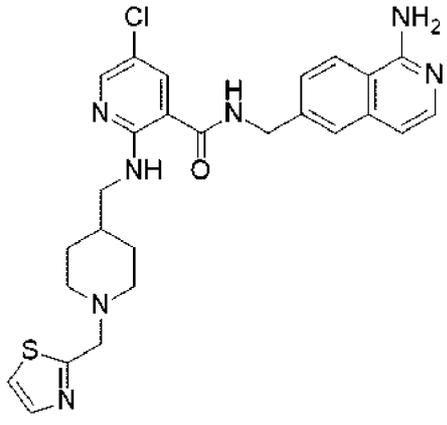
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{26}H_{25}ClN_6O_2</math></p>	1.44
 <p><math>C_{22}H_{23}ClN_6O_3</math></p>	1.45
 <p><math>C_{23}H_{25}ClN_6O_2</math></p>	1.46
 <p><math>C_{26}H_{33}ClN_6O</math></p>	1.47

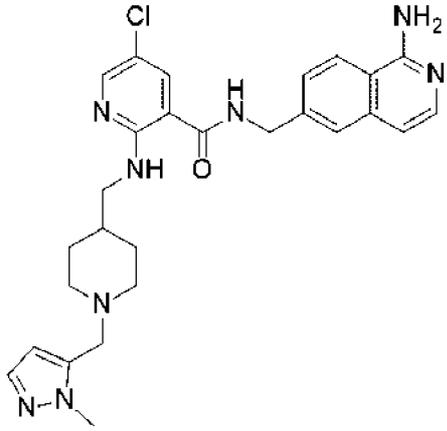
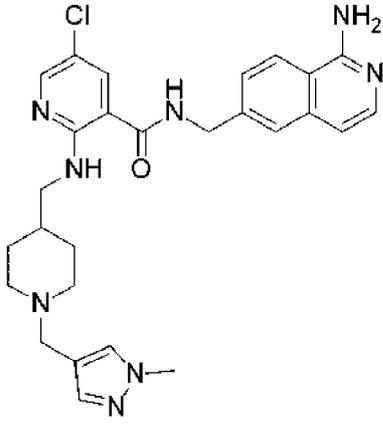
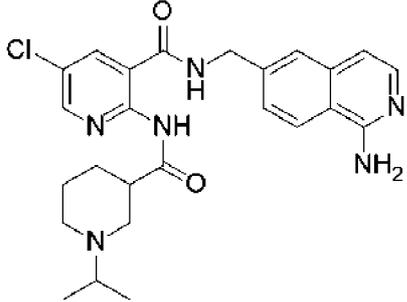
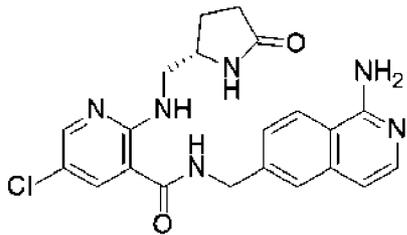
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{27}H_{29}ClN_8O</math></p>	1.48
 <p><math>C_{25}H_{31}ClN_6O</math></p>	1.49
 <p><math>C_{25}H_{29}ClN_6O</math></p>	1.50
 <p><math>C_{24}H_{29}ClN_6O</math></p>	1.51

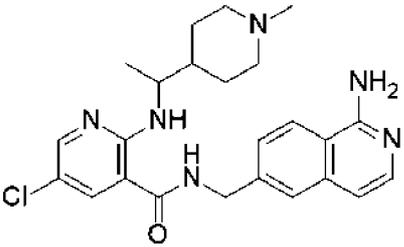
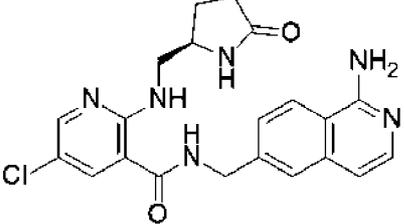
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{24}H_{27}ClN_6O</math></p>	1.52
 <p><math>C_{27}H_{33}ClN_6O</math></p>	1.53
 <p><math>C_{25}H_{31}ClN_6O_2</math></p>	1.54
 <p><math>C_{26}H_{33}ClN_6O</math></p>	1.55

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="197 568 376 609">C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O</p>	1.56
 <p data-bbox="197 949 405 990">C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O</p>	1.57
 <p data-bbox="197 1361 389 1402">C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub></p>	1.58
 <p data-bbox="197 1711 376 1751">C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>7</sub>O</p>	1.59

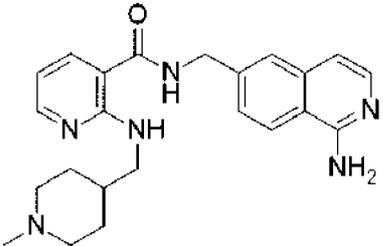
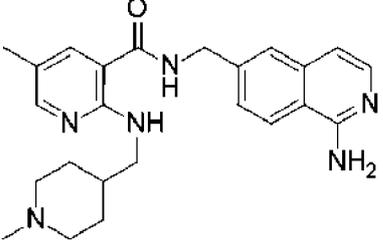
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="199 604 375 638"><math>C_{22}H_{25}ClN_6O</math></p>	1.60
 <p data-bbox="199 996 391 1030"><math>C_{24}H_{27}ClN_6O_2</math></p>	1.61
 <p data-bbox="199 1388 406 1422"><math>C_{23}H_{27}ClN_6O_3S</math></p>	1.62
 <p data-bbox="199 1736 375 1769"><math>C_{28}H_{30}ClN_7O</math></p>	1.63

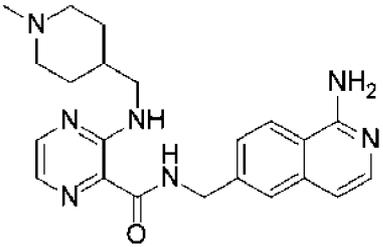
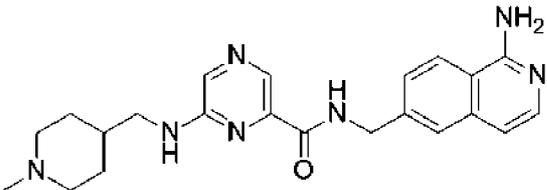
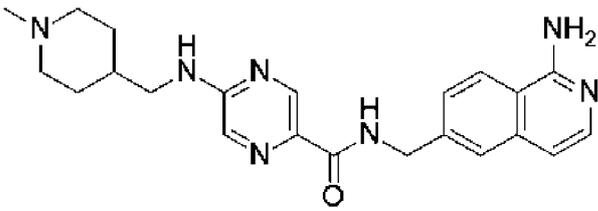
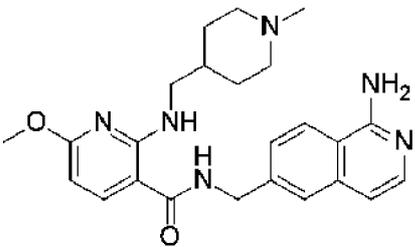
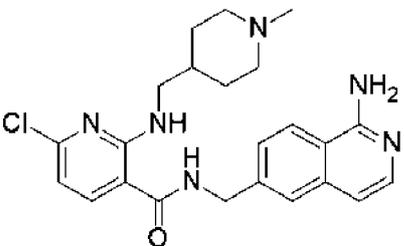
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{25}H_{31}ClN_6O</math></p>	1.64
 <p><math>C_{26}H_{28}ClN_7OS</math></p>	1.65
 <p><math>C_{26}H_{28}ClN_7OS</math></p>	1.66

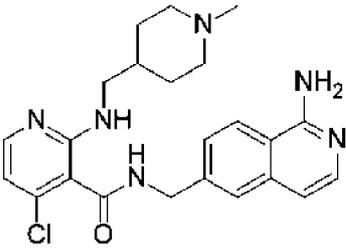
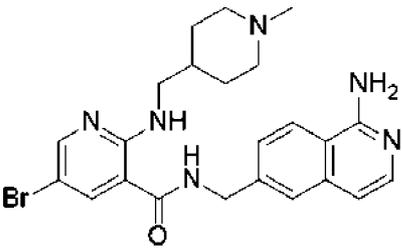
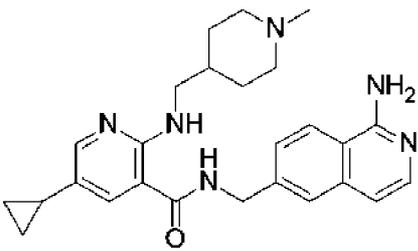
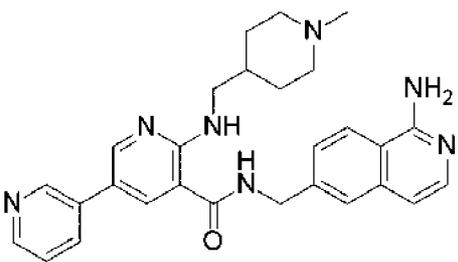
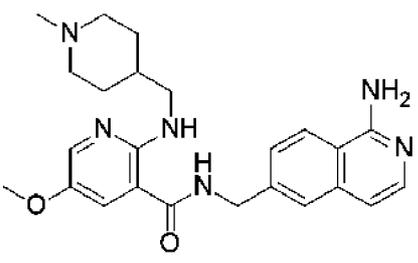
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="199 750 375 795"><math>C_{27}H_{31}ClN_8O</math></p>	1.67
 <p data-bbox="199 1265 375 1310"><math>C_{27}H_{31}ClN_8O</math></p>	1.68
 <p data-bbox="199 1680 391 1724"><math>C_{25}H_{29}ClN_6O_2</math></p>	1.69
 <p data-bbox="199 2016 391 2060"><math>C_{21}H_{21}ClN_6O_2</math></p>	1.70

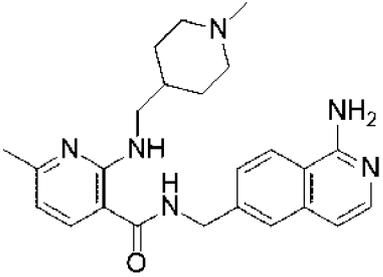
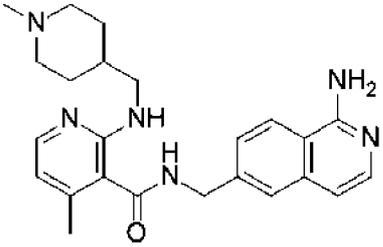
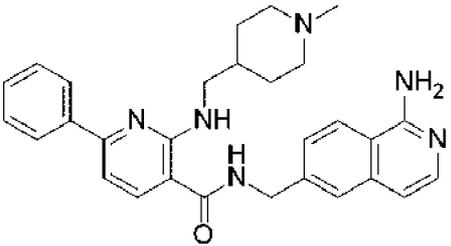
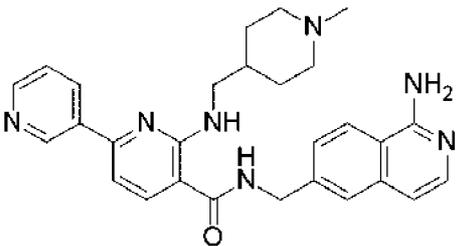
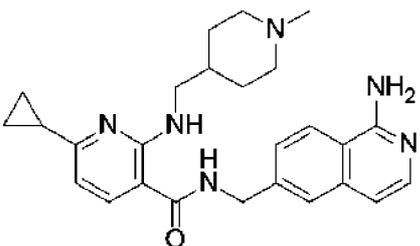
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="196 566 376 600">C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O</p>	1.71
 <p data-bbox="196 902 387 936">C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub></p>	1.72

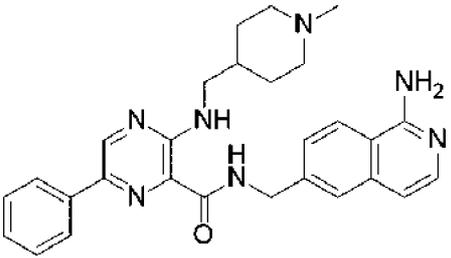
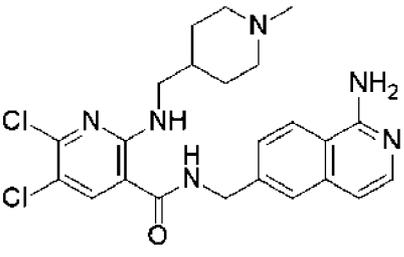
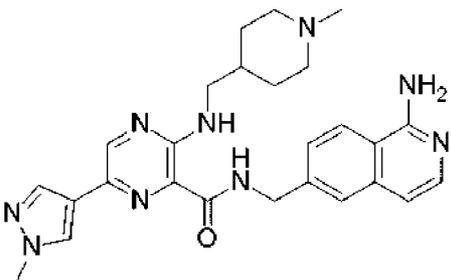
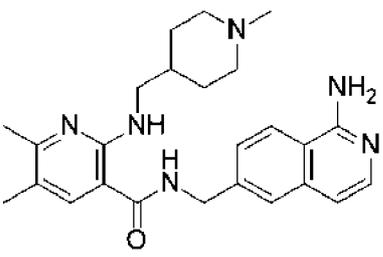
**Таблица 2**

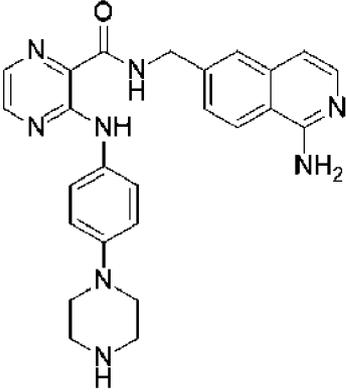
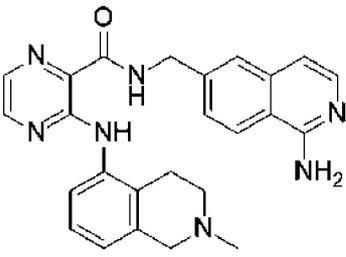
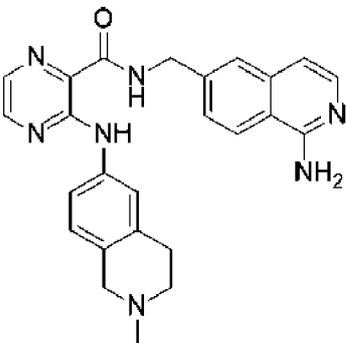
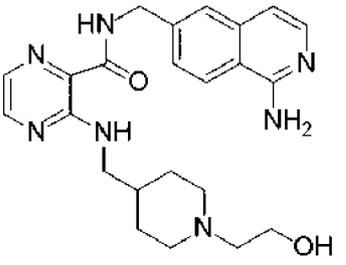
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="196 1440 347 1473">C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O</p>	4.01
 <p data-bbox="196 1798 347 1832">C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O</p>	4.02

Структура Молекулярная формула	Пример №.
 $C_{22}H_{27}N_7O$	4.03
 $C_{22}H_{27}N_7O$	4.04
 $C_{22}H_{27}N_7O$	4.05
 $C_{24}H_{30}N_6O_2$	4.06
 $C_{23}H_{27}ClN_6O$	4.07

Структура Молекулярная формула	Пример №.
 $C_{23}H_{27}ClN_6O$	4.08
 $C_{23}H_{27}BrN_6O$	4.09
 $C_{26}H_{32}N_6O$	4.10
 $C_{28}H_{31}N_7O$	4.11
 $C_{24}H_{30}N_6O_2$	4.12

Структура Молекулярная формула	Пример №.
 $C_{24}H_{30}N_6O$	4.13
 $C_{24}H_{30}N_6O$	4.14
 $C_{29}H_{32}N_6O$	4.15
 $C_{28}H_{31}N_7O$	4.16
 $C_{26}H_{32}N_6O$	4.17

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{28}H_{31}N_7O$	4.18
 $C_{23}H_{26}Cl_2N_6O$	4.19
 $C_{26}H_{31}N_9O$	4.20
 $C_{25}H_{32}N_6O$	4.21

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{25}H_{26}N_8O</math></p>	4.22
 <p><math>C_{25}H_{25}N_7O</math></p>	4.23
 <p><math>C_{25}H_{25}N_7O</math></p>	4.24
 <p><math>C_{23}H_{29}N_7O_2</math></p>	4.25

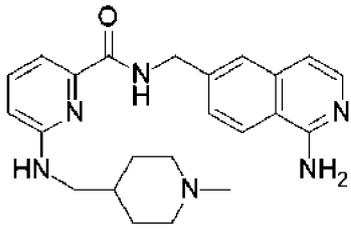
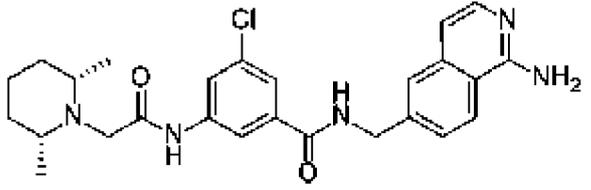
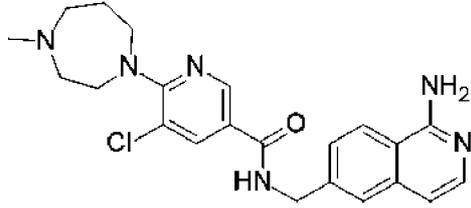
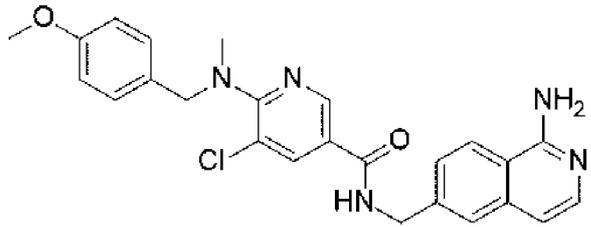
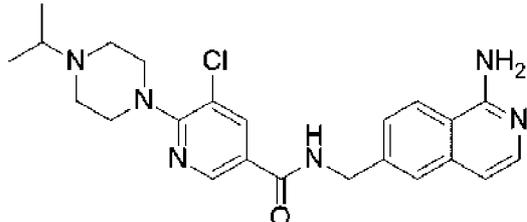
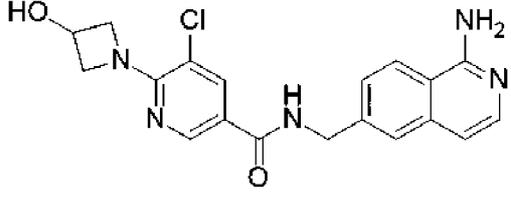
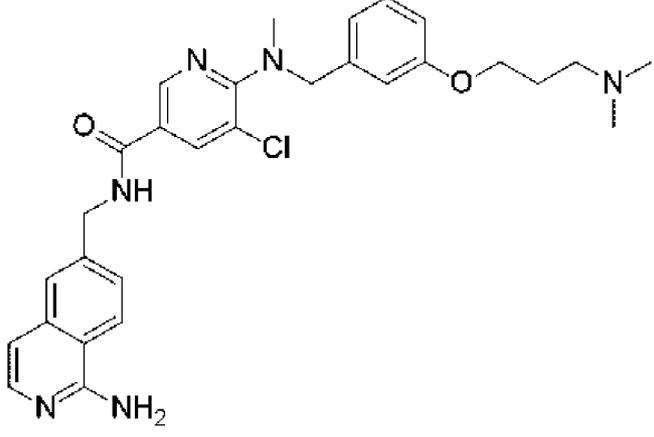
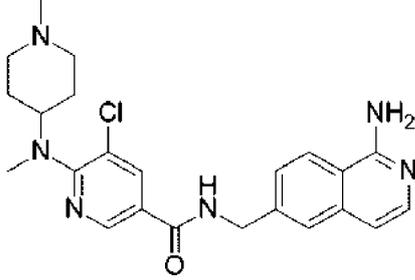
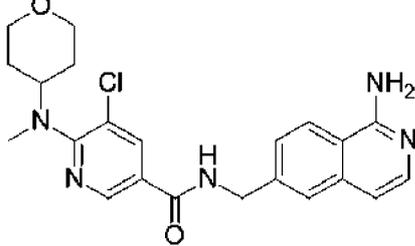
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="199 544 343 582"><math>C_{23}H_{28}N_6O</math></p>	4.26
 <p data-bbox="199 835 391 873"><math>C_{26}H_{30}ClN_5O_2</math></p>	32.05

Таблица 3

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="199 1328 375 1366"><math>C_{22}H_{25}ClN_6O</math></p>	8.01
 <p data-bbox="199 1653 391 1691"><math>C_{25}H_{24}ClN_5O_2</math></p>	8.02
 <p data-bbox="199 1977 375 2016"><math>C_{23}H_{27}ClN_6O</math></p>	8.03

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{19}H_{18}ClN_5O_2</math></p>	8.04
 <p><math>C_{29}H_{33}ClN_6O_2</math></p>	8.05
 <p><math>C_{23}H_{27}ClN_6O</math></p>	8.06
 <p><math>C_{22}H_{24}ClN_5O_2</math></p>	8.07

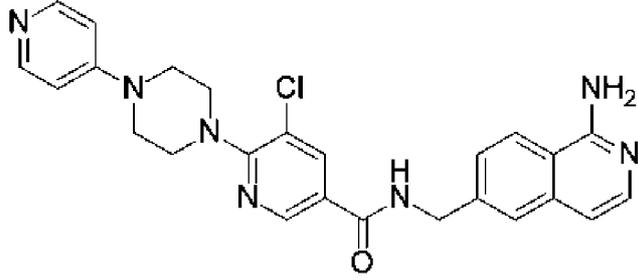
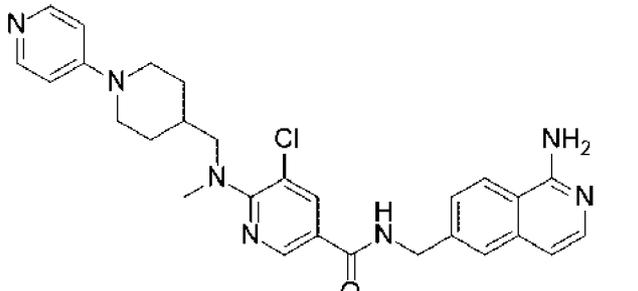
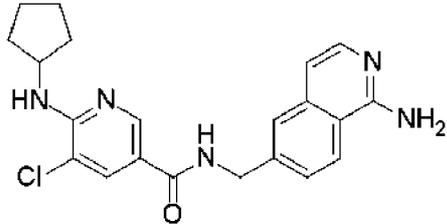
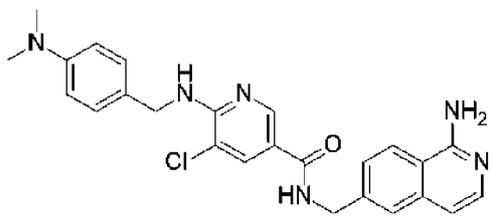
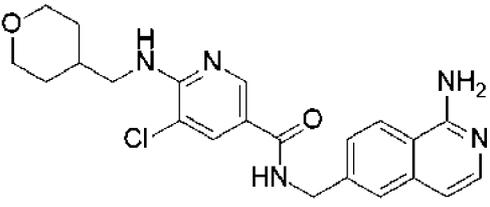
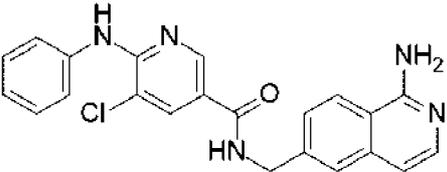
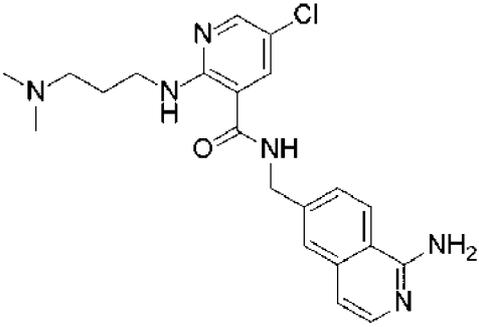
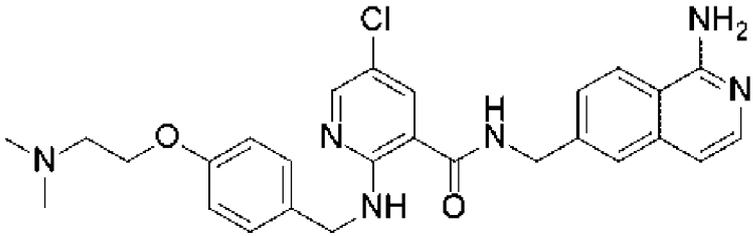
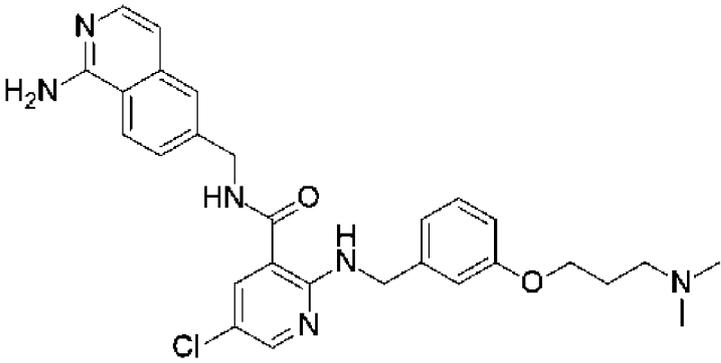
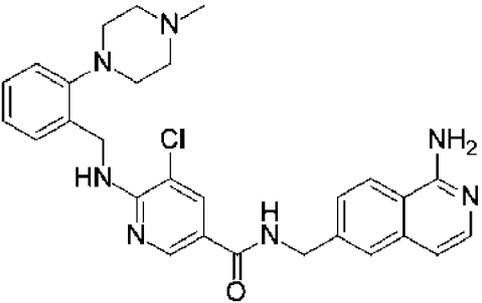
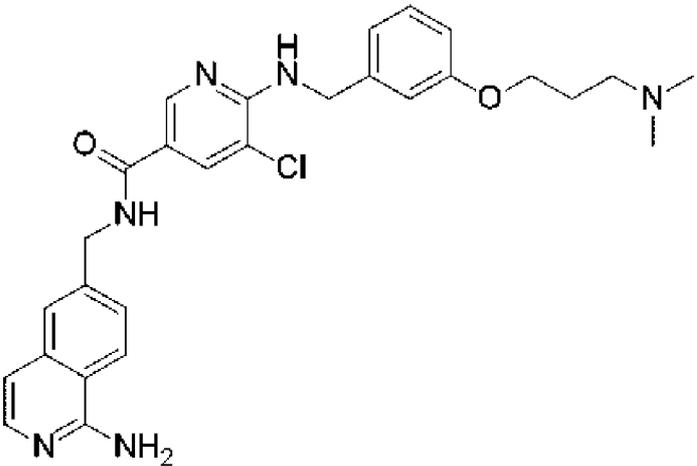
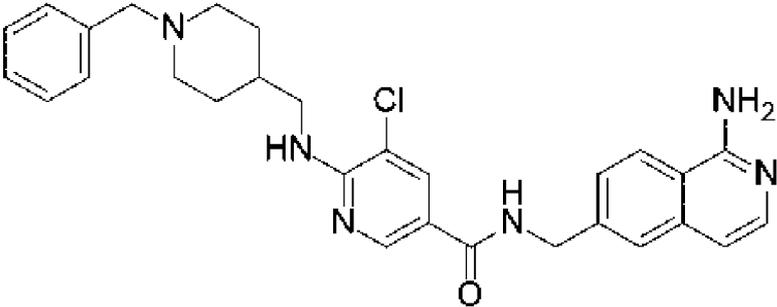
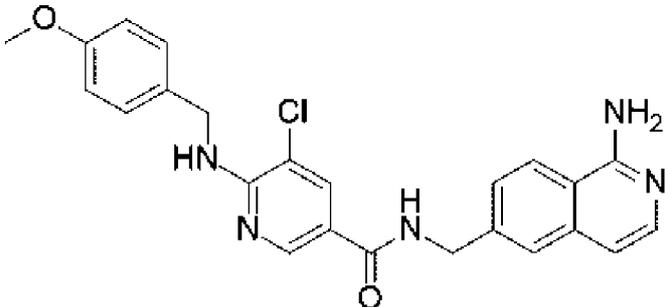
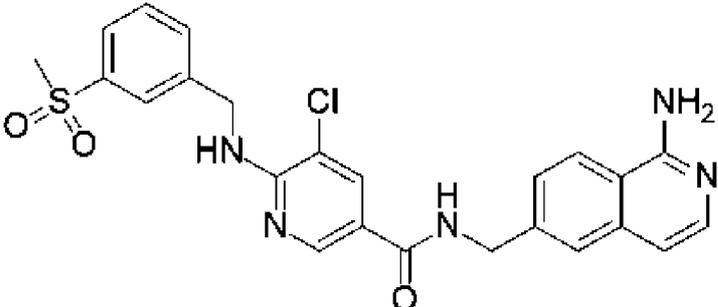
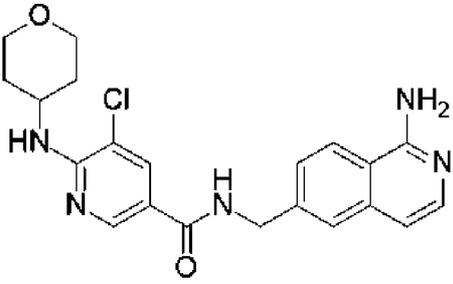
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="199 604 375 638"><math>C_{25}H_{24}ClN_7O</math></p>	8.08
 <p data-bbox="199 1008 375 1041"><math>C_{28}H_{30}ClN_7O</math></p>	8.09

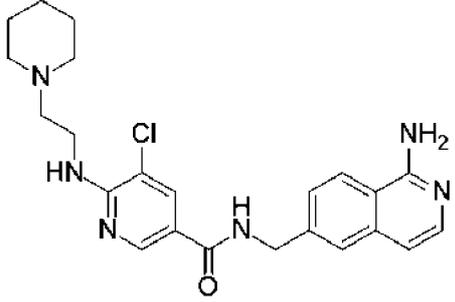
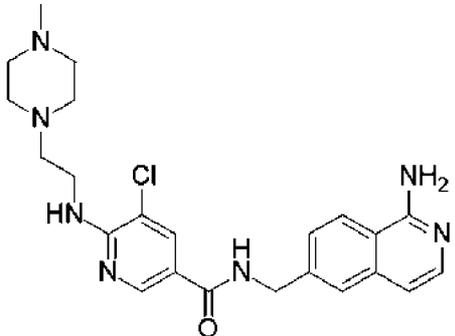
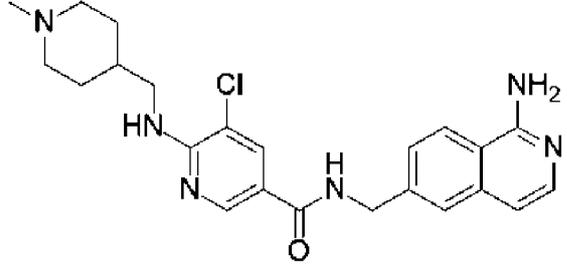
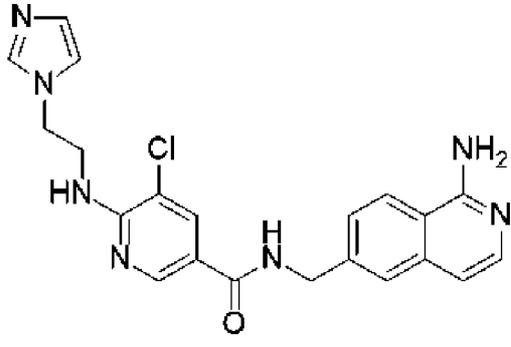
Таблица 4

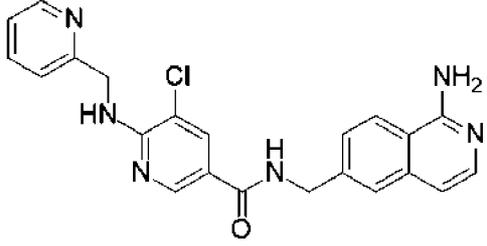
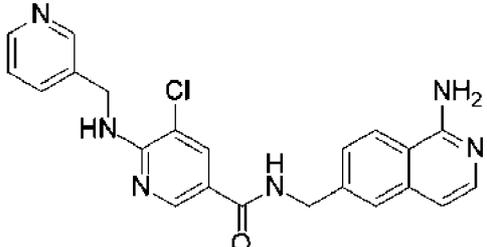
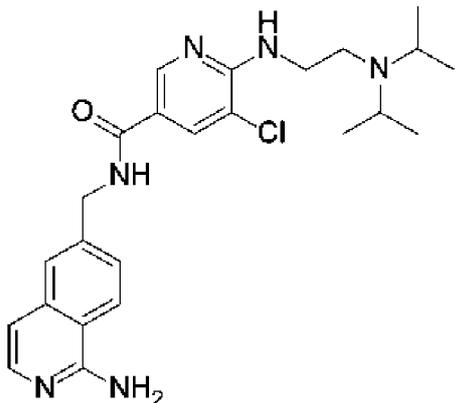
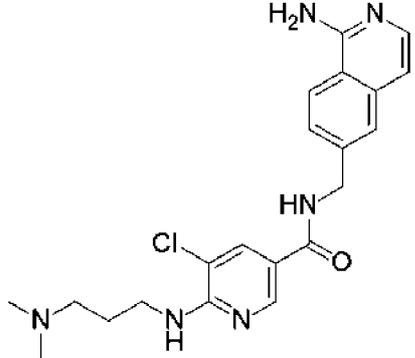
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="199 1523 375 1556"><math>C_{21}H_{22}ClN_5O</math></p>	11.01
 <p data-bbox="199 1836 375 1870"><math>C_{25}H_{25}ClN_6O</math></p>	11.02

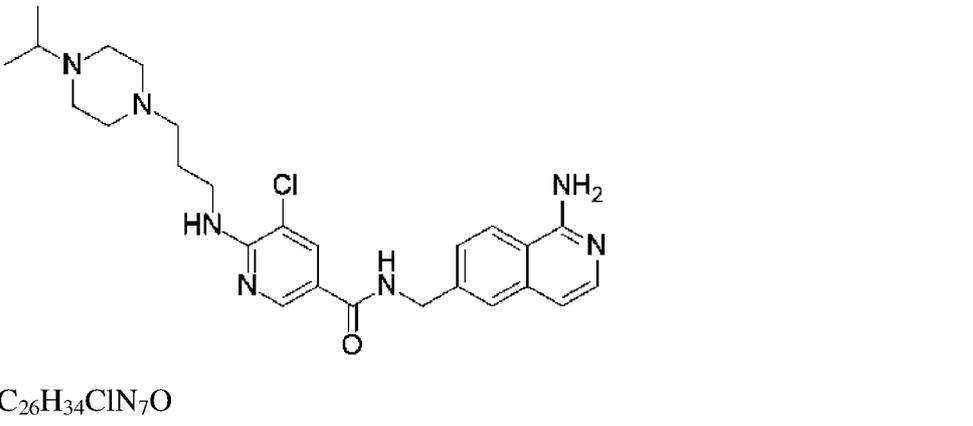
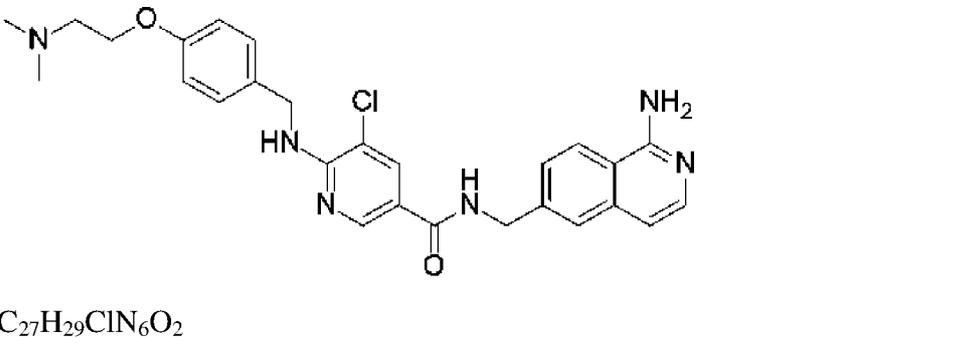
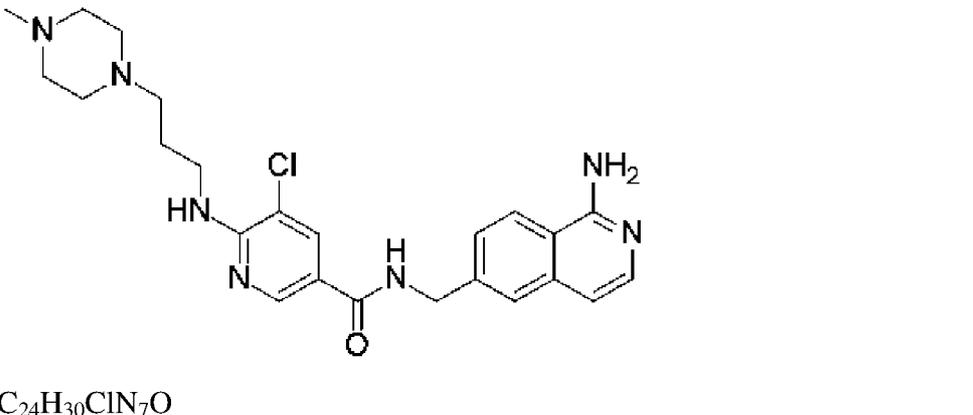
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$	11.03
 $C_{22}H_{18}ClN_5O$	11.04
 $C_{21}H_{25}ClN_6O$	11.05
 $C_{27}H_{29}ClN_6O_2$	11.06

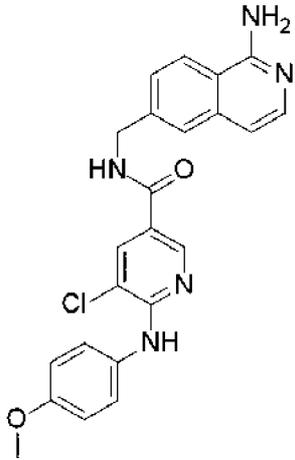
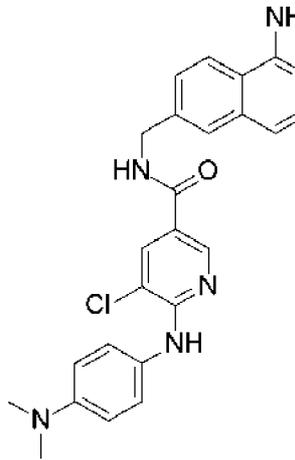
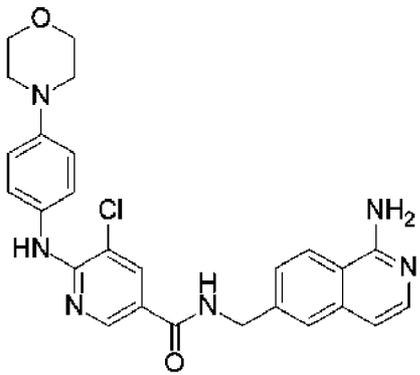
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{28}H_{31}ClN_6O_2</math></p>	11.07
 <p><math>C_{28}H_{30}ClN_7O</math></p>	11.08
 <p><math>C_{28}H_{31}ClN_6O_2</math></p>	11.09

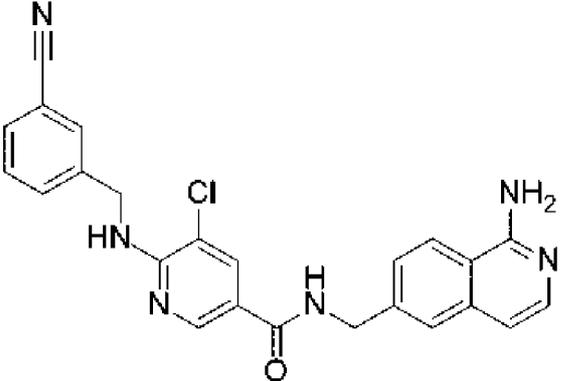
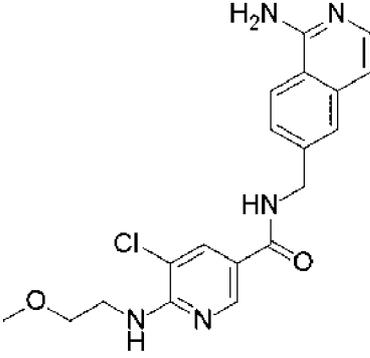
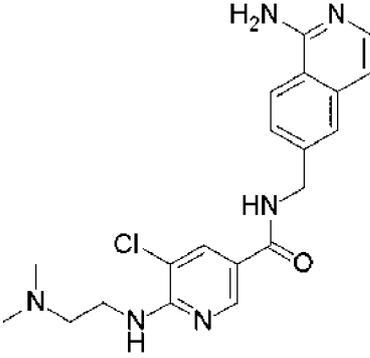
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{29}H_{31}ClN_6O</math></p>	11.10
 <p><math>C_{24}H_{22}ClN_5O_2</math></p>	11.11
 <p><math>C_{24}H_{22}ClN_5O_3S</math></p>	11.12
 <p><math>C_{21}H_{22}ClN_5O_2</math></p>	11.13

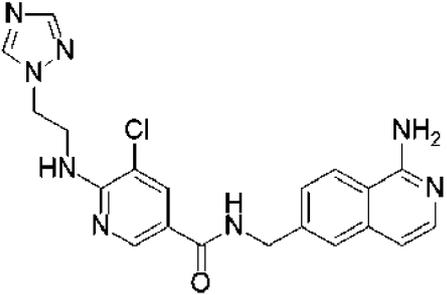
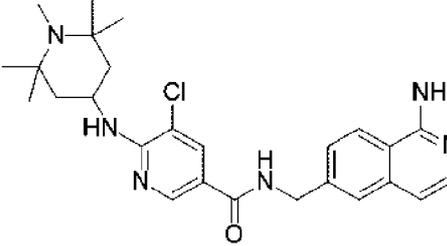
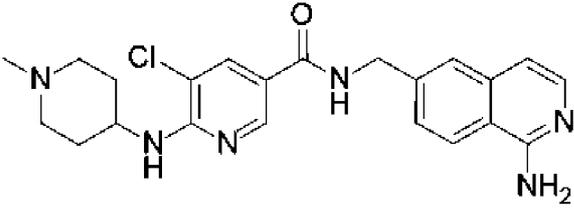
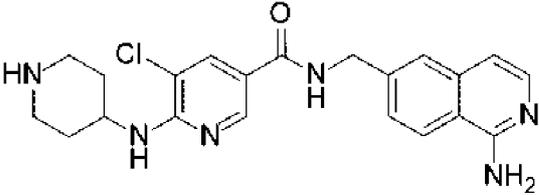
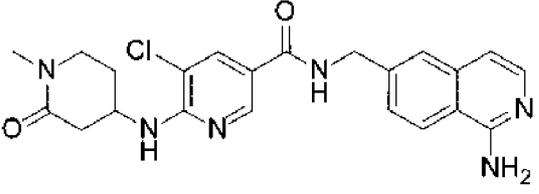
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{23}H_{27}ClN_6O</math></p>	11.14
 <p><math>C_{23}H_{28}ClN_7O</math></p>	11.15
 <p><math>C_{23}H_{27}ClN_6O</math></p>	11.16
 <p><math>C_{21}H_{20}ClN_7O</math></p>	11.17

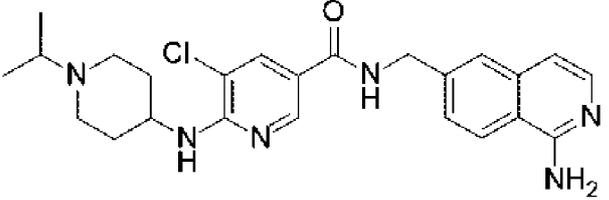
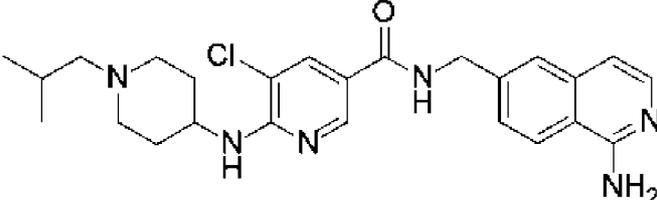
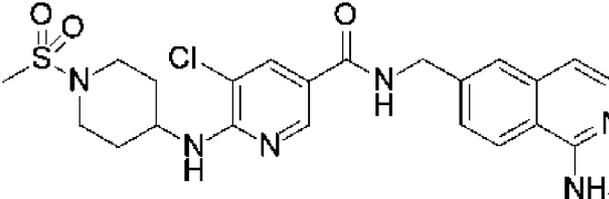
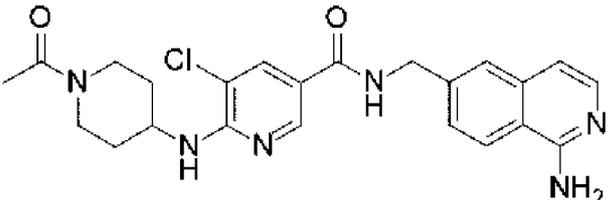
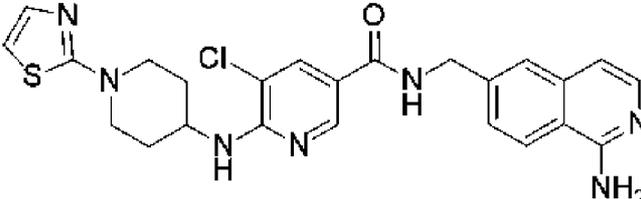
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{22}H_{19}ClN_6O$	11.18
 $C_{22}H_{19}ClN_6O$	11.19
 $C_{24}H_{31}ClN_6O$	11.20
 $C_{21}H_{25}ClN_6O$	11.21

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{26}H_{34}ClN_7O</math></p>	11.22
 <p><math>C_{27}H_{29}ClN_6O_2</math></p>	11.23
 <p><math>C_{24}H_{30}ClN_7O</math></p>	11.24

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{23}H_{20}ClN_5O_2</math></p>	11.25
 <p><math>C_{24}H_{23}ClN_6O</math></p>	11.26
 <p><math>C_{26}H_{25}ClN_6O_2</math></p>	11.27

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="199 712 375 750"><math>C_{24}H_{19}ClN_6O</math></p>	11.28
 <p data-bbox="199 1176 391 1214"><math>C_{19}H_{20}ClN_5O_2</math></p>	11.29
 <p data-bbox="199 1635 375 1673"><math>C_{20}H_{23}ClN_6O</math></p>	11.30

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{20}H_{19}ClN_8O</math></p>	11.31
 <p><math>C_{26}H_{33}ClN_6O</math></p>	11.32
 <p><math>C_{22}H_{25}ClN_6O</math></p>	11.33
 <p><math>C_{21}H_{23}ClN_6O</math></p>	11.34
 <p><math>C_{22}H_{23}ClN_6O_2</math></p>	11.35

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{24}H_{29}ClN_6O$	11.36
 $C_{25}H_{31}ClN_6O$	11.37
 $C_{22}H_{25}ClN_6O_3S$	11.38
 $C_{23}H_{25}ClN_6O_2$	11.39
 $C_{24}H_{24}ClN_7OS$	11.40

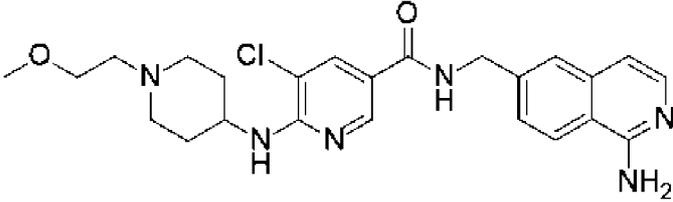
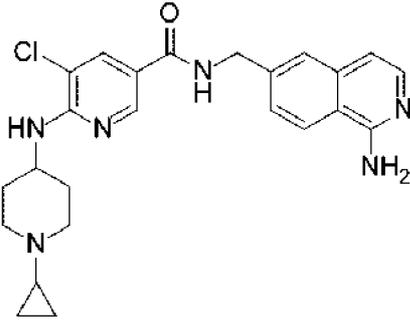
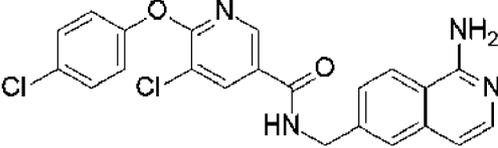
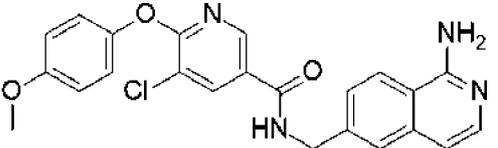
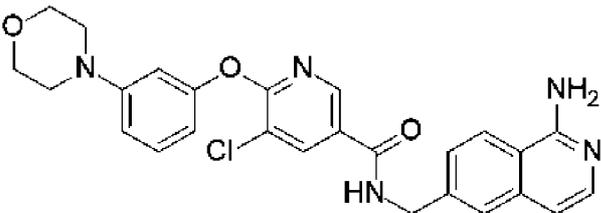
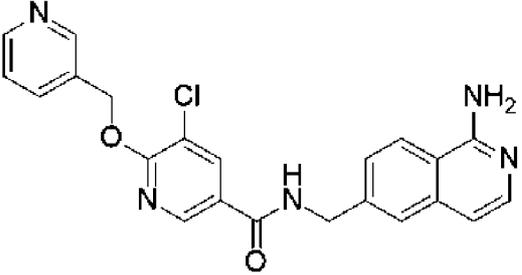
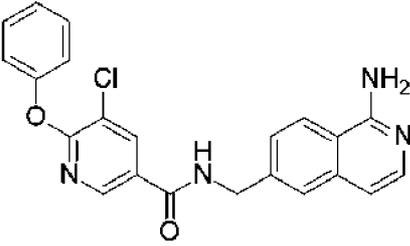
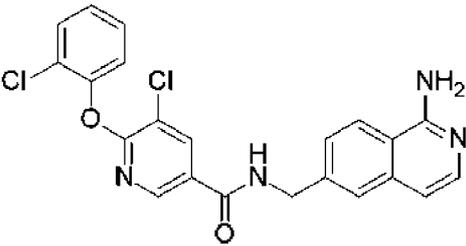
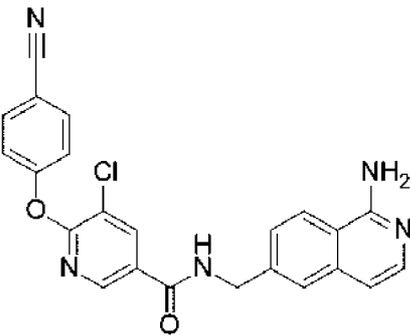
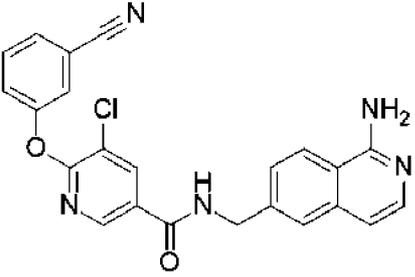
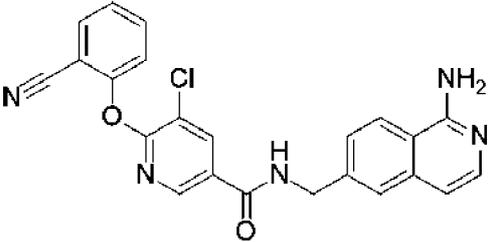
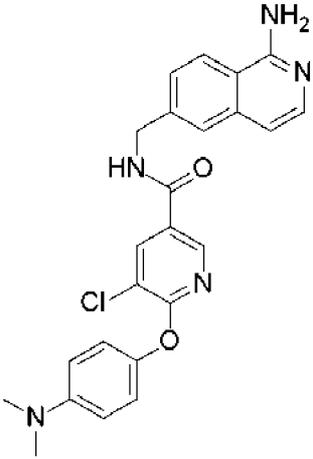
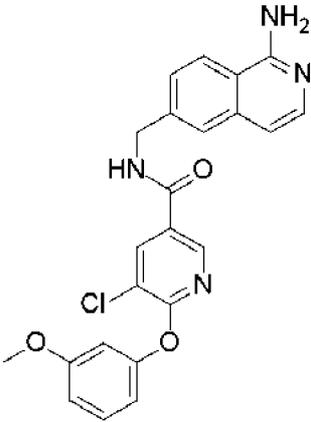
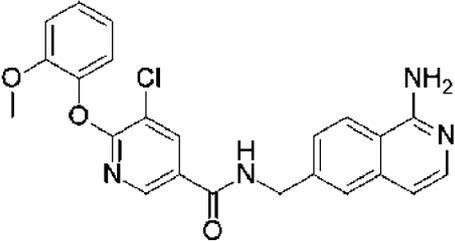
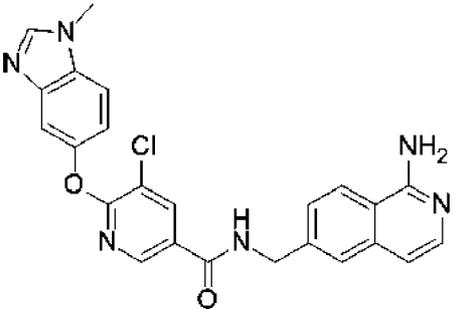
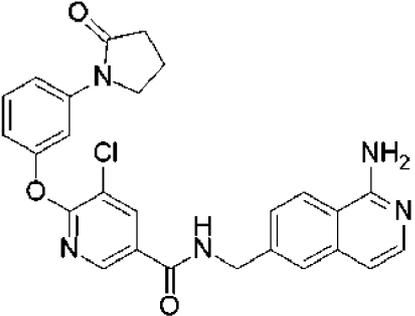
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{24}H_{29}ClN_6O_2$	11.41
 $C_{24}H_{27}ClN_6O$	11.42

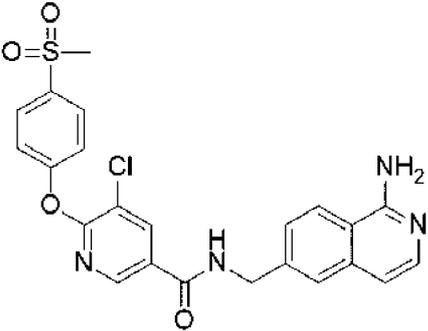
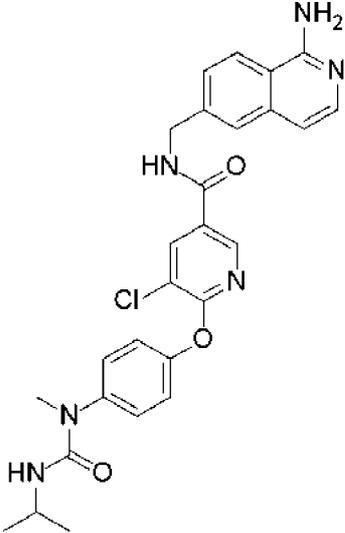
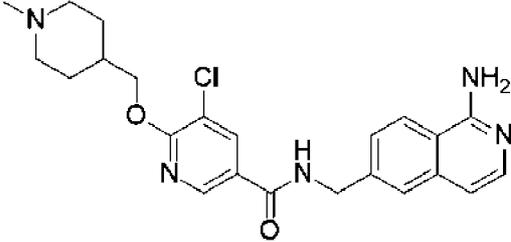
Таблица 5

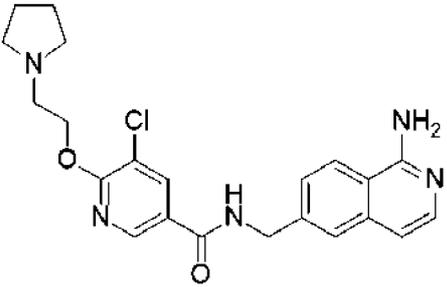
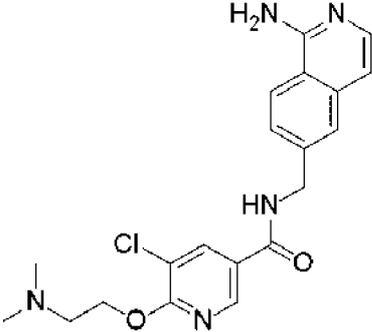
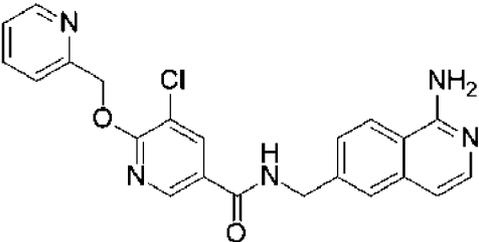
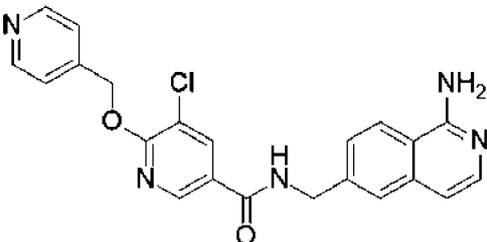
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{22}H_{16}Cl_2N_4O_2$	13.01
 $C_{23}H_{19}ClN_4O_3$	13.02
 $C_{26}H_{24}ClN_5O_3$	13.03

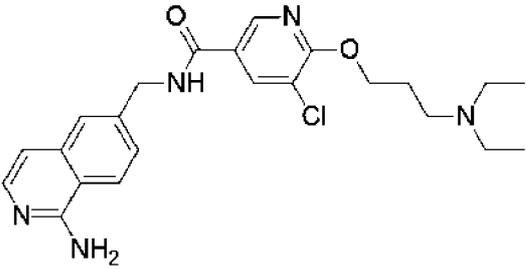
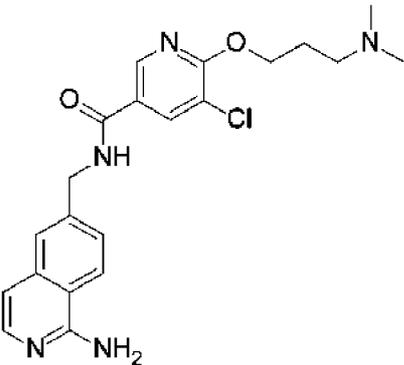
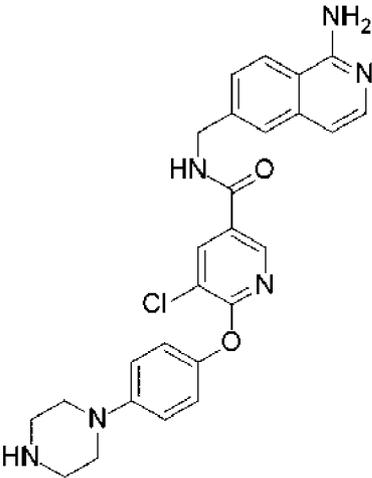
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{22}H_{18}ClN_5O_2$	13.04
 $C_{22}H_{17}ClN_4O_2$	13.05
 $C_{22}H_{16}Cl_2N_4O_2$	13.06
 $C_{23}H_{16}ClN_5O_2$	13.07

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{23}H_{16}ClN_5O_2$	13.08
 $C_{23}H_{16}ClN_5O_2$	13.09
 $C_{24}H_{22}ClN_5O_2$	13.10

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{23}H_{19}ClN_4O_3</math></p>	13.11
 <p><math>C_{23}H_{19}ClN_4O_3</math></p>	13.12
 <p><math>C_{24}H_{19}ClN_6O_2</math></p>	13.13
 <p><math>C_{26}H_{22}ClN_5O_3</math></p>	13.14

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{23}H_{19}ClN_4O_4S</math></p>	13.15
 <p><math>C_{27}H_{27}ClN_6O_3</math></p>	13.16
 <p><math>C_{23}H_{26}ClN_5O_2</math></p>	13.17

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="196 607 387 645">C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub></p>	13.18
 <p data-bbox="196 1043 387 1081">C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub></p>	13.19
 <p data-bbox="196 1391 387 1429">C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub></p>	13.20
 <p data-bbox="196 1738 387 1776">C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub></p>	13.21

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{23}H_{28}ClN_5O_2</math></p>	13.22
 <p><math>C_{21}H_{24}ClN_5O_2</math></p>	13.23
 <p><math>C_{26}H_{25}ClN_6O_2</math></p>	13.24

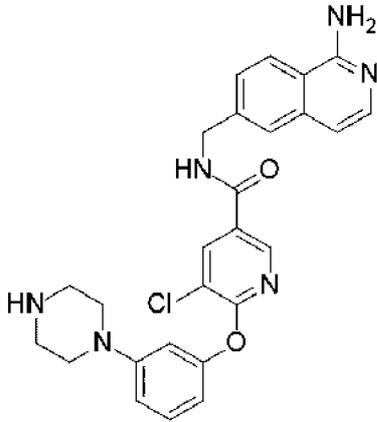
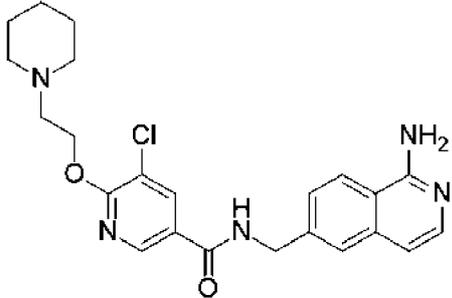
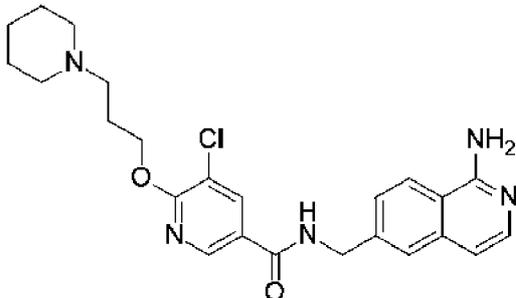
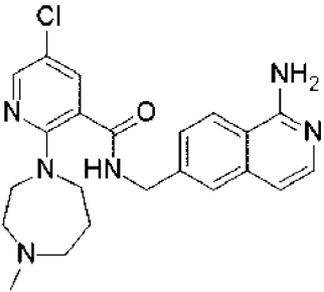
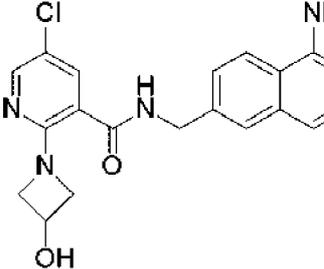
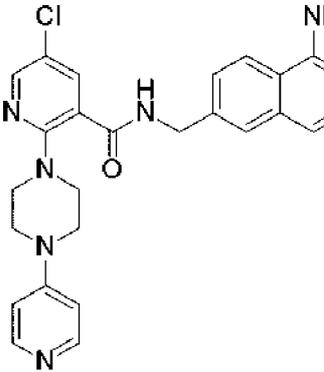
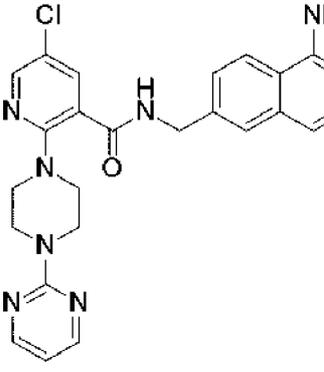
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="199 741 387 779"><math>C_{26}H_{25}ClN_6O_2</math></p>	13.25
 <p data-bbox="199 1144 387 1182"><math>C_{23}H_{26}ClN_5O_2</math></p>	13.26
 <p data-bbox="199 1547 387 1585"><math>C_{24}H_{28}ClN_5O_2</math></p>	13.27

Таблица 6

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

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{22}H_{25}ClN_6O</math></p>	16.01
 <p><math>C_{19}H_{18}ClN_5O_2</math></p>	16.02
 <p><math>C_{25}H_{24}ClN_7O</math></p>	16.03
 <p><math>C_{24}H_{23}ClN_8O</math></p>	16.04

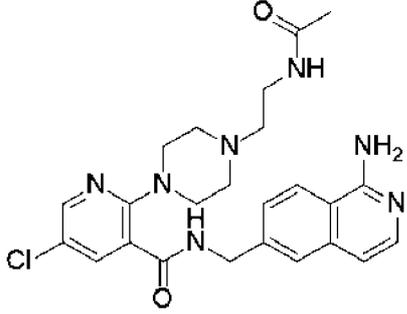
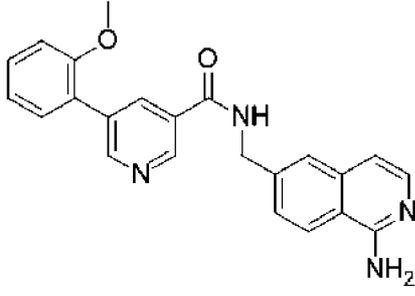
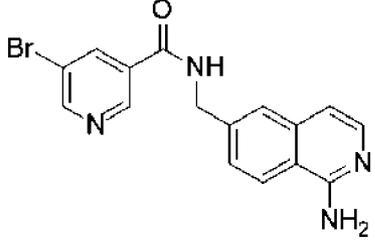
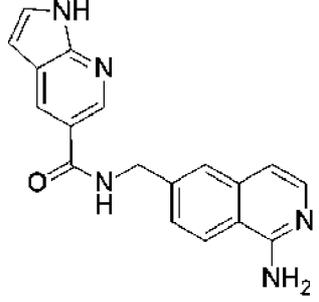
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="199 638 391 683"><math>C_{24}H_{28}ClN_7O_2</math></p>	16.05

Таблица 7

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="199 1220 359 1265"><math>C_{23}H_{20}N_4O_2</math></p>	19.01
 <p data-bbox="199 1568 375 1612"><math>C_{16}H_{13}BrN_4O</math></p>	19.02
 <p data-bbox="199 1971 343 2016"><math>C_{18}H_{15}N_5O</math></p>	19.03

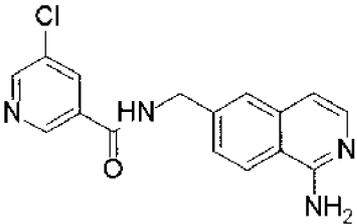
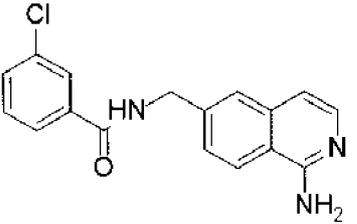
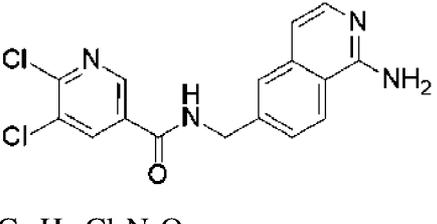
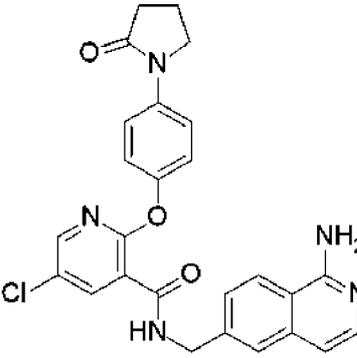
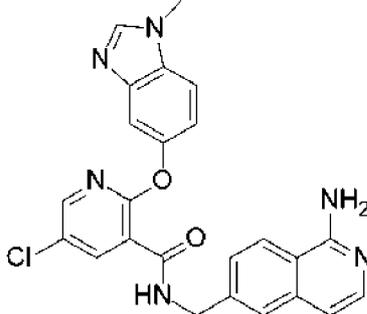
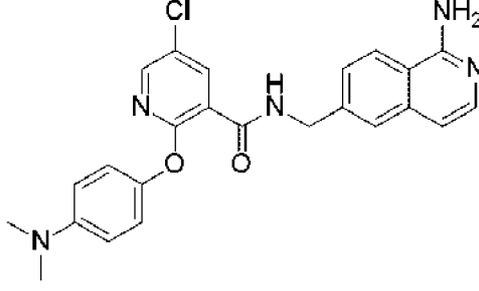
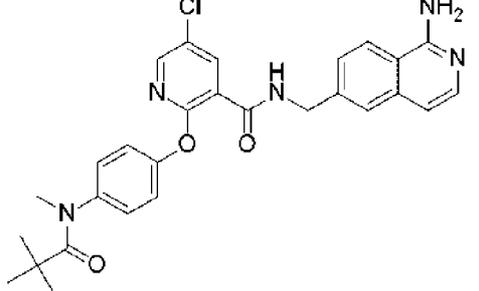
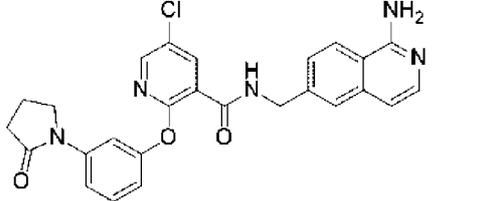
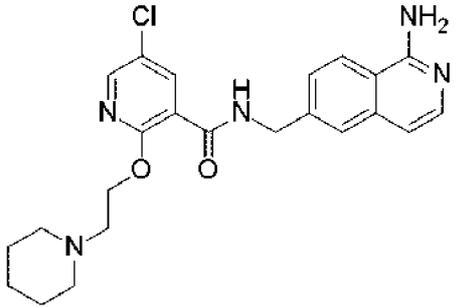
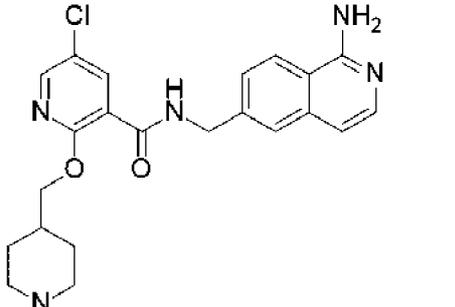
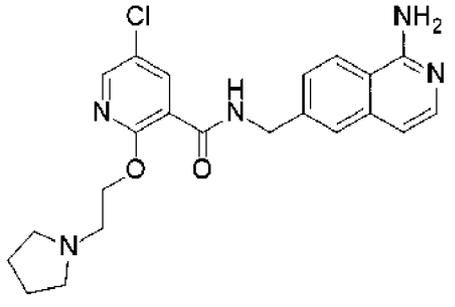
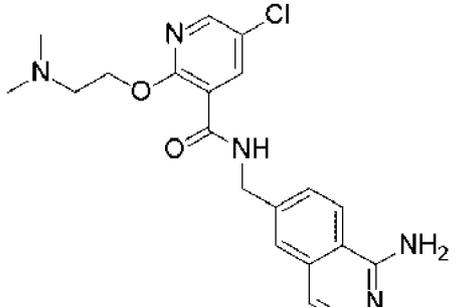
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><chem>NC1=CC=C(C=C1)N2C=CC(=CN2)CCNC(=O)c3cc(Cl)nc3</chem></p> <p><math>C_{16}H_{13}ClN_4O</math></p>	19.04
 <p><chem>NC1=CC=C(C=C1)N2C=CC(=CN2)CCNC(=O)c3ccc(Cl)cc3</chem></p> <p><math>C_{17}H_{14}ClN_3O</math></p>	19.05
 <p><chem>NC1=CC=C(C=C1)N2C=CC(=CN2)CCNC(=O)c3cc(Cl)c(Cl)nc3</chem></p> <p><math>C_{16}H_{12}Cl_2N_4O</math></p>	19.06

Таблица 8

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><chem>NC1=CC=C(C=C1)N2C=CC(=CN2)CCNC(=O)c3cc(Cl)nc3Oc4ccc(N5CCCC5=O)cc4</chem></p> <p><math>C_{26}H_{22}ClN_5O_3</math></p>	22.01

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{24}H_{19}ClN_6O_2$	22.02
 $C_{24}H_{22}ClN_5O_2$	22.03
 $C_{28}H_{28}ClN_5O_3$	22.04
 $C_{26}H_{22}ClN_5O_3$	22.05

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="199 627 391 660"><math>C_{23}H_{26}ClN_5O_2</math></p>	22.06
 <p data-bbox="199 1075 391 1108"><math>C_{23}H_{26}ClN_5O_2</math></p>	22.07
 <p data-bbox="199 1473 391 1507"><math>C_{22}H_{24}ClN_5O_2</math></p>	22.08
 <p data-bbox="199 1899 391 1933"><math>C_{20}H_{22}ClN_5O_2</math></p>	22.09

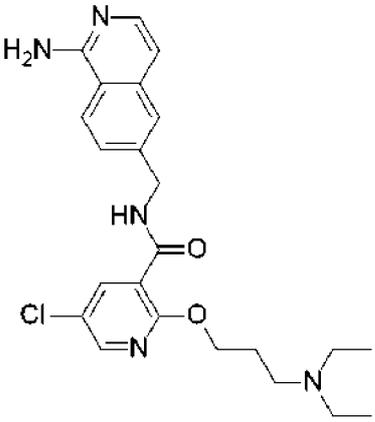
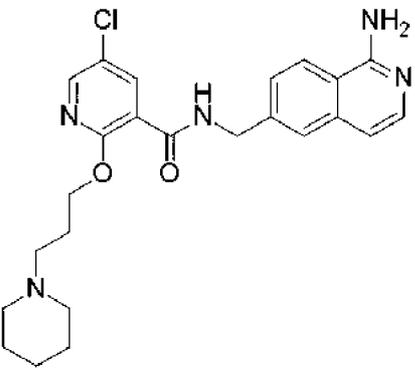
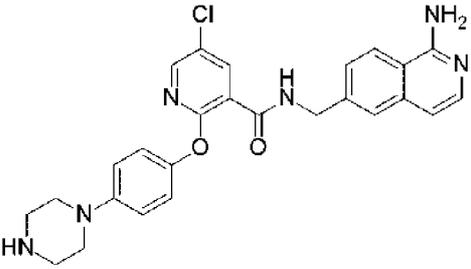
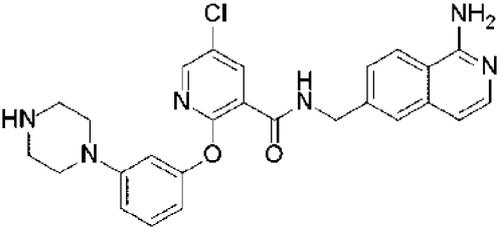
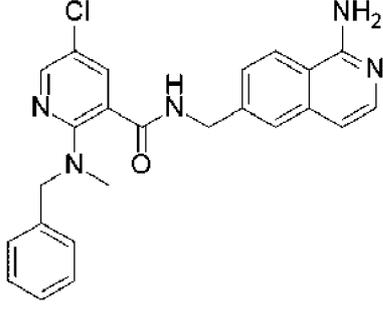
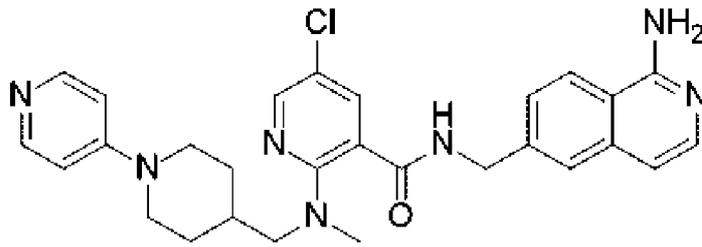
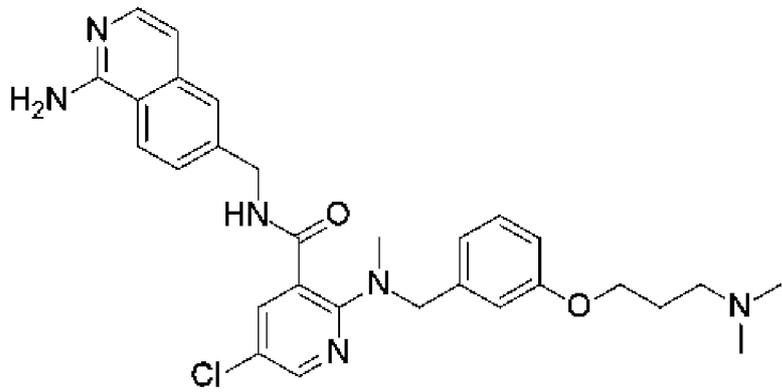
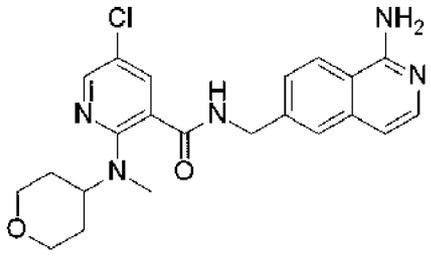
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{23}H_{28}ClN_5O_2</math></p>	22.10
 <p><math>C_{24}H_{28}ClN_5O_2</math></p>	22.11
 <p><math>C_{26}H_{25}ClN_6O_2</math></p>	22.12
 <p><math>C_{26}H_{25}ClN_6O_2</math></p>	22.13

Таблица 9

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{24}H_{22}ClN_5O</math></p>	28.01
 <p><math>C_{28}H_{30}ClN_7O</math></p>	28.02
 <p><math>C_{29}H_{33}ClN_6O_2</math></p>	28.03
 <p><math>C_{22}H_{24}ClN_5O_2</math></p>	28.04

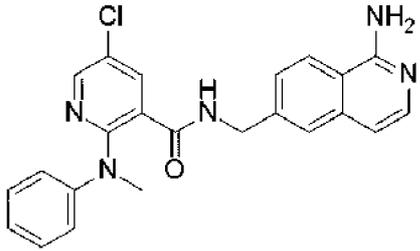
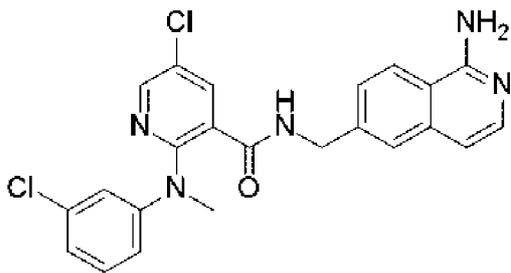
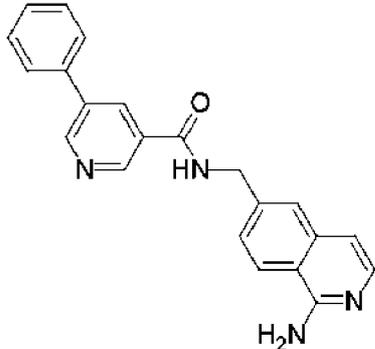
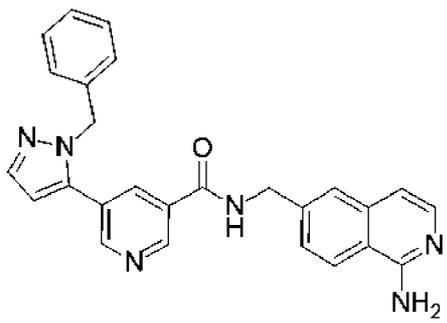
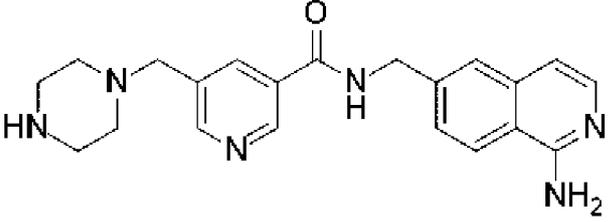
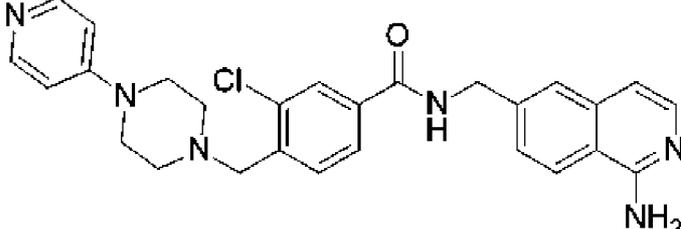
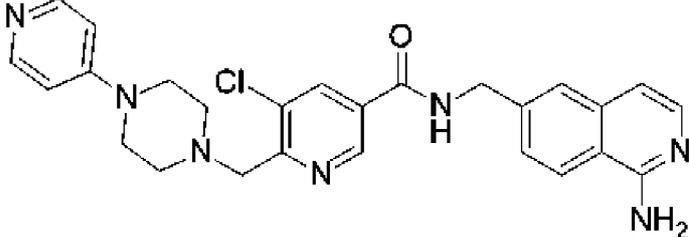
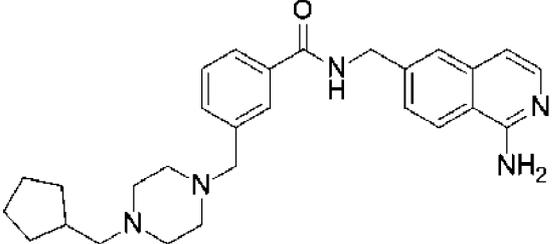
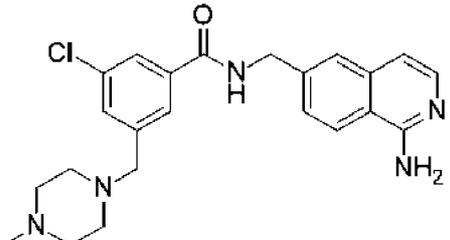
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{23}H_{20}ClN_5O$	28.05
 $C_{23}H_{19}Cl_2N_5O$	28.06

Таблица 10

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{22}H_{18}N_4O$	29.01
 $C_{26}H_{22}N_6O$	29.03

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="204 548 343 582">C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O</p>	29.04
 <p data-bbox="204 896 375 929">C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O</p>	29.07
 <p data-bbox="204 1243 375 1276">C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O</p>	29.08
 <p data-bbox="204 1601 343 1635">C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O</p>	29.09
 <p data-bbox="204 1948 375 1982">C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O</p>	29.10

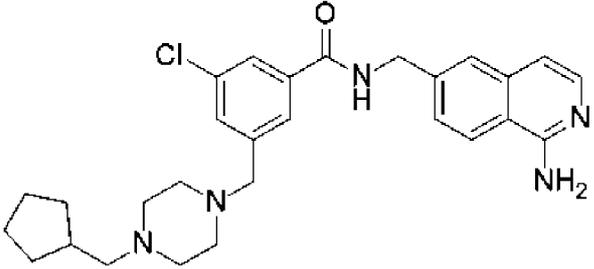
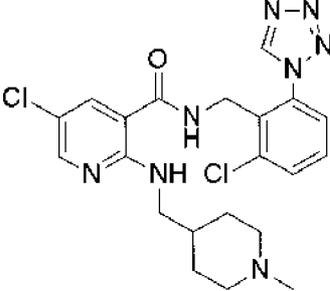
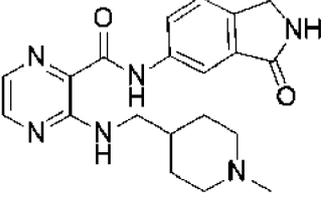
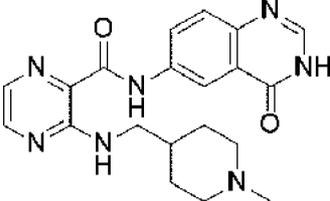
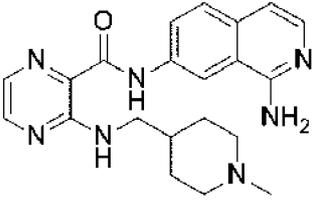
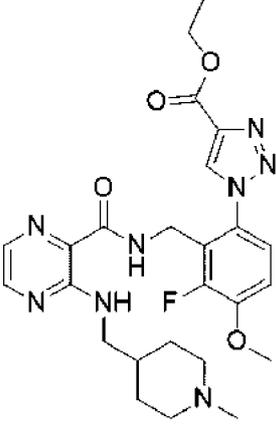
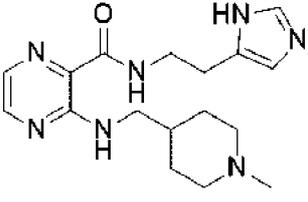
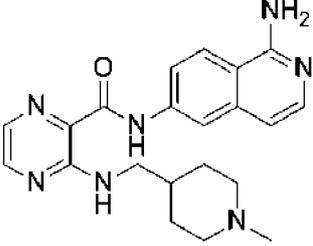
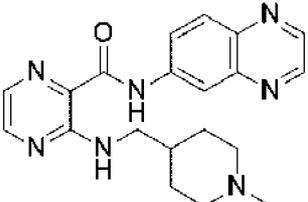
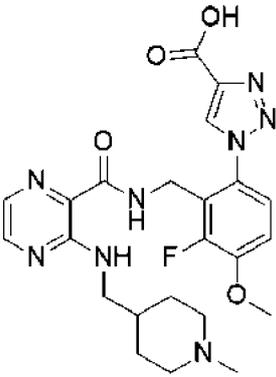
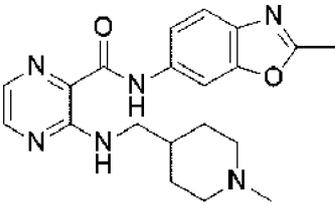
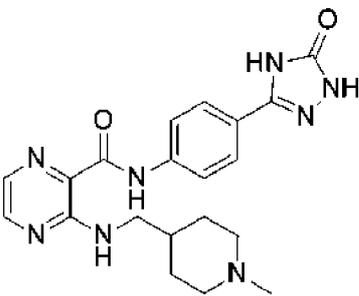
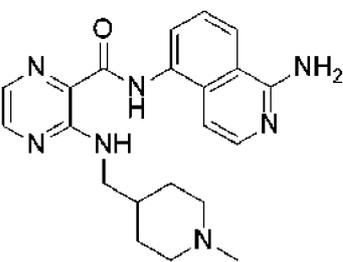
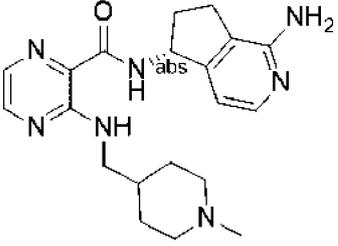
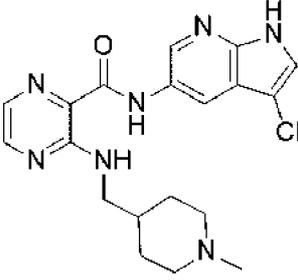
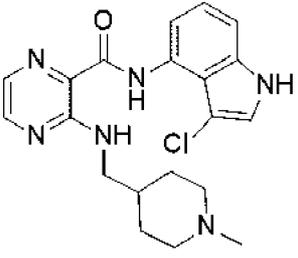
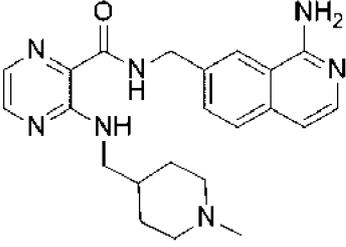
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="199 593 375 638"><math>C_{28}H_{34}ClN_5O</math></p>	29.11

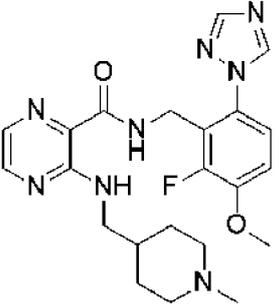
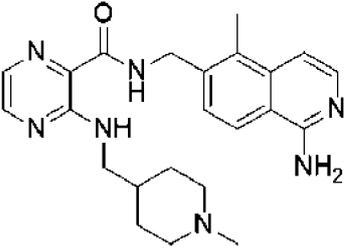
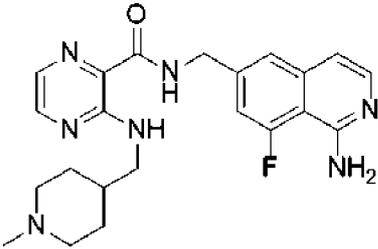
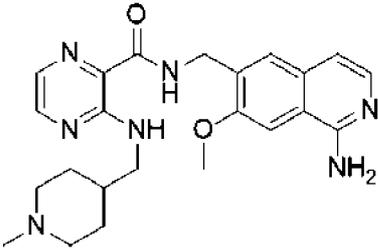
Таблица 11

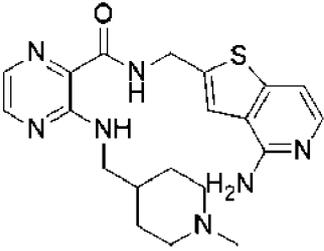
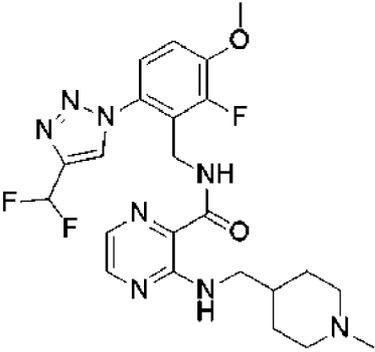
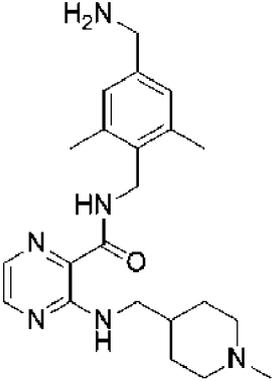
Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="199 1176 391 1220"><math>C_{21}H_{24}Cl_2N_8O</math></p>	33.01
 <p data-bbox="199 1489 359 1534"><math>C_{20}H_{24}N_6O_2</math></p>	33.02
 <p data-bbox="199 1792 359 1836"><math>C_{20}H_{23}N_7O_2</math></p>	33.03

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{21}H_{25}N_7O$	33.04
 $C_{25}H_{31}FN_8O_4$	33.05
 $C_{17}H_{25}N_7O$	33.06
 $C_{21}H_{25}N_7O$	33.07
 $C_{20}H_{23}N_7O$	33.08

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{23}H_{27}FN_8O_4</math></p>	33.09
 <p><math>C_{20}H_{24}N_6O_2</math></p>	33.10
 <p><math>C_{20}H_{24}N_8O_2</math></p>	33.11
 <p><math>C_{21}H_{25}N_7O</math></p>	33.12

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p><math>C_{20}H_{27}N_7O</math></p>	33.13
 <p><math>C_{19}H_{22}ClN_7O</math></p>	33.14
 <p><math>C_{20}H_{23}ClN_6O</math></p>	33.15
 <p><math>C_{22}H_{27}N_7O</math></p>	33.16

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 <p data-bbox="197 629 373 663"><math>C_{22}H_{27}FN_8O_2</math></p>	33.17
 <p data-bbox="197 983 344 1016"><math>C_{23}H_{29}N_7O</math></p>	33.18
 <p data-bbox="197 1335 360 1368"><math>C_{22}H_{26}FN_7O</math></p>	33.19
 <p data-bbox="197 1686 360 1720"><math>C_{23}H_{29}N_7O_2</math></p>	33.20

Структура Молекулярная формула	Пример No.
 $C_{20}H_{25}N_7OS$	33.21
 $C_{23}H_{27}F_3N_8O_2$	33.22
 $C_{22}H_{32}N_6O$	33.23

Соединения настоящего изобретения можно предпочтительно выбрать из примеров: 1.51, 4.09, 4.19, 1.13, 1.25, 1.28, 1.49, 1.5, 1.52, 1.53, 1.54, 1.55, 1.56, 1.59, 1.63, 1.64, 1.68, 1.71, 4.02, 4.03, 4.07, 4.1, 4.11, 4.13, 4.16, 4.18, 4.2, 4.21, 4.23, 4.24, 4.25, 33.18; и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов. В частности, соединения настоящего изобретения можно выбрать из примеров: 1.51, 4.09, 4.19; и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

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 фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

Соединения настоящего изобретения можно выбрать из таблицы 9, и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

Соединения настоящего изобретения можно выбрать из таблицы 10, и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

Соединения настоящего изобретения можно выбрать из таблицы 11, и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

#### **Терапевтические применения**

Как указано выше, соединения (или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты), и фармацевтические композиции, содержащие соединения (или их 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, FХIIa 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 FХIIa может ингибировать (или даже предотвращать) продукцию плазменного калликреина. Таким образом, заболевание или состояние, в котором участвует активность FХIIa, могут представлять собой ангионевротический отек, опосредованный брадикинином.

Ангионевротический отек, опосредованный брадикинином, может быть ненаследственным. Например, ненаследственный ангионевротический отек, опосредованный брадикинином, можно выбрать из ненаследственного ангионевротического отека с нормальным ингибитором C1 (AE-nC1 инг), который может быть вызван окружающей средой, гормонами или лекарственными средствами; приобретенный ангионевротический отек; ангионевротический отек, связанный с анафилаксией; ангионевротический отек, индуцированный ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ или асе); ангионевротический отек, индуцированный ингибитором дипептидилпептидазы-4; и tРА-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 FХIIa, 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, FХIIa может активировать FХIa, вызывая каскад коагуляции. Тромботические расстройства связаны с данным каскадом. Таким образом, заболевание или состояние, при котором проявляется активность FХIIa, 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 альфа5бета1, 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 В2, такие как икатибант (Firazyr®); ингибиторы плазменного калликреина, такие как экаллантинид (Калбитор®) и ланаделумаб (Тахзиро®); или ингибитор С1 эстеразы, такой как Cinryze® и Haegarda® и Berinert® и Ruconest®.

Другие подходящие комбинированные терапии включают соединение настоящего изобретения (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват) в сочетании с или более одним агентом, выбранным из агентов, которые являются

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

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

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

### **Определения**

Как указано выше, n может быть равен 0, 1 или 2. n предпочтительно равен 1.

Как указано выше, "алкокси" представляет собой линейный O-присоединенный углеводород из 1-6 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) или разветвленный O-присоединенный углеводород из 3-6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); алкокси может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, CF<sub>3</sub>, -N(R12)<sub>2</sub> и фтор. Примеры данных алкокси групп включают, но не ограничиваются, C<sub>1</sub>-метокси, C<sub>2</sub>-этокси, C<sub>3</sub>-н-пропокси и C<sub>4</sub>-н-бутокси для линейного алкокси, и C<sub>3</sub>-изопропокси и C<sub>4</sub>-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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), более конкретно, 1-3 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). Более конкретно, алкокси может представлять собой разветвленные группы из 3-4 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), необязательно замещенные, как указано выше.

Как указано выше, "алкил" представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 10 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-10 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, NR13R14, -NHCOCH<sub>3</sub>, -CO(гетероциклила<sup>b</sup>), COOR13, CONR13R14, CN, CF<sub>3</sub>, галогена, оксо и гетероциклила<sup>b</sup>. Как указано выше, "алкил<sup>b</sup>" представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 10 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-10 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, -N(R12)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, оксо, гетероциклила<sup>b</sup> и циклопропана. Примеры данных алкильных или алкильных<sup>b</sup> групп включают, но не

ограничиваются, С<sub>1</sub>-метил, С<sub>2</sub>-этил, С<sub>3</sub>-пропил и С<sub>4</sub>-н-бутил, С<sub>3</sub>-изопропил, С<sub>4</sub>-втор-бутил, С<sub>4</sub>-изобутил, С<sub>4</sub>-трет-бутил и С<sub>5</sub>-неопентил), необязательно замещенный, как указано выше. Более конкретно, “алкил” или “алкил<sup>b</sup>” может представлять собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 6 атомов углерода (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-6 атомов углерода (С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>), необязательно замещенный, как указано выше. Даже более конкретно, “алкил” или “алкил<sup>b</sup>” может представлять собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 4 атомов углерода (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-4 атомов углерода (С<sub>3</sub>-С<sub>4</sub>), необязательно замещенный, как указано выше, который в настоящем изобретении называют “небольшой алкил” или “небольшой алкил<sup>b</sup>”, соответственно. Предпочтительно, “алкил” или “алкил<sup>b</sup>” может быть определен как “небольшой алкил” или “небольшой алкил<sup>b</sup>”.

Как указано выше, термин “алкилен” представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 1-5 атомов углерода (С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>); алкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкокси, ОН, CN, CF<sub>3</sub> и галогена. Более конкретно, алкилен может представлять собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-4 атомов углерода (С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>), более конкретно содержащий 2-3 атомов углерода (С<sub>2</sub>-С<sub>3</sub>), необязательно замещенный, как указано выше.

“Арил” и “арил<sup>b</sup>” определяют выше. Обычно, арил или арил<sup>b</sup> будут необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями. Необязательные заместители выбраны из заместителей, указанных выше. Примеры подходящих арильных или арильных<sup>b</sup> групп включают фенил и нафтил (каждый необязательно замещен, как указано выше). Предпочтительно арил выбран из фенила и замещенного фенила (где указанные заместители выбраны из заместителей, указанных выше).

Как указано выше, “циклоалкил” представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо из 3-6 атомов углерода (С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>); циклоалкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкокси, ОН, CN, CF<sub>3</sub> и галогена, Примеры подходящих моноциклических циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил), необязательно замещенный, как указано выше. Более конкретно, циклоалкил может представлять собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо из 3-5 атомов углерода, более конкретно, 3-4 атомов углерода), необязательно замещенное, как указано выше.

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

Как указано выше, термин “гетероалкилен” представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-5 атомов углерода (С<sub>2</sub>-С<sub>5</sub>), где 1 или 2 из 2-5 атомов углерода заменены на NR<sub>8</sub>, S или O; гетероалкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкил (С<sub>1</sub>-

С<sub>6</sub>)алкокси, ОН, CN, CF<sub>3</sub> и галогена, Более конкретно, гетероалкилен может представлять собой валентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-4 атомов углерода (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), где, по меньшей мере, один из 2-4 атомов углерода заменен на NR<sub>8</sub>, S или O, или содержащий 2-3 атома углерода (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), где, по меньшей мере, один из 2-3 атомов углерода заменен на NR<sub>8</sub>, S или O, каждый необязательно замещен, как указано выше.

“Гетероарил” и “гетероарил<sup>b</sup>” представляют собой, как определено выше. Обычно, “гетероарил” или “гетероарил<sup>b</sup>” будут необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями. Необязательные заместители выбраны из заместителей, указанных выше. Примеры подходящих гетероарильных или гетероарильных<sup>b</sup> групп включают тиенил, фуранил, пирролил, пиразолил, имидазоил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолил, бензимидазолил, бензотриазолил, хинолинил и изохинолинил (необязательно замещенный, как указано выше).

Как указано выше, “гетероциклил” представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один или два кольцевых члена, которые выбраны из N, NR<sub>8</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O; гетероциклил может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, ОН, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN, -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -O(арила<sup>b</sup>), -O(гетероарила<sup>b</sup>) и CF<sub>3</sub>; 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 соседних кольцевых атома в гетероциклиле соединены, образуя 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, которые выбраны из N, NR<sub>8</sub>, S и O; или необязательно где кольцевой атом углерода в гетероциклиле замещены гетероалкиленом так, что кольцевой атом углерода в гетероциклиле вместе с гетероалкиленом образует гетероциклил<sup>b</sup>, который является спиро к кольцевому гетероциклилу. Более конкретно, “гетероциклил” может представлять собой 4-, 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один или два кольцевых члена, которые выбраны из N, NR<sub>8</sub>, и O (необязательно замещенное тем же способом как “гетероциклил”).

Как указано выше, “гетероциклил<sup>b</sup>” представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один или два кольцевых члена, которые выбраны из N, NR<sub>12</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O; гетероциклил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, алкокси, ОН, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN, и CF<sub>3</sub>. Более конкретно, “гетероциклил<sup>b</sup>” представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один или два кольцевых члена, которые выбраны из N, NR<sub>12</sub> и O (необязательно замещенное тем же способом как “гетероциклил<sup>b</sup>”).

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.

Термин "N-соединенный", такой как в "N-соединенный пирролидинил", означает, что гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через кольцевой атом азота.

"Триазол" обозначает 1,2,3-триазол и 1,2,4-триазол.

В группах, таких как  $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ -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, диэтанолламин или аминокислоты (например, лизин) и подобные; (ii) когда соединение настоящего изобретения содержит основную группу, такую как аминогруппа, фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, которые можно получить, включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, фосфаты, ацетаты, цитраты, лактаты, тартраты, мезилаты, сукцинаты, оксалаты, фосфаты, эзилаты, тозилаты, бензолсульфонаты, нафталиндисульфонаты, малеаты, адипаты, 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, смотри "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

"Пролекарство" относится к соединению, которое преобразуется *in vivo* метаболическими способами (например, путем гидролиза, восстановления или окисления) в соединение настоящего изобретения. Подходящие группы для получения пролекарств описаны в 'The Practice of Medicinal Chemistry, 2<sup>nd</sup> 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  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , 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.

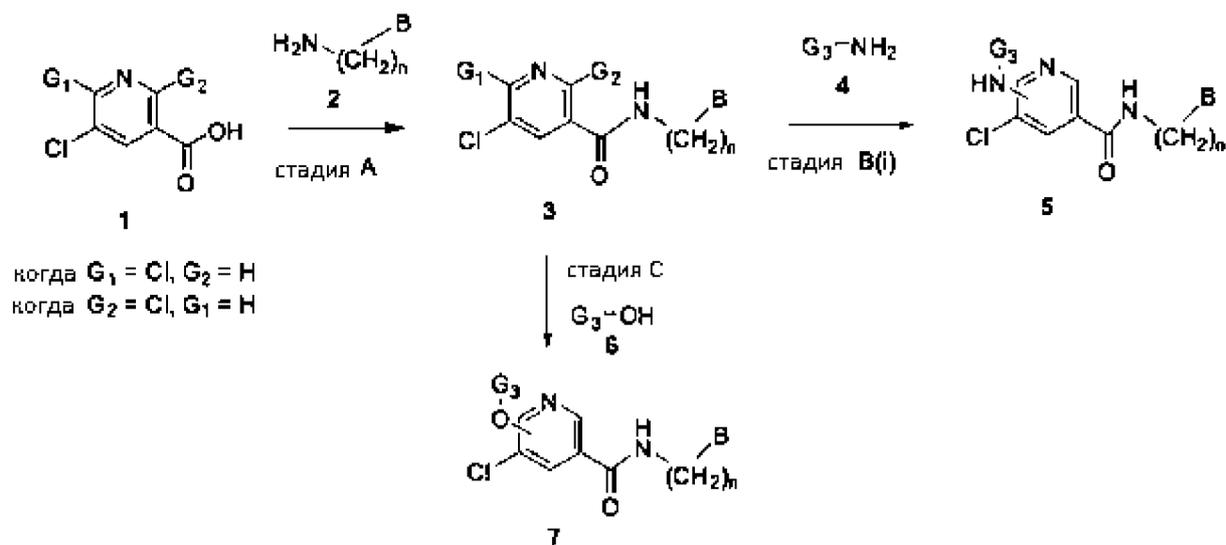
### **Синтетические способы**

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, гидроксигруппы, аминогруппы, тио- или карбоксигруппы) 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 аминогруппы, 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 общепринятые способы получения, например, но не ограничиваясь, способ, показанный на схемах 1-4.

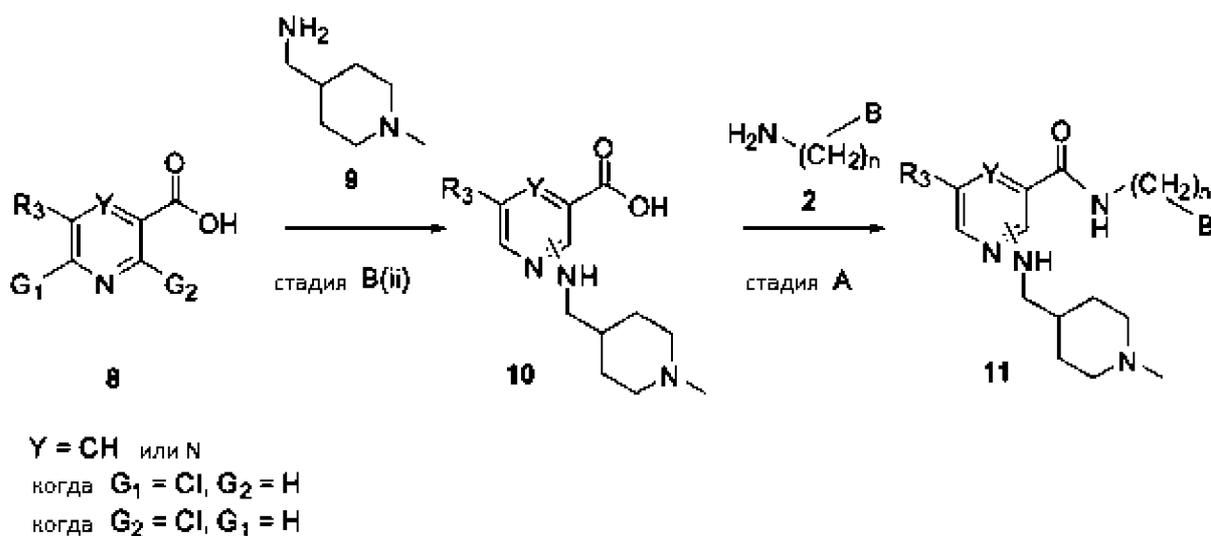


### Схема 1

Карбоновую кислоту **1** конденсируют с амином (или солью) **2** (стадия А), получая соединение **3**. 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) или пропилфосфонового ангидрида (T3P) в присутствии органических оснований, таких как триэтиламин, диизопропилэтиламин или N-метилморфолин. Альтернативно, получение амида можно осуществлять через хлорангидрид в присутствии органического основания. Данные хлорангидриды можно получить способами, хорошо известными в литературе, например, реакцией кислоты с оксалилхлоридом или тионилхлоридом. Альтернативно, карбоновую кислоту можно активировать, применяя 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI) и затем добавляя амин.

Хлорпиридин **3** реагирует с первичными или вторичными аминами **4** в растворителе, таком как DMSO, обычно нагревая до 100 °С (стадия B(i)). Альтернативно, хлорпиридин **3** реагирует со спиртом **6** в присутствии основания, такого как DBU или трет-бутоксид калия, в растворителе, таком как DMF или NMP, обычно нагревая до 120 °С (стадия C).

Альтернативно, порядок стадий может быть изменен на противоположный, так что аминовый заместитель можно вводить ранее в синтезе до конденсации с амином, как показано на схеме 2.

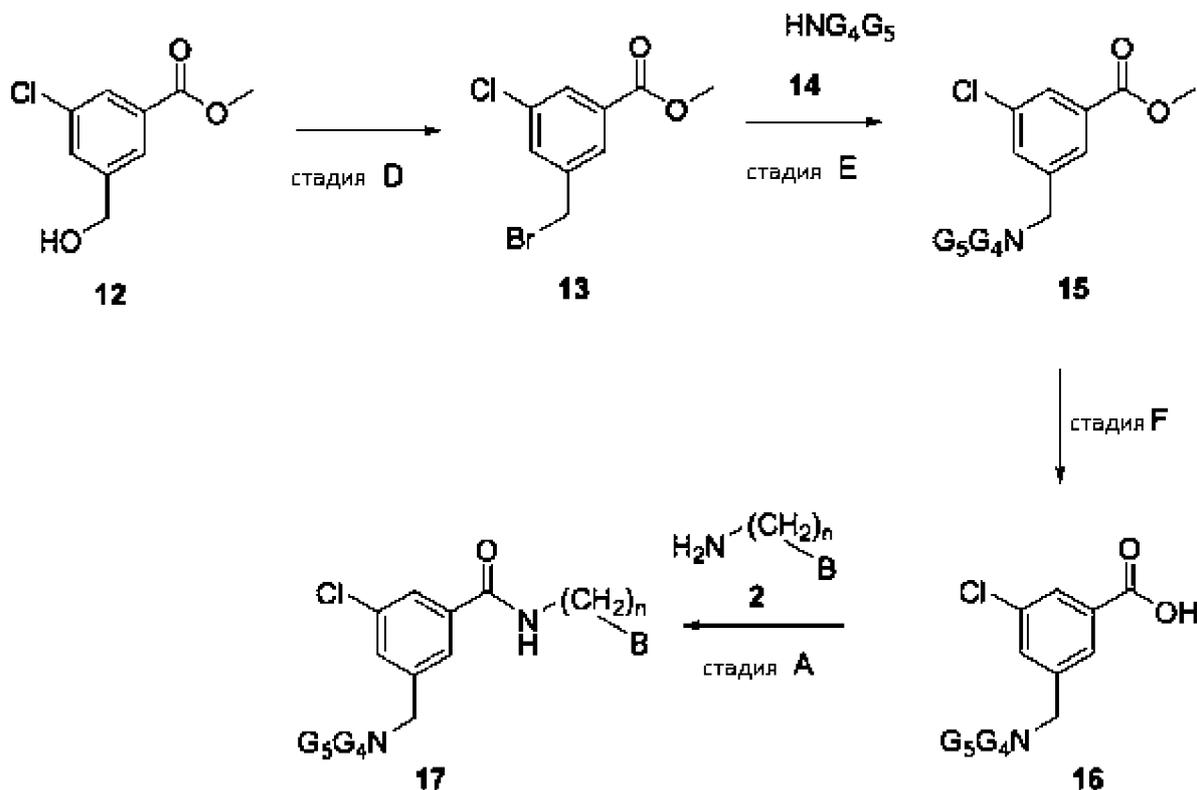


### Схема 2

Гетероарилхлорид **8** реагирует с амином **9** в условиях алкилирования (стадия B(ii)), обычно нагревая до 100 °С, в присутствии N, N-диизопропилэтиламина, в растворителе, таком как диоксан. Кислоту (или соль) **10** конденсируют с амином (или соль) **2** (стадия А), получая соединение **11**. Данную конденсацию обычно проводят, применяя уже описанные стандартные условия конденсации.

На обеих схемах 1 и 2 амин **2** могут быть коммерчески доступным или его можно получить из легкодоступных исходных материалов, применяя способы, известные в данной области техники, или как подробно описано в конкретных примерах в настоящем изобретении. В зависимости от В конечное соединение может потребовать удаления защитных групп, применяя способы, известные в данной области техники.

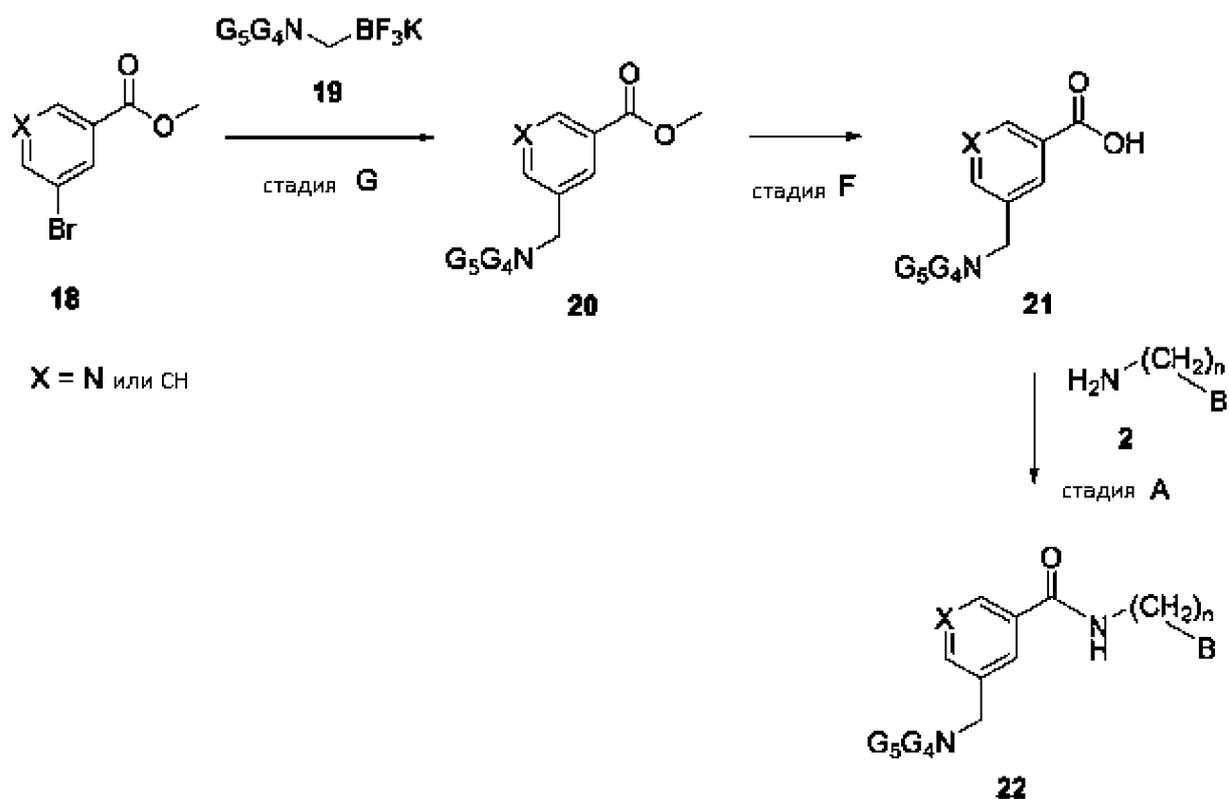
Примеры, когда заместитель соединен с центральным ароматическим кольцом через углерод можно получить, применяя общепринятые способы получения, например, но не ограничиваясь, способ, показанный на схеме 3.



### Схема 3

Спирт **12** превращают в бромид **13** (стадия D). Способы данных превращений являются известными в данной области техники, например, реакция с N-бромсукцинимидом в присутствии трифенилфосфина в растворителе, таком как тетрагидрофуран. Бромид **13** реагирует с первичным или вторичным амином **14** (стадия E) в присутствии основания, такого как карбонат калия, в растворителе, таком как тетрагидрофуран. Способы алкилирования для данных превращений являются известными в данной области техники, например, в присутствии оснований, таких как карбонат цезия, N, N-диизопропилэтиламин, триэтиламин и в других растворителях, таких как дихлорметан, ацетонитрил или диметилформамид. Эфир **15** гидролизуют (стадия F), применяя стандартные литературные условия, такие как NaOH, KOH или LiOH. Данное промежуточное соединение можно выделить в виде соли, такой как соли лития. Кислоту (или соль) **16** конденсируют с амином (или соль) **2** (стадия A), получая соединение **17**. Данную конденсацию обычно проводят, применяя уже описанные стандартные условия конденсации.

В некоторых обстоятельствах, заместитель можно вводить в гетероцикл реакцией Сузуки, как показано на схеме 4.



#### Схема 4

Гетероарилбромид **18** реагирует с органическим борным соединением **19**, таким как трифторборат калия или бороновая кислота в условиях конденсации Сузуки-Мияуры (стадия G). Это представляет собой универсальное превращение, когда специалист в данной области легко сможет выбрать подходящий лиганд, катализатор и борорганический реагент в отношении требуемого соединения. Обычно требуются X-Phos или S-Phos, ацетат палладия или трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) и карбонат цезия. Эфир можно затем подвергать гидролизу (стадия F) и амидной конденсации (стадия A) в обычных условиях.

#### Примеры

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

Aq	Водный раствор
AIBN	Азобисизобутиронитрил
tBu	трет-бутил
CDI	1,1'-Карбонилдиимидазол
DCM	дихлорметан
DIPEA	N, N-Диизопропилэтиламин

DMF	N, N-Диметилформаид
DMSO	Диметилсульфоксид
eq	эквивалент
Et <sub>2</sub> 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
IPA	Изопропиловый спирт
LCMS	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
Me	Метил
MeCN	Ацетонитрил
MsCl	Метансульфонилхлорид
MeOH	Метанол
min	минуты
MS	Масс-спектр
Ms	Метансульфонил
NMR	Спектр ядерного магнитного резонанса
NMP	N-Метил-2-пирролидон
Петролейный эфир	Фракция петролейного эфира, кипящая при 60-80 °С
Ph	Фенил

iPr	Изопропил
nPr	н-пропил
SWFI	Стерильная вода для инъекций
rt	комнатная температура
ТЗР	Пропилфосфоновый ангидрид
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBME	трет-Бутилметиловый эфир
THF	Тetraгидрофуран
TEA	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота

Все реакции проводили в атмосфере азота, если не указано иное.

<sup>1</sup>H 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% HCO<sub>2</sub>H/MeCN в 0,1% HCO<sub>2</sub>H/H<sub>2</sub>O 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 BEH C18 1,7 мкм колонка, 50×2,1 мм, с линейным градиентом 10%-90% 0,1% HCO<sub>2</sub>H/MeCN в 0,1% HCO<sub>2</sub>H/H<sub>2</sub>O в течение 3 минут, скорость потока 1 мл/мин. Данные собирали с применением масс-спектрометра Waters Acquity UPLC с квадрупольной дальтоновой фотодиодной матрицей и детекторами ионизации электрораспылением.

Флэш-хроматографию обычно проводили на силикагеле (силикагель для хроматографии, 0,035-0,070 мм (220-440 меш) (например, силикагель 60 от Merck)), и прикладываемое давление азота составляло вплоть до 10 фунтов на квадратный дюйм для

ускоренного элюирования с колонки. Альтернативно, применяли предварительно полученные картриджи с силикагелем. Очистку способом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой проводили с применением бинарной градиентной откачивающей системы Waters 2525 при скорости потока обычно 20 мл/мин с применением матричного фотодиодного детектора Waters 2996.

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

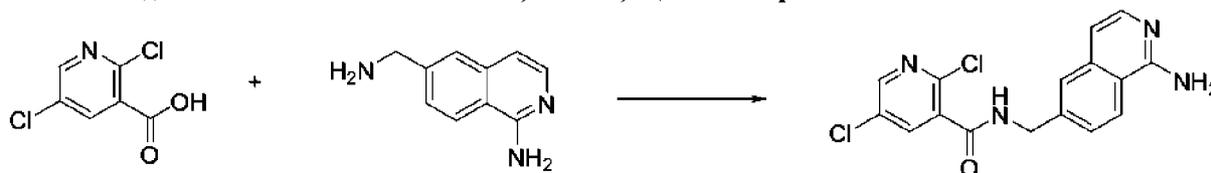
Химические названия генерировали с применением автоматизированного программного обеспечения, такого как ChemDraw (PerkinElmer), или программного обеспечения Autonom, предоставленного как часть пакета ISIS Draw от MDL Information Systems, или программного обеспечения Chemaxon, предоставленного как компонент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

### Получение промежуточных соединений

#### Общий способ А: Получение амида

Конденсирующий агент, например, HATU

#### N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2,5-дихлорникотинамид



К раствору дигидрохлорида 6-(аминометил)изохинолин-1-амина (1,05 г, 4,27 ммоль) и 2,5-дихлорпиридин-3-карбоновой кислоты (0,63 г, 3,28 ммоль) в сухом DMF (10 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (2,29 мл, 13,1 ммоль). Полученную в результате суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем охлаждали до 0°C и добавляли порциями HATU (1,87 г, 4,92 ммоль) в течение 5 мин. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) и EtOAc (100 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл), и объединенные органические экстракты промывали последовательно водой (5×20 мл) и соляным раствором (20 мл). Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (4-8% (1% NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM), получая заявленное в заголовке соединение (85 мг, 73% выход) в виде бледно-желтого твердого остатка.

$$[M+H]^{\pm}=347,3$$

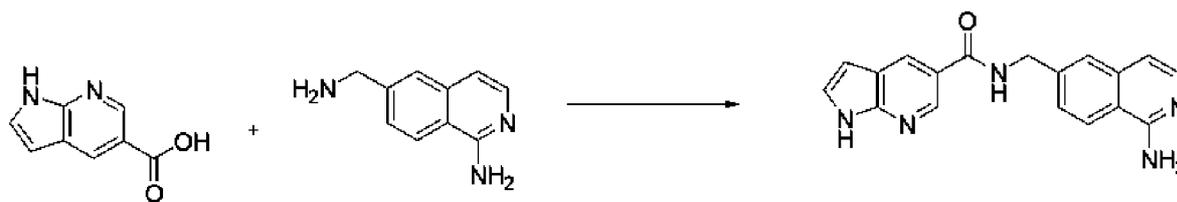
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 4,60 (2H, д, J=5,9 Гц), 6,77 (2H, с), 6,88 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,45 (1H, дд, J=1,8, 8,6 Гц), 7,64 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,78 (1H, д, J=5,8 Гц); 8,17 (1H, д, J=8,6 Гц); 8,26 (1H, д, J=2,6 Гц); 8,60 (1H, д, J=2,6 Гц); 9,30 (1H, т, J=5,9 Гц).

#### Общий способ А: Получение амида

Конденсирующий агент, например, HOBt

#### Пример 19,03

(1-аминоизохинолин-6-илметил)амид 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоновой

**КИСЛОТЫ**

1H-пиррол[2,3-b]-5- карбоновую кислоту (50 мг, 0,31 ммоль) и 6-(аминометил)изохинолин-1-амин (53 мг, 0,31 ммоль) смешивали и растворяли в DCM при 0°C и обрабатывали HOBt (50 мг, 0,37 ммоль), триэтиламино (215 мкл, 1,54 ммоль) и EDC (83 мг, 0,43 ммоль). Реакцию нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакцию разбавляли  $\text{CHCl}_3$  (50 мл) и промывали минимальным количеством насыщенного водного  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-100% (10%  $\text{NH}_3$  в MeOH) в DCM) давала заявленное в заголовке соединение (39 мг, 40% выход) в виде желтого твердого остатка.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=317,9$$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO): 4,64 (2H, д,  $J=5,8$  Гц), 6,57 (1H, дд,  $J=3,4, 1,8$  Гц), 6,80 (2H, уш. с), 6,88 (1H, д,  $J=5,8$  Гц), 7,45 (1H, дд,  $J=8,6, 1,6$  Гц), 7,57 (1H, т,  $J=2,9$  Гц), 7,60 (1H, с), 7,75 (1H, д,  $J=5,9$  Гц), 8,16 (1H, д,  $J=8,6$  Гц), 8,51 (1H, д,  $J=2,0$  Гц), 8,79 (1H, д,  $J=2,0$  Гц), 9,15 (1H, т,  $J=5,9$  Гц), 11,92 (1H, с)

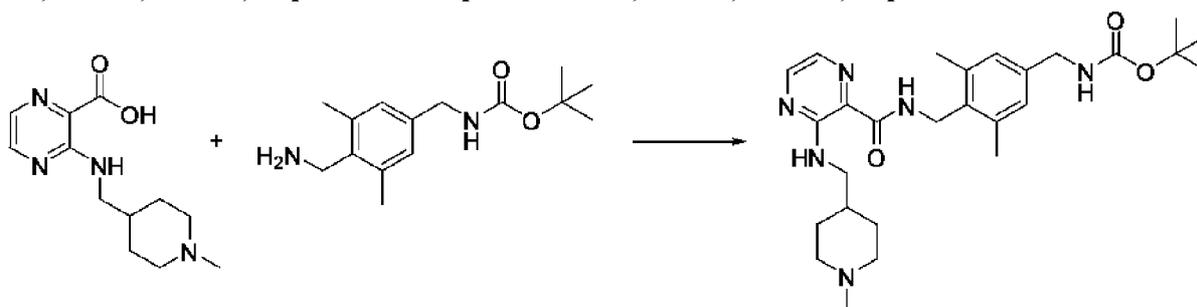
**Общий способ А: Получение амида**

Конденсирующий агент, например, пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР)

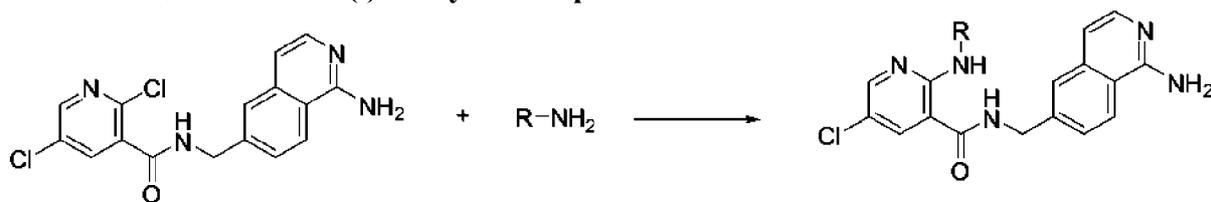
трет-Бутил

(3,5-диметил-4-((3-(((1-метилпиперидин-4-

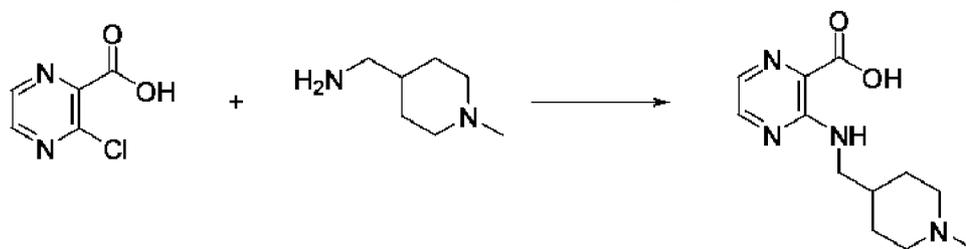
ил)метил)амино)пиазин-2-скарбоксамидо)метил)бензил)карбамат



Раствор гидрохлоридной соли 3-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,25 ммоль), DIPEA (250 мкл, 1,44 ммоль) и ТЗР (50% по весу в DMF) (400 мкл, 0,55 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли трет-бутил (4-(аминометил)-3,5-диметилбензил)карбамат (получение описано в WO2014108679, CAS 1618647-97-4) (23 мг, 0,09 ммоль), и реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. Реакционную смесь концентрировали, и продукт очищали препаративной ВЭЖХ (20-50% MeCN в воде), получая заявленное в заголовке соединение (11 мг, 9% выход) в виде бесцветной смолы.

**Общий способ В (i): получение арил CN**

К раствору N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2,5-дихлорникотинамида (35 мг, 0,1 ммоль) в DMSO (0,75 мл) добавляли требуемый амин (0,3 ммоль). Полученную в результате смесь затем грели при 100°C в течение 24 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ. Растворитель удаляли, и твердый остаток лиофилизировали с MeCN:вода, получая требуемые соединения.

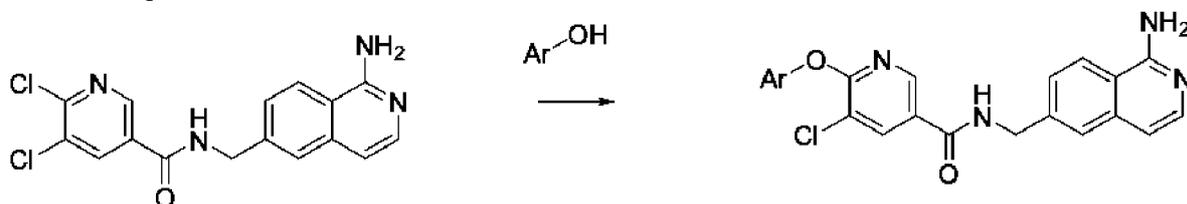
**Общий способ В (ii): получение арил CN****3-(((1-Метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пирозин-2-карбоновая кислота**

К раствору 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (5,0 г, 31,4 ммоль) и DIPEA (27,5 мл, 157,7 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли (1-метил-4-пиперидинил)метанамин (4,25 г, 33,1 ммоль). Реакцию нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали обращено-фазовой флэш-хроматографией (5-40% MeCN в (0,1% муравьиная кислота в воде)). Заявленное в заголовке соединение выделяли (4,06 г, 51% выход) в виде белого твердого остатка.

[M+H]<sup>+</sup>=251,2

**Общий способ С: получение арил CO**

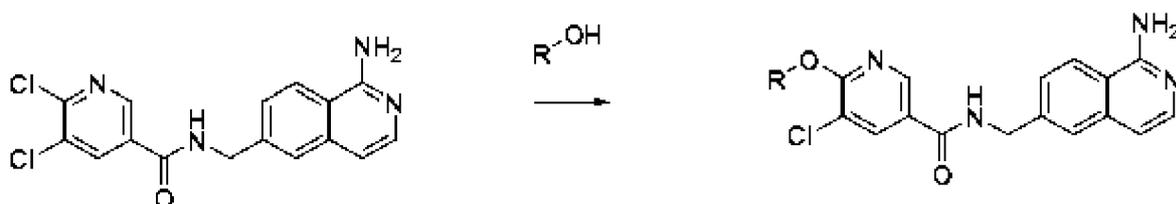
из фенолов



К типичному фенолу (0,2 ммоль) добавляли раствор N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5,6-дихлорникотинамида (54,7 мг, 0,1 ммоль) в сухом DMF (750 мкл), с последующим добавлением DBU (0,033 мл, 0,22 ммоль). Реакцию герметично закрывали и грели при 120°C в течение 18 ч. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ.

**Общий способ С: Получение арил CO**

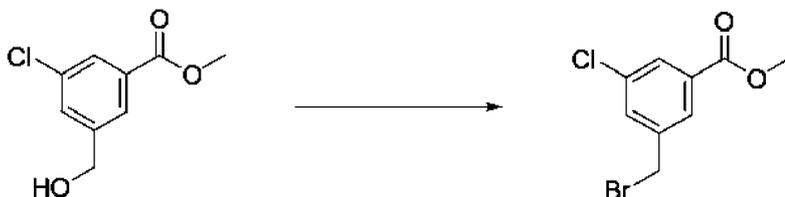
для спиртов



В лунки помещали типичный спирт (0,2 ммоль) и растворяли в NMP (0,5 мл). Добавляли к лункам трет-бутоксид калия (1,0 М в THF) (0,22 мл, 0,22 ммоль). Их перемешивали вручную, затем оставляли при комнатной температуре на 5 мин. Затем добавляли к лункам раствор N-[(1-амино-6-изохинолил)метил]-2,5-дихлорпиридин-3-карбоксамида (34,7 мг, 0,1 ммоль) в сухом NMP (400 мкл), которые перемешивали вручную, затем встряхивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Лунки гасили уксусной кислотой (0,0172 мл, 0,3 ммоль), и реакции фильтровали. Неочищенные продукты очищали препаративной ВЭЖХ.

#### Общий способ D: бромирование

##### Метил 3-(бромметил)-5-хлорбензоат

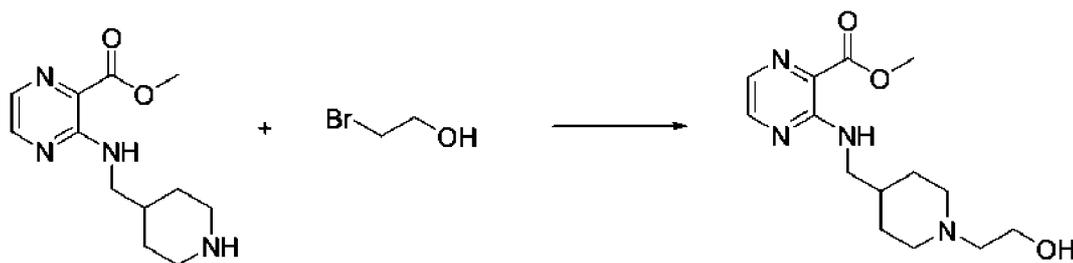


Раствор метил 3-хлор-5-(гидроксиметил)бензоата (250 мг, 1,25 ммоль) и трифенилфосфина (700 мг, 2,67 ммоль) в THF (3 мл) защищали от солнца. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли одной порцией NBS (450 мг, 2,53 ммоль), затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и соляным раствором (30 мл) перед тем, как органическую фазу сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0-50% EtOAc в изогексане), получая заявленное в заголовке соединение (83 мг, 25% выход) в виде бесцветного стеклообразного остатка.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,89 (с, 3H), 4,80 (с, 2H), 7,85 -7,88 (м, 2H), 7,98 - 8,04 (м, 1H).

#### Общий способ E: N-алкилирование (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)

##### Метил 3-(((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)метил)амино)пиазин-2-карбоксилат



Метил 3-((пиперидин-4-илметил)амино)пиазин-2-карбоксилат (146 мг, 0,58 ммоль)

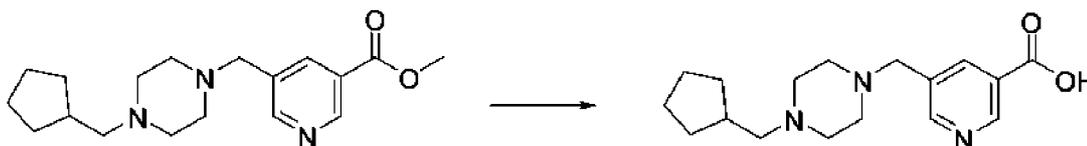
растворяли в сухом MeCN (10 мл), затем добавляли 2-бромэтанол (0,26 мл, 1,75 ммоль) и карбонат калия (161 мг, 1,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток распределяли между водой (20 мл) и этилацетатом (25 мл). Органический экстракт сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (SCX, 2M NH<sub>3</sub>/MeOH), получая заявленное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (128 мг, 74% выход).

[M]<sup>+</sup>=294,

**Общий способ F: гидролиз эфира до карбоновой кислоты**

LiOH

**5-((4-(Циклопентилметил)пиперазин-1-ил)метил)никотиновая кислота**



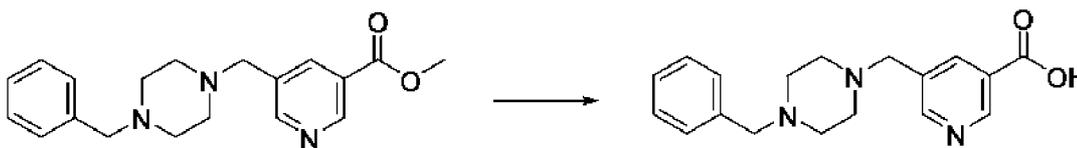
К перемешиваемому раствору метил 5-((4-(циклопентилметил)пиперазин-1-ил)метил)никотината (171 мг, 0,54 ммоль) в THF (4 мл) и воде (2 мл) при комнатной температуре добавляли гидроксид лития (64,5 мг, 2,69 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь очищали флэш-хроматографией (SCX, 1% NH<sub>3</sub> в MeOH). Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого порошка (145 мг, 80% выход).

[M+H]<sup>+</sup>=304,1

**Общий способ F**

NaOH

**5-((4-Бензилпиперазин-1-ил)метил)никотиновая кислота**



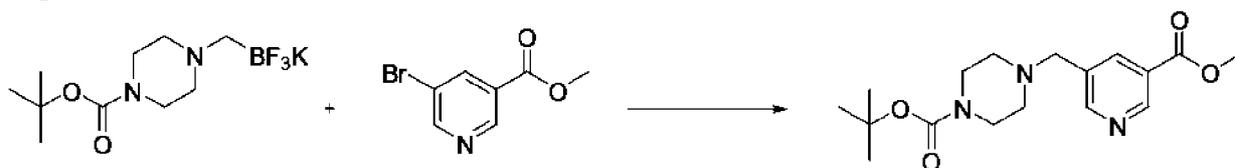
К перемешиваемому раствору метил 5-((4-бензилпиперазин-1-ил)метил)никотината (130 мг, 0,40 ммоль) в THF (3 мл) и MeOH (1 мл) добавляли 2M NaOH (400 мкл, 0,80 ммоль). Через 90 мин при комнатной температуре реакционную смесь упаривали до половины объема при пониженном давлении. Неочищенный раствор подкисляли добавлением уксусной кислоты (0,3 мл) и загружали на колонку SCX (2 г) в MeOH. Колонку промывали MeOH, и затем продукт элюировали 0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого порошка (122 мг, 95% выход).

[M+H]<sup>+</sup>=312,3

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 2,40 (8H, br, м), 3,46 (2H, с), 3,57 (2H, с), 7,21-7,35 (5H, м) 8,12-8,17 (1H, м), 8,64 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,94 (1H, д, J=2,0 Гц).

**Общий способ G: Сузуки**

**Трет-бутил карбоксилат**      **4-((5-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-**

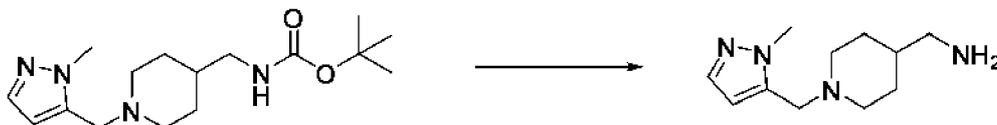


Метил 5-бромникотинат (0,588 г, 2,72 ммоль), диацетоксипалладий (0,031 г, 0,136 ммоль), (4-Вос-пиперазин-1-ил)метилтрифторборат калия (1 г, 3,27 ммоль), карбонат цезия (2,22 г, 6,80 ммоль) и X-Phos (0,130 г, 0,27 ммоль) растворяли в THF (8 мл) и добавляли воду (2 мл). Полученную в результате смесь перемешивали и нагревали при 70°C в течение 18 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-100% (1% Et<sub>3</sub>N /EtOAc) в изогексане), получая заявленное в заголовке соединение (834 мг, 82% выход) в виде светло-коричневого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 336,1$$

**Общий способ H: Вос деблокирование**

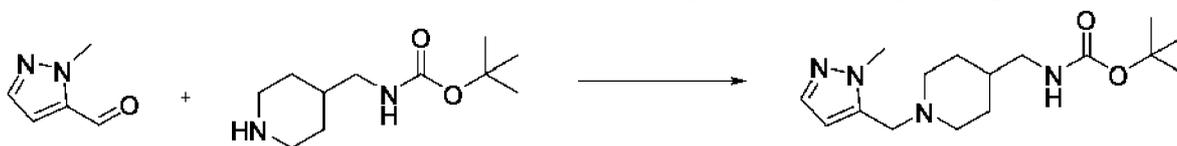
**[1-[(2-Метилпиразол-3-ил)метил]-4-пиперидил]метанамин**



трет-Бутил N-[[1-[(2-метилпиразол-3-ил)метил]-4-пиперидил]метил]карбамат (95 мг, 0,31 ммоль) растворяли в DCM (1,64 мл) перед тем, как добавляли трифторуксусную кислоту (0,024 мл, 0,31 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Флэш-хроматография (SCX, 1,5M NH<sub>3</sub> в MeOH) давала заявленное в заголовке соединение (62,5 мг, 97% выход).

**Общий способ I: Восстановительное аминирование**

**трет-Бутил N-[[1-[(2-метилпиразол-3-ил)метил]-4-пиперидил]метил]карбамат**



2-Метилпиразол-3-карбальдегид (100 мг, 0,91 ммоль) и трет-бутил N-(4-пиперидилметил)карбамат (214 мг, 1,0 ммоль) растворяли в DCE (6,05 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли уксусную кислоту (327 мг, 5,45 ммоль), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (577 мг, 2,72 ммоль), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию разбавляли DCM (3 мл) и затем гасили 1M NaOH (2 мл). Слои разделяли, и водную фазу дополнительно экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические

слои сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (95 мг, 28% выход) в виде желтого масла.

### Промежуточные соединения

#### N-[(1-амино-7-изохинолил)метил]-2,5-дихлорпиридин-3-карбоксамид

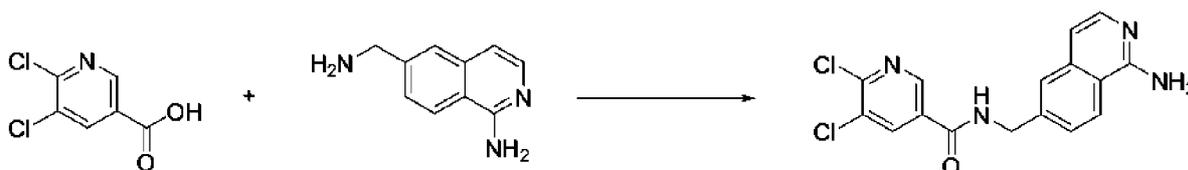


Следуя общим способам А(ii), 6-(аминометил)изохинолин-1-амин дигидрохлорид (1,05 г, 4,27 ммоль) реагировал с 2,5-дихлорпиридин-3-карбоновой кислотой (0,63 г, 3,28 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (0,85 г, 73% выход) в виде бледно-желтого твердого остатка.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=347,3$$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm: 4,60 (2H, д,  $J=5,9$  Гц), 6,77 (2H, с), 6,88 (1H, д,  $J=5,8$  Гц), 7,45 (1H, дд,  $J=1,8, 8,6$  Гц), 7,64 (1H, д,  $J=1,7$  Гц), 7,78 (1H, д,  $J=5,8$  Гц), 8,17 (1H, д,  $J=8,6$  Гц), 8,26 (1H, д,  $J=2,6$  Гц), 8,60 (1H, д,  $J=2,6$  Гц), 9,30 (1H, т,  $J=5,9$  Гц)

#### N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5,6-дихлорникотинамид



Следуя общему способу А, 6-(аминометил)изохинолин-1-амин дигидрохлорид (0,833 г, 3,39 ммоль) реагировал с 5,6-дихлорпиридин-3-карбоновой кислотой (0,5 г, 2,6 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (0,78 г, 86% выход) в виде бледно-желтого твердого остатка.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=347,2$$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}$ , 400 МГц)  $\delta$  4,64 (2H, д,  $J=5,8$  Гц), 6,83 (2H, с), 6,88 (1H, д,  $J=5,8$  Гц), 7,43 (1H, дд,  $J=8,6, 1,8$  Гц), 7,61 (1H, д,  $J=1,6$  Гц), 7,76 (1H, д,  $J=5,9$  Гц), 8,16 (1H, д,  $J=8,6$  Гц), 8,56 (1H, д,  $J=2,1$  Гц), 8,87 (1H, д,  $J=2,1$  Гц), 9,46 (1H, т,  $J=5,9$  Гц)

#### трет-Бутил N-[[1-(3-пиридилметил)-4-пиперидил]метил]карбамат



Следуя общему способу I, трет-бутил N-(4-пиперидилметил)карбамат (400 мг, 1,87 ммоль) реагировал с пиридин-3-карбальдегидом (200 мг, 1,87 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (570 мг, 99% выход) в виде бесцветного масла.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=306$$

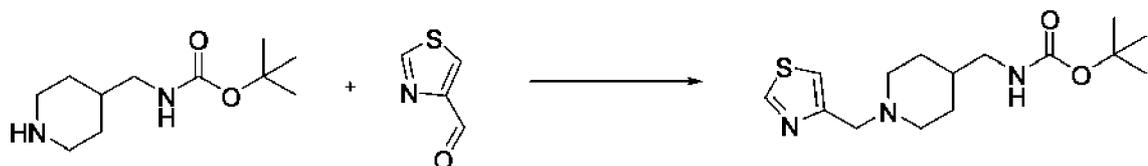
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}$ , 400 МГц)  $\delta$  1,09 (2H, кд,  $J=12,0, 3,8$  Гц), 1,37 (10H, с), 1,57 (2H, дд,  $J=12,9, 3,5$  Гц), 1,89 (2H, тд,  $J=11,5, 2,4$  Гц), 2,71-2,83 (4H, м), 3,46 (2H, с), 6,81 (1H, т,  $J=5,9$  Гц), 7,34 (1H, дд,  $J=7,8, 4,7$  Гц), 7,68 (1H, дт,  $J=7,8, 2,0$  Гц), 8,40-8,53 (2H, м)

**[1-(3-Пиридилметил)-4-пиперидил]метанами́н**

Следуя общему способу Н, трет-бутил N-[[1-(3-пиридилметил)-4-пиперидил]метил]карбамат (570 мг, 1,87 ммоль) реагировал, давая заявленное в заголовке соединение (158 мг, 41% выход) в виде бесцветного масла.

$[M+H]^+ = 206,1$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO, 400 МГц)  $\delta$  1,02-1,25 (3H, м), 1,59-1,69 (2H, м), 1,90 (2H, тд,  $J=11,4, 2,4$  Гц), 2,40 (2H, д,  $J=6,1$  Гц), 2,77 (2H, дт,  $J=11,7, 3,4$  Гц), 3,46 (2H, с), 7,34 (1H, дд,  $J=7,8, 4,7$  Гц), 7,69 (1H, дт,  $J=7,8, 2,0$  Гц), 8,37-8,53 (2H, м)

**трет-Бутил N-[[1-(тиазол-4-илметил)-4-пиперидил]метил]карбамат**

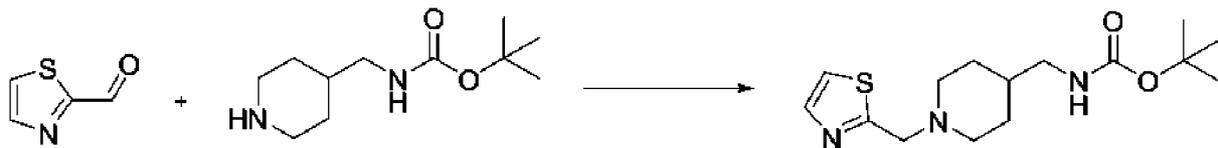
Следуя общему способу I, трет-бутил N-(4-пиперидилметил)карбамат (104 мг, 0,49 ммоль) реагировал с тиазол-4-карбальдегидом (50 мг, 0,44 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (51 мг, 37% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  1,30 (кд,  $J=12,1, 4,0$  Гц, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,69-1,60 (м, 2H), 2,03 (тд,  $J=11,6, 2,4$  Гц, 2H), 2,94 (дт,  $J=12,3, 3,9$  Гц, 3H), 2,99 (т,  $J=6,3$  Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 4,62 (с, 1H), 7,18 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,75 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H)

**[1-(Тиазол-4-илметил)-4-пиперидил]метанами́н**

трет-Бутил N-[[1-(тиазол-2-илметил)-4-пиперидил]метил]карбамат (51 мг, 0,16 ммоль) реагировал, следуя общему способу Н, давая заявленное в заголовке соединение (34 мг, 93% выход) в виде белого твердого остатка.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,75 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,16 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 3,69 (с, 2H), 2,98-2,85 (м, 2H), 2,55 (д,  $J=5,6$  Гц, 2H), 2,06-1,98 (м, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,74-1,61 (м, 2H), 1,36-1,19 (м, 3H).

**трет-Бутил N-[[1-(тиазол-2-илметил)-4-пиперидил]метил]карбамат**

Следуя общему способу I, трет-бутил N-(4-пиперидилметил)карбамат (104 мг, 0,49 ммоль) реагировал с тиазол-2-карбальдегидом (50 мг, 0,44 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (54 мг, 39% выход) в виде желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,64 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,22 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 2,98-2,83 (м, 4H), 2,06 (тд,  $J=11,6, 2,4$  Гц, 2H), 1,65-1,56 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,30-1,15 (м, 2H)

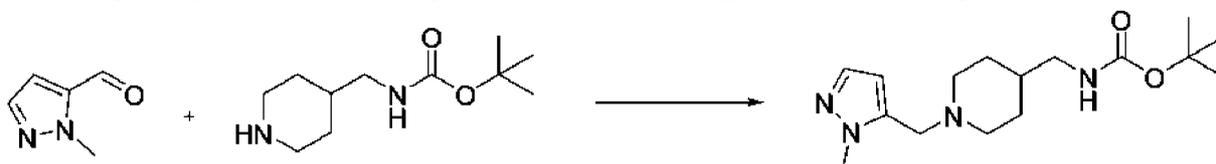
**[1-(Тиазол-2-илметил)-4-пиперидил]метанамин**



Следуя общему способу Н, трет-бутил N-[[1-(тиазол-2-илметил)-4-пиперидил]метил]карбамат (51 мг, 0,16 ммоль) реагировал, давая заявленное в заголовке соединение (35 мг, количественный выход) в виде желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,62 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,21 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 3,77 (с, 2H), 2,94-2,85 (м, 2H), 2,66 (с, 2H), 2,51 (д,  $J=5,6$  Гц, 2H), 2,07 (тд,  $J=11,2, 2,4$  Гц, 2H), 1,62 (с, 2H), 1,28-1,14 (м, 3H)

**трет-Бутил N-[[1-(4-пиридилметил)-4-пиперидил]метил]карбамат**



Следуя общему способу I, трет-бутил N-(4-пиперидилметил)карбамат (400 мг, 1,87 ммоль) реагировал с пиридин-4-карбальдегидом (200 мг, 1,87 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (488 мг, 85% выход) в виде желтого масла.

$[\text{M}+\text{H}]^+=306,2$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO, 400 МГц)  $\delta$  1,06-1,21 (2H, м), 1,37 (10H, с), 1,58 (2H, дд,  $J=13,0, 3,3$  Гц), 1,91 (2H, тт,  $J=11,6, 2,3$  Гц), 2,72-2,84 (4H, м), 3,47 (2H, с), 6,82 (1H, т,  $J=5,9$  Гц), 7,21-7,37 (2H, м), 8,41-8,57 (2H, м).

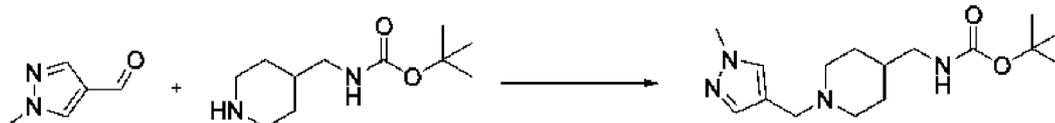
**[1-[(2-Метилпиразол-3-ил)метил]-4-пиперидил]метанамин**



Следуя общему способу Н, трет-Бутил N-[[1-[(2-метилпиразол-3-ил)метил]-4-пиперидил]метил]карбамат (95 мг, 0,31 ммоль) реагировал, давая заявленное в заголовке соединение (62,5 мг, 97% выход).

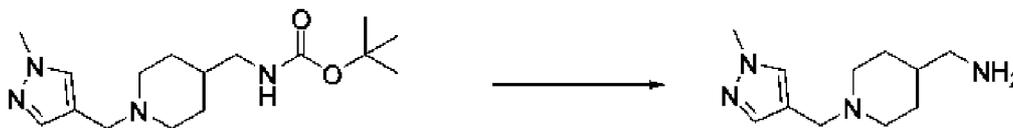
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) 1,20 (2 H, кд,  $J 12,0, 3,9$ ), 1,30-1,49 (1 H, м), 1,71 (2 H, д,  $J 13,1$ ), 1,95 (2 H, тд,  $J 11,6, 2,5$ ), 2,52 (2H, уш с), 2,63 (2 H, д,  $J 6,6$ ), 2,78-2,91 (2 H, м), 3,47 (2 H, с), 3,88 (3 H, с), 6,10 (1H, д,  $J 1,8$ ), 7,37 (1 H, д,  $J 1,8$ )

**трет-Бутил N-[[1-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-4-пиперидил]метил]карбамат**



1-Метилпиразол-4-карбальдегид (100 мг, 0,91 ммоль) реагировал с трет-бутил N-(4-пиперидилметил)карбаматом (195 мг, 0,91 ммоль) согласно общему способу I, давая заявленное в заголовке соединение (298 мг, 97% выход).

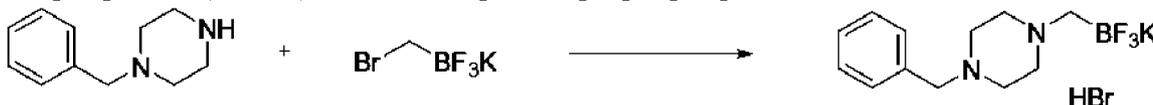
**[1-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-4-пиперидил]метанамиин**



трет-Бутил N-[[1-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-4-пиперидил]метил]карбамат (298 мг, 0,97 ммоль) реагировал, следуя общему способу H, давая заявленное в заголовке соединение (178 мг, 82% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,38 (д,  $J=0,7$  Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 3,02-2,90 (м, 2H), 2,57 (д,  $J=5,5$  Гц, 2H), 1,96 (т,  $J=11,4$  Гц, 2H), 1,79 (д,  $J=5,8$  Гц, 2H), 1,72 (д,  $J=9,7$  Гц, 2H), 1,34-1,24 (м, 3H).

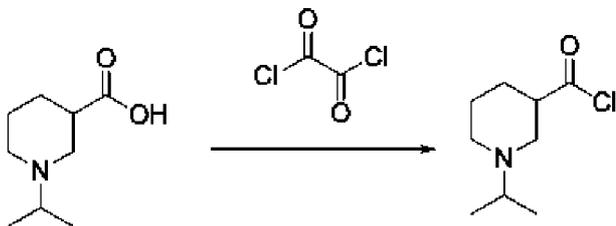
**гидробромид (метил)бензилпиперазинтрифторбората калия**



(Бромметил)трифторборат калия (692 мг, 3,45 ммоль) добавляли к раствору 1-бензилпиперазина (638 мг, 3,62 ммоль) в безводном THF (7 мл), и полученную в результате суспензию грели при 75°C в течение 5 ч. Растворители удаляли в вакууме, и остаток суспендировали в смеси ацетона (150 мл) и карбоната калия (476 мг, 3,45 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 минут, смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в минимальном количестве горячего ацетона (20 мл) и медленно добавляли Et<sub>2</sub>O (35 мл), что приводило к осаждению продукта. Продукт фильтровали и сушили в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (553 мг, 42% выход) в виде белого порошка.

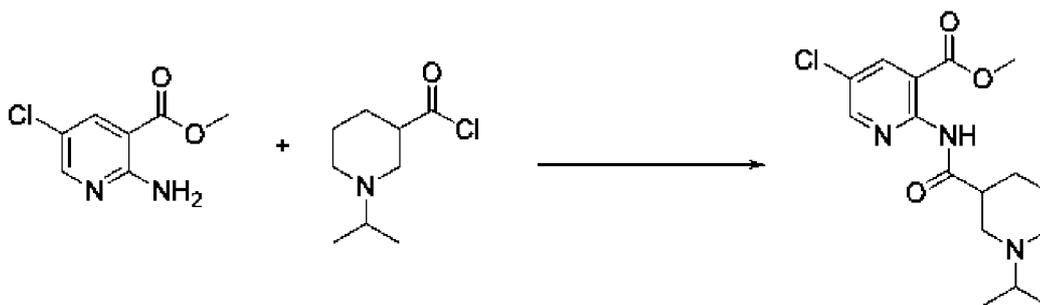
$[\text{M}-\text{H}]^- = 257,0$

**1-Изопропил-3-карбонилхлорид**



К перемешиваемой суспензии 1-изопропилпиперидин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,58 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли оксалилхлорид (148 мг, 1,17 ммоль). Добавляли каталитическое количество DMF (10 мкл), и полученный в результате раствор перемешивали в течение 60 мин. Реакцию концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (110 мг, количественный выход).

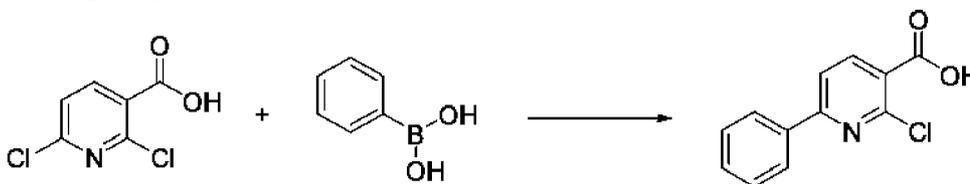
**Метил 5-хлор-2-[(1-изопропилпиперидин-3-карбонил)амино]пиридин-3-карбоксилат**



К раствору 1-изопропил-3-карбонилхлорида (112 мг, 0,59 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли метил 2-амино-5-хлор-пиридин-3-карбоксилат (100 мг, 0,54 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (208 мг, 1,61 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию концентрировали в вакууме, и флэш-хроматография (0-5% MeOH в DCM) давала заявленное в заголовке соединение (200 мг, 82% выход) в виде желтого масла.

$$[M+H]^+ = 340,1$$

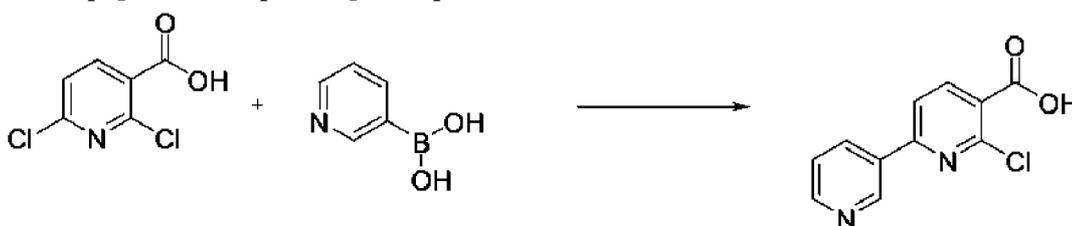
### 2-Хлор-6-фенилникотиновая кислота



Следуя модификации способа G, в СВЧ пробирку добавляли 2,6-дихлорникотиновую кислоту (500 мг, 2,60 ммоль), фенилбороновую кислоту (413 мг, 3,39 ммоль), карбонат калия (1,44 г, 10,4 ммоль) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (91 мг, 0,13 ммоль) в DME (5 мл), воде (5 мл) и EtOH (5 мл). Пробирку герметично закрывали и грели при 140°C в течение 40 мин. Неочищенную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×5 мл) перед подкисления водного слоя до pH 5 2M HCl. Подкисленный водный слой экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (3×50 мл) перед смешением органической фазы, сушкой (MgSO<sub>4</sub>) и концентрированием в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (285 мг, 47% выход) в виде белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 234,1/236,1$$

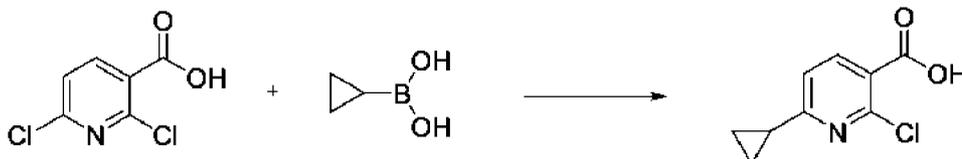
### 6-Хлор-[2,3'-бипиридин]-5-карбоновая кислота



Следуя модификации способа G, в СВЧ пробирку добавляли 2,6-дихлорникотиновую кислоту (500 мг, 2,60 ммоль), пиридин-3-илбороновую кислоту (416 мг, 3,39 ммоль), карбонат калия (1,44 г, 10,4 ммоль) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (91 мг, 0,13 ммоль) в DME (5 мл), воде (5 мл) и EtOH (5

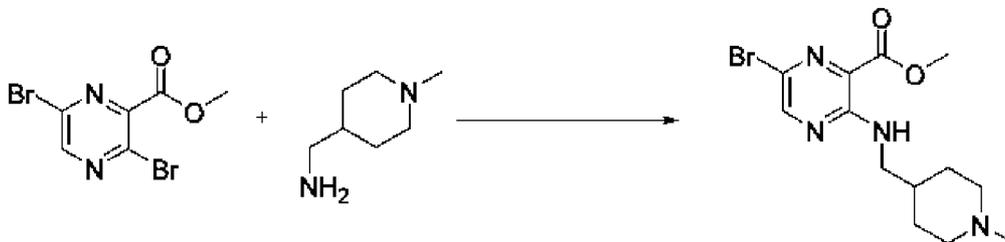
мл). Пробирку герметично закрывали и грели при 140°C в течение 40 мин. Неочищенную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×5 мл) перед подкислением водного слоя до pH 5 2M HCl. Подкисленный водный слой экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (3×20 мл) перед смешением органической фазы, сушкой (MgSO<sub>4</sub>) и концентрированием в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (482 мг, 79% выход) в виде белого твердого остатка.

### 2-Хлор-6-циклопропилникотиновая кислота



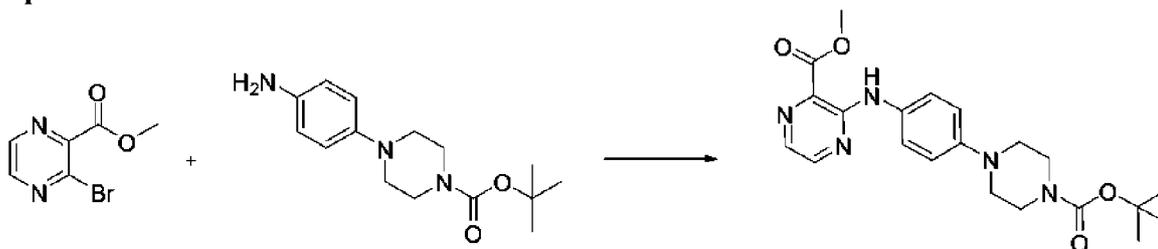
Следуя модификации способа G, в СВЧ пробирку добавляли 2,6-дихлорникотиновую кислоту (500 мг, 2,60 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (291 мг, 3,39 ммоль), карбонат калия (1440 мг, 10,4 ммоль), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (91 мг, 0,13 ммоль) в DME (5 мл), воде (5 мл) и EtOH (5 мл). Сосуд герметично закрывали и грели при 140°C в течение 40 мин. Неочищенную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Водную фазу подкисляли 2M HCl и дополнительно экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Органическую фазу смешивали, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Обращено-фазовая препаративная ВЭЖХ давала заявленное в заголовке соединение (125 мг, 24% выход).

### Метил 6-бром-2-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)никотинат



Следуя общему способу E, метил 3,6-дибромпиразин-2-карбоксилат (500 мг, 1,69 ммоль) реагировал с (1-метилпиперидин-4-ил)метанамином (433 мг, 3,30 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (568 мг, 98% выход) в виде желтого твердого остатка.

### Метил 3-((4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиразин-2-карбоксилат



К раствору метил-3-бромпиразин-2-карбоксилата (50 мг, 0,23 ммоль) и 4-(4-аминофенил)-1,1-диметилэтилового эфира 1-пиперазинкарбоновой кислоты, (67 мг, 0,24 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли ацетат палладия (II) (5,2 мг, 0,02 ммоль), карбонат

калия (96 мг, 0,69 ммоль) и хантphos (27 мг, 0,046 ммоль) в герметично закрытой пробирке. Ее продували  $N_2$  и грели при  $90^\circ C$  в течение 60 мин. Флэш-хроматография (0-3% MeOH в DCM) давала заявленное в заголовке соединение в виде бледно-коричневого масла (88 мг, 93% выход)

**6-(((1-Метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиколинонитрил**

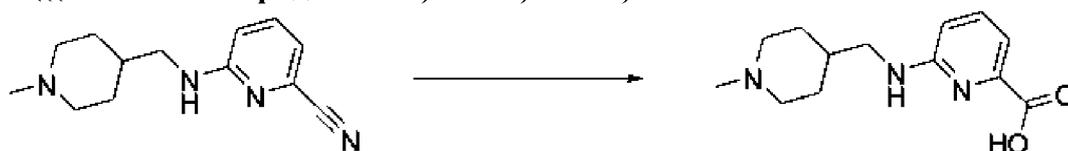


К раствору (1-метилпиперидин-4-ил)метанамина (315 мг, 2,46 ммоль), 6-фторпиколинонитрила (300 мг, 2,46 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли карбонат калия (679 мг, 4,91 ммоль) и перемешивали в СВЧ печи при  $100^\circ C$  в течение 3 ч. Флэш-хроматография (SCX, 7M  $NH_3$  в MeOH) давала заявленное в заголовке соединение (566 мг, 95% выход) в виде желтого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 231,1$$

$^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,13-1,24 (м, 2H), 1,64-1,74 (м, 2H), 1,76-1,84 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,15-2,23 (м, 1H), 2,71-2,79 (м, 2H), 3,07-3,14 (м, 2H), 6,75-6,83 (м, 1H), 6,97-7,05 (м, 1H), 7,17 (т,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,41-7,52 (м, 1H)

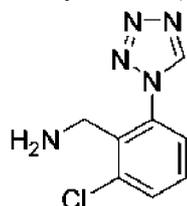
**6-(((1-Метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиколиновая кислота**



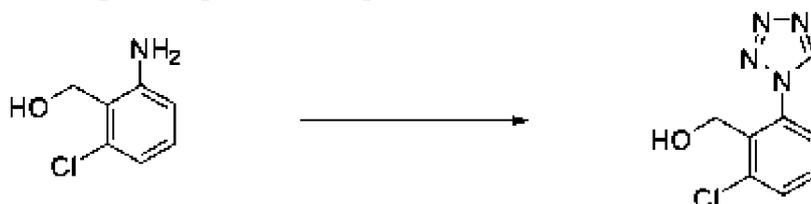
6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиколинонитрил (614 мг, 2,67 ммоль) растворяли в смеси этанола (5 мл) и гидроксида калия (4 м) (5 мл, 20,0 ммоль) и грели в СВЧ печи при  $100^\circ C$  в течение 60 мин. Раствор концентрировали в вакууме и применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

$$[M+H]^+ = 250,1$$

**Получение (2-хлор-6-(1H-тетразол-1-ил)фенил)метанамина**



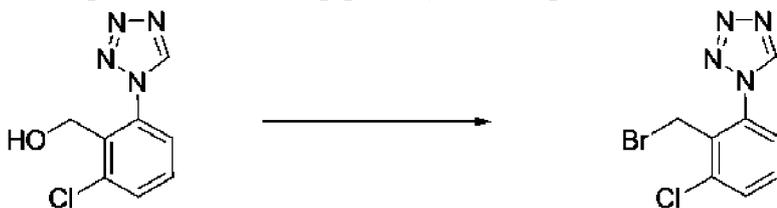
**(2-Хлор-6-тетразол-1-илфенил)метанол**



(2-амино-6-хлорфенил)метанол (1,0 г, 6,3 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл). Добавляли триметилортоформиат (2,0 г, 19,0 ммоль) и азид натрия (1,23 г, 19,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и затем нагревали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали через PS бумагу и упаривали. Остаток азеотропно упаривали с толуолом и очищали флэш-хроматографией (0-40% EtOAc в гексане), получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (760 мг, 57% выход)

$$[M+MeCN]^+ = 252,1$$

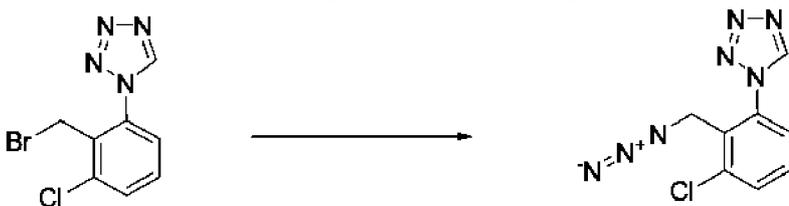
### 1-(2-Бромметил-3-хлорфенил)-1H-тетразол



(2-Хлор-6-тетразол-1-ил-фенил)метанол (760 мг, 3,6 ммоль) растворяли в DCM (40 мл) и добавляли трибромид фосфора (1,95 г, 7,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч затем разбавляли CHCl<sub>3</sub> (50 мл) и промывали насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), водой (10 мл) и соляным раствором (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали через PS бумагу и упаривали. Очистка флэш-хроматографией (0-40% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (900 мг, 91% выход).

$$[M+MeCN]^+ = 314,1/316,1$$

### 1-(2-Азидометил-3-хлор-фенил)-1H-тетразол



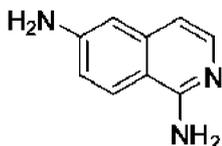
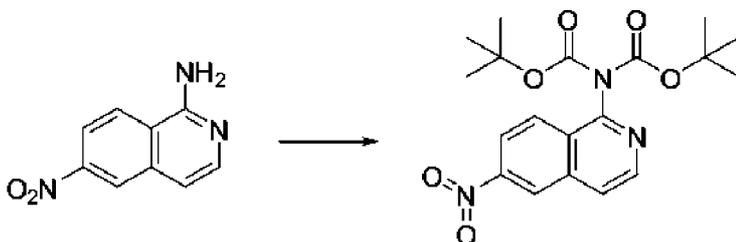
К раствору 1-(2-бромметил-3-хлорфенил)-1H-тетразола (900 мг, 3,3 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли азид натрия (428 мг, 6,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч в атмосфере азота затем разбавляли этилацетатом (60 мл) и промывали водой (4×30 мл), с последующей промывкой соляным раствором (20 мл). Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали до небольшого объема. Продукт очищали флэш-хроматографией (0-40% EtOAc в гексане), концентрировали до небольшого объема, затем азеотропно упаривали с THF (3×50 мл) и непосредственно применяли в следующей реакции. Выход не считали, поскольку азид не концентрировали досуха (принимается 775 мг, количественный).

$$[M+H]^+ = 241,9$$

**[2- хлор- 6- (1Н- 1,2,3,4- тетразол- 1- ил)фенил]метанамин**

К раствору 1-(2-азидометил-3-хлор-фенил)-1Н-тетразола (775 мг, 3,33 ммоль) в THF (20 мл) и воде (7 мл) добавляли трифенилфосфин (3,24 г, 12,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Растворитель удаляли в вакууме и добавляли EtOAc (7,5 мл), с последующим добавлением 4М HCl в 1,4-диоксане (2 мл) и диэтиловом эфире (6 мл), жидкость декантировали, и масло растирали с EtOH, получая заявленное в заголовке соединение (585 мг, 85% выход) в виде белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 206,2/208,0$$

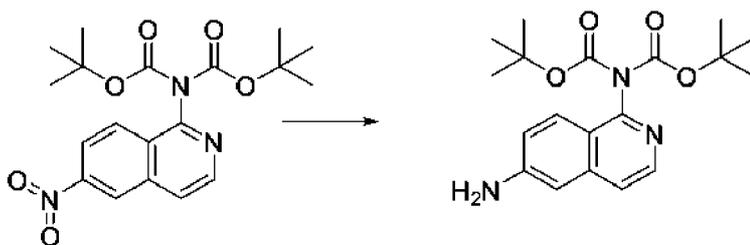
**Получение изохинолин-1,6-диамина****трет-Бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(6-нитроизохинолин-1-ил)карбамат**

К раствору 6-нитроизохинолин-1-амина (1,0 г, 5,286 ммоль) в DMPU (5 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2,538 г, 11,63 ммоль) и DMAP (32 мг, 0,26 ммоль). Реакцию перемешивали при 70°C в течение 30 мин. Реакцию прекращали водой (70 мл) разбавляли этилацетатом (75 мл) и разделяли. Органический слой промывали водой (100 мл), с последующей промывкой соляным раствором (50 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме, получая оранжевый твердый остаток. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире), получая заявленное в заголовке соединение в виде оранжевого масла (1,01 г, 49% выход).

$$[M+H]^+ = 390,2$$

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): 1,33 (18H, с), 7,86 (1H, д, J=5,3 Гц), 8,15 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,39 (1H, дд, J=9,2, 2,2 Гц), 8,6 (1H, д, J=5,7 Гц), 8,82 (1H, д, J=2,2 Гц).

**трет-Бутил N-(6-аминоизохинолин-1-ил)-N-(трет-бутоксикарбонил)карбамат**

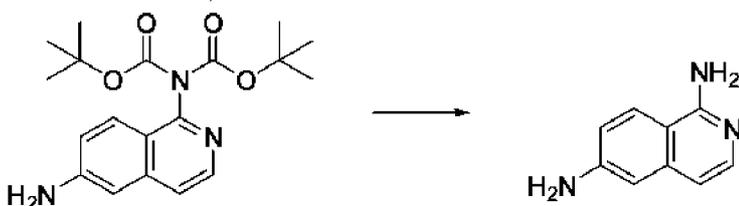


трет-Бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(6-нитроизохинолин-1-ил)карбамат (1,23 г, 3,0 ммоль) растворяли в метаноле (75 мл). Данный раствор гидрировали над 10% Pd/C (100 мг). Через 3,5 ч, катализатор отфильтровывали через целит, и остаток промывали метанолом (50 мл). Объединенные фильтраты упаривали в вакууме и очищали флэш-хроматографией (0-10% MeOH в DCM), получая заявленное в заголовке соединение в виде желто-зеленого твердого остатка (1,0 г, 88% выход).

$$[M+H]^+=360,3$$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO): 1,31 (18H, с), 6,05 (2H, уш. с), 6,78 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,05 (1H, дд, J=9,0, 2,1 Гц), 7,38 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,49 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,03 (1H, д, J=5,7 Гц).

#### Изохинолин-1,6-диамин

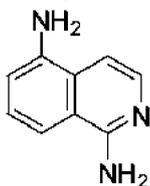


Следуя модификации общего способа Н, трет-бутил N-(6-аминоизохинолин-1-ил)-N-(трет-бутоксикарбонил)карбамат (75 мг, 0,14 ммоль) деблокировали в 1,4-диоксане (1 мл), применяя 4N HCl в диоксане (2 мл). Очистка флэш-хроматографией (0-10% (1% NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давала заявленное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого остатка (7 мг, 32% выход).

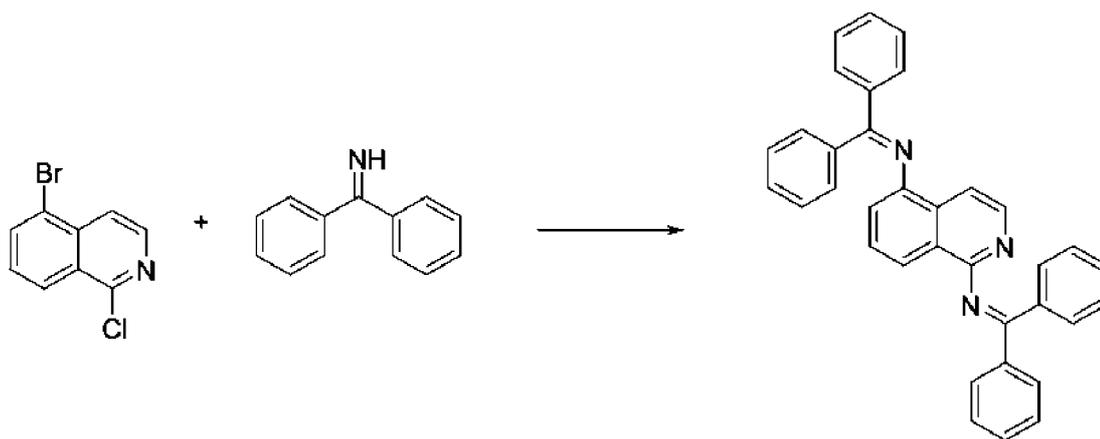
$$[M+H]^+=160,2$$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO): 6,62 (2H, уш. с), 6,71 (1H, д, J=2,1 Гц), 6,83 (1H, д, J=7,1 Гц), 6,95 (1H, дд, J=9,1, 2,2 Гц), 7,39 (1H, д, J=7,1 Гц), 8,16 (1H, д, J=9,1 Гц), 8,27 (2H, уш. с), 12,05 (1H, уш. с)

#### Получение изохинолин-1,5-диамина



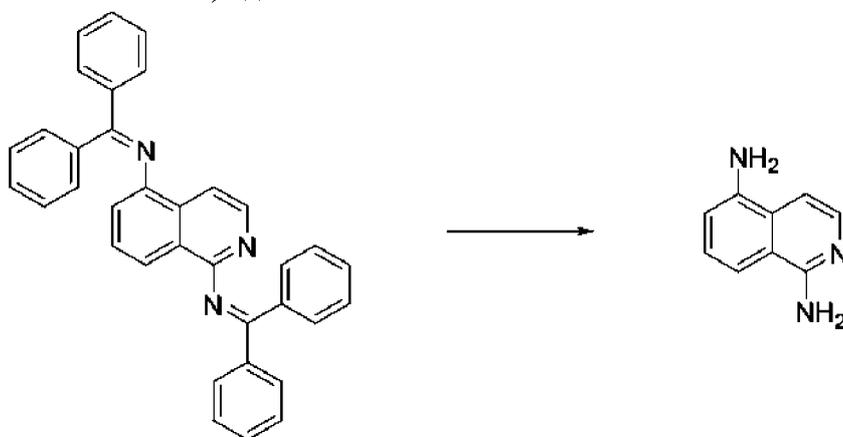
#### 1-N,5-N-бис(дифенилметилен)изохинолин-1,5-диамин



К 1-хлор-5-бромизохинолину (83 мг, 0,34 ммоль) добавляли BINAP (64 мг, 0,10 ммоль), трет-бутоксид натрия (82 мг, 0,86 ммоль), бензофенонимин (124 мг, 0,685 ммоль) и сухой толуол (2 мл). Добавляли трис(дипенилиден)ацетондипалладий (0) (47 мг, 0,051 ммоль), и реакцию нагревали при 50°C в течение 18 ч. Реакцию распределяли между EtOAc (25 мл) и водой (10 мл), органический слой промывали соляным раствором (10 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка флэш-хроматографией (2-68% EtOAc в петролейном эфире) давала заявленное в заголовке соединение (75 мг, 45% выход) в виде белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 488,3$$

#### Изохинолин-1,5-диамин

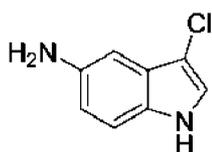


К 1-N,5-N-бис(дифенилметилен)изохинолин-1,5-диамину (75 мг, 0,154 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 12М хлористоводородную кислоту (1 мл), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли MeCN (20 мл), фильтровали, и твердый остаток промывали MeCN (10 мл). Твердый остаток лиофилизировали, получая заявленное в заголовке соединение (25 мг, 70% выход) в виде белого твердого остатка.

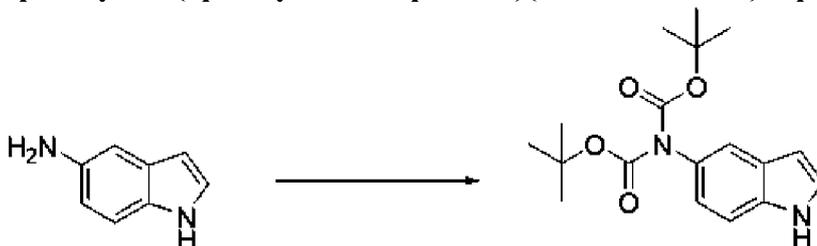
$$[M+H]^+ = 160,2$$

<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 5,71 (3H, уш с), 7,13 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,36 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,46 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,55-7,61 (1H, м), 7,70 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,87 (2H, уш с), 13,23 (1H, уш с).

#### Получение 3-Хлор-1H-индол-5-амин



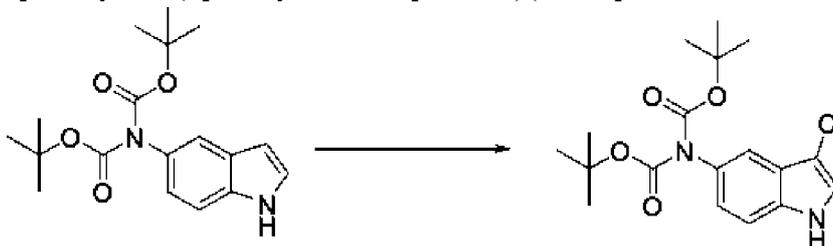
**трет-Бутил (трет-бутоксикарбонил)(1H-индол-5-ил)карбамат**



К раствору 1H-индол-5-амина (CAS 5192-03-0, 250 мг, 1,88 ммоль) в THF (10 мл) добавляли триэтиламин (1,0 мл, 7,51 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (0,86 мл, 3,76 ммоль) и DMAP (23 мг, 0,19 ммоль) перед перемешиванием при комнатной температуре в течение 18 ч. Неочищенную смесь разбавляли водой (25 мл) и промывали EtOAc (3×25 мл). Органическую фазу смешивали, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-100% EtOAc в циклогексане) давала заявленное в заголовке соединение (427 мг, 68% выход).

$$[M+H]^+ = 334,0$$

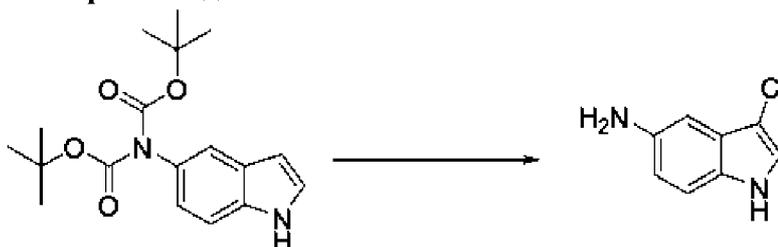
**трет-Бутил (трет-бутоксикарбонил)(3-хлор-1H-индол-5-ил)карбамат**



трет-Бутил (трет-бутоксикарбонил)(1H-индол-5-ил)карбамат (427 мг, 1,28 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) перед добавлением N-хлорсукцинимида (171 мг, 1,28 ммоль) и перемешиванием при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (35 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Органические фазы смешивали, промывали соляным раствором (25 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-60% EtOAc в циклогексане) давала заявленное в заголовке соединение (99 мг, 21% выход)

$$[M+H]^+ = 368,0$$

**3-Хлор-1H-индол-5-амин**



Следуя модификации общего способа Н, трет-бутил (трет-бутоксикарбонил)(3-

хлор-1H-индол-5-ил)карбамат (99 мг, 0,27 ммоль) деблокировали в диоксане (1 мл) и 4M HCl в диоксане (2 мл, 8,07 ммоль), получая заявленное в заголовке соединение (33 мг, 51% выход).

$$[M+H]^+ = 168,0$$

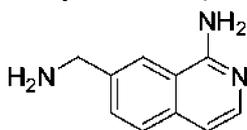
### 3-Хлор-1H-индол-4-амин



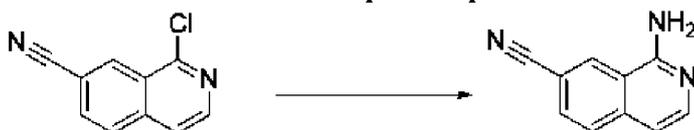
Раствор железа (341 мг, 6,10 ммоль) в AcOH (2,9 мл, 50,9 ммоль) нагревали при 65°C и перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли порциями 3-хлор-4-нитро-1H-индол (CAS 208511-07-3) (200 мг, 1,02 ммоль) в AcOH (7 мл) в течение 20 мин. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, промывали EtOAc (75 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали NaHCO<sub>3</sub> (насыщенный водный) и экстрагировали DCM (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Флэш-хроматография (5-95% MeCN в 10 mM NH<sub>4</sub>OH) давала заявленное в заголовке соединение (9,6 мг, 6% выход).

$$[M+H]^+ = 167,1$$

### Получение 7-(аминометил)изохинолин-1-амина



### 1-Аминоизохинолин-7-карбонитрил

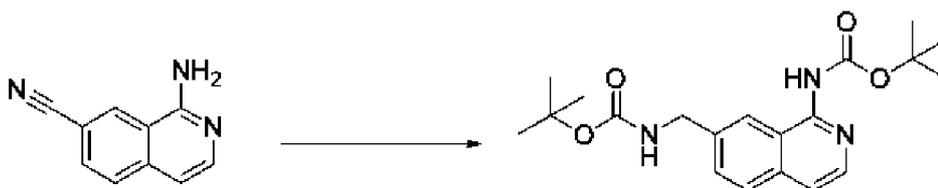


1-Хлоризохинолин-2-карбонитрил (250 мг, 1,33 ммоль), ацетат аммония (1,53 г, 19,88 ммоль) и фенол (1,87 г, 19,88 ммоль) добавляли в герметичную пробирку и грели при 150°C в течение 6 ч перед охлаждением до комнатной температуры в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли 1M NaOH (25 мл) перед экстрагированием DCM (3×25 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-100% EtOAc в циклогексане) давала заявленное в заголовке соединение (194 мг, 88% выход) в виде оранжевого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 170,0$$

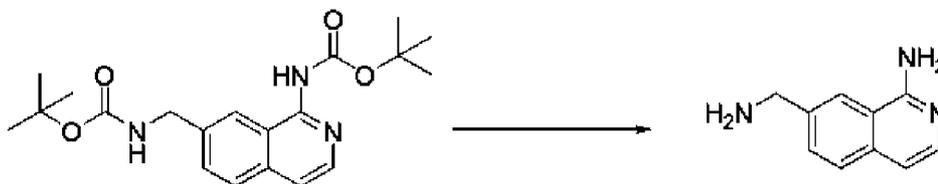
трет-Бутил  
ил)карбамат

(7-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)изохинолин-1-



1-аминоизохинолин-7-карбонитрил (190 мг, 1,15 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и охлаждали до 0°C перед добавлением гексагидрата хлорида никеля (II) (27 мг, 0,12 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (750 мг, 3,44 ммоль). Добавляли порциями боргидрид натрия (300 мг, 8,03 ммоль), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органические фазы смешивали, промывали соляным раствором (20 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-100% EtOAc в циклогексане) давала заявленное в заголовке соединение (155 мг, 36% выход).

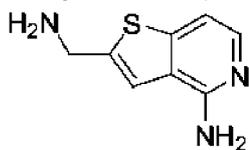
#### 7-(аминометил)изохинолин-1-амин



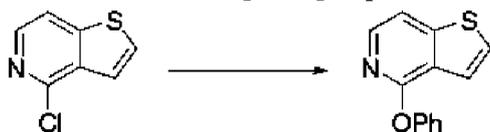
Следуя модифицированному общему способу Н, трет-бутил (7-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)изохинолин-1-ил)карбамат (155 мг, 0,42 ммоль) деблокировали в диоксане (1 мл) и 4М HCl в диоксане (3,1 мл, 12,45 ммоль). Реакционную смесь растирали (MeOH/EtOAc (1:5)) и фильтровали перед растворением в MeOH и концентрированием в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (70 мг, 69% выход).

$$[M+H]^+ = 174,1$$

#### Получение 2-(аминометил)тиено[3,2-с]пиридин-4-амина



#### 4-Фенокситиено[3,2-с]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 KOH (5,6 г, 100 ммоль), и реакцию грели при 140°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 50°C и разбавляли 2N NaOH (250 мл), перед дополнительным охлаждением до комнатной температуры, экстрагированием DCM (3×400 мл) и промывкой соляным раствором (100

мл). Объединенные органические слои сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 4-фенокситиено[3,2-с]пиридин (13,25 г, 92% выход) в виде темно-коричневого кристаллического твердого остатка.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=228,2$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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 (105 г, 1362 ммоль) смешивали и грели при  $150^\circ\text{C}$  в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до  $50^\circ\text{C}$  и гасили 2М NaOH (200 мл). Водную фазу затем охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc ( $3 \times 200$  мл). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором (200 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт обрабатывали ультразвуком 2М NaOH (100 мл). Добавляли EtOAc (100 мл), и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (5,6 г, 63% выход) в виде темно-коричневого твердого остатка.

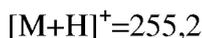
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6,54 (с, 2H), 7,11-7,14 (м, 1H), 7,56 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,75 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H).

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

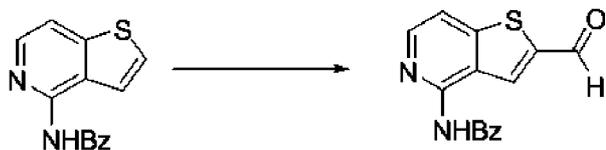


К раствору тиено[3,2-с]пиридин-4-амина (5,6 г, 37,3 ммоль) в пиридине (60 мл) добавляли ангидрид бензойной кислоты (9,28 г, 41,0 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до  $125^\circ\text{C}$ . Через 2 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры, и реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь распределяли между водой (200 мл) и DCM (200 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали DCM ( $2 \times 200$  мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (5%-100% EtOAc в изогексане), получая желтый твердый остаток. Продукт распределяли между DCM (100 мл) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  раствором (водн., насыщ., 100 мл). Смесь обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали DCM ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические экстракты сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и

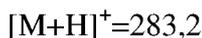
концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (6,62 г, 69% выход) в виде пенящегося желтого твердого остатка.



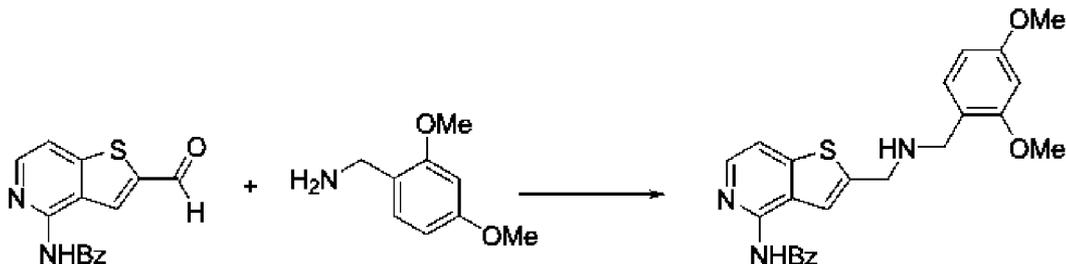
**N-(2-формилтиено[3,2-с]пиридин-4-ил)бензамид**



К раствору N-(тиено[3,2-с]пиридин-4-ил)бензамида (6,6 г, 26,0 ммоль) в THF (120 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям LDA, 2M в THF/гептан/этилбензол (28,5 мл, 57,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 45 мин, затем добавляли по каплям DMF (7 мл, 90 ммоль) и охлаждающую баню удаляли. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч перед прекращением  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (насыщ., водн., 100 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc ( $5 \times 100$  мл). Объединенные органические экстракты сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (5-100% THF в изогексане), получая заявленное в заголовке соединение (4,62 г, 61% выход) в виде бледно-желтого твердого остатка.

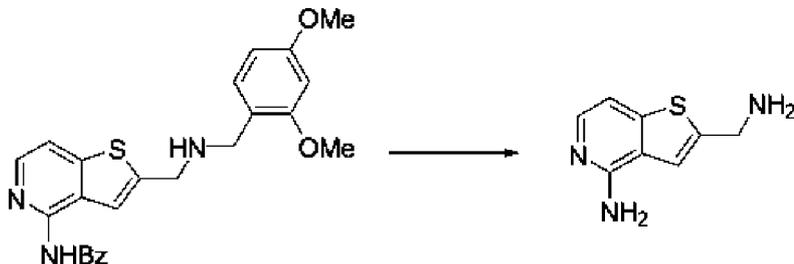


**N-(2-(((2,4-диметоксибензил)амино)метил)тиено[3,2-с]пиридин-4-ил)бензамид)**



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  $40^{\circ}\text{C}$  в течение ночи. Реакцию гасили  $\text{NaHCO}_3$  (насыщ., водн., 100 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-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**

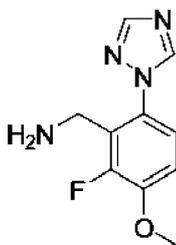


В герметично закрытой СВЧ пробирке к раствору N-(2-(((2,4-диметоксибензил)амино)метил)тиено[3,2-с]пиридин-4-ил)бензамида (650 мг, 1,5 ммоль) в AcOH (6 мл) добавляли HCl (37% по весу, водн., 9 мл). Раствор нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, и растворитель и избыток кислоты удаляли в вакууме. Реакционную смесь распределяли между NaOH раствором (водн., 2М, 150 мл) и EtOAc (150 мл). Водную фазу экстрагировали THF (5×200 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 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.

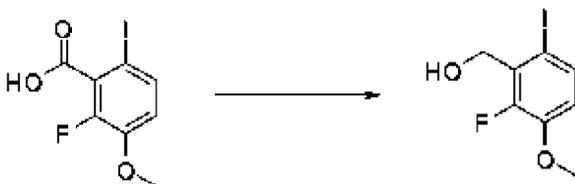
$$[M+H]^+ = 180,2$$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 [2-Фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанамина

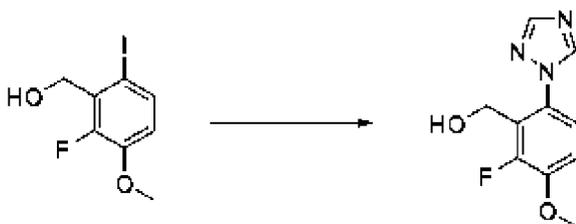


#### (2-Фтор-6-йод-3-метоксифенил)метанол



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 изобутилхлороформиат (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 ТВМЕ (500 мл). Органический слой промывали последовательно 2М NaOH (водн.) (100 мл), 1М HCl (водн.) (100 мл) и соляным раствором (100 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-40% EtOAc в гексане) давала заявленное в заголовке соединение (4,9 г, 49% выход).

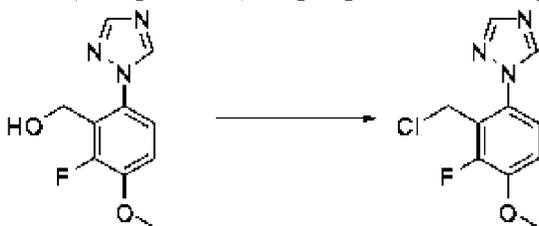
#### [2-Фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанол



Смесь (2-фтор-6-йод-3-метокси-фенил)метанола (2,0 г, 7,1 ммоль), 1H-1,2,4-триазола (1,0 г, 14 ммоль), (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (1,5 г, 11 ммоль) и 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 N<sub>2</sub>, затем нагревали при 120°C в течение 60 мин. Смесь разбавляли DCM (50 мл) и концентрировали. Флэш-хроматография (0-50% MeCN в DCM) давала заявленное в заголовке соединение (1,2 г, 58% выход).

$[M+H]^+=223,9$

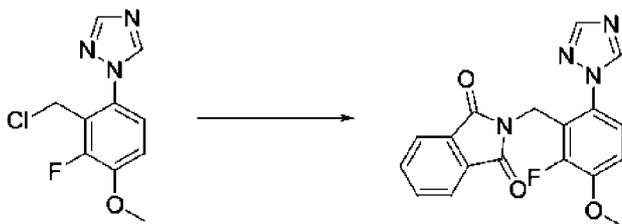
### 1-[2-(Хлорметил)-3-фтор-4-метокси-фенил]-1,2,4-триазол



Перемешиваемый раствор [2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанола (909 мг, 4,07 ммоль) в DCM (25 мл) обрабатывали TEA (0,91 мл, 6,5 ммоль) и охлаждали в бане со льдом в атмосфере N<sub>2</sub>. Медленно добавляли метансульфонилхлорид (0,45 мл, 5,8 ммоль), затем баню со льдом удаляли, и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 дней. Смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (водн.) (20 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным DCM (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (30 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде вязкого желтого масла (1,0 г, 96% выход).

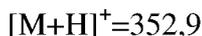
$[M+H]^+=241,9/243,9$

### 2-[[2-Фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил]изоиндолин-1,3-дион

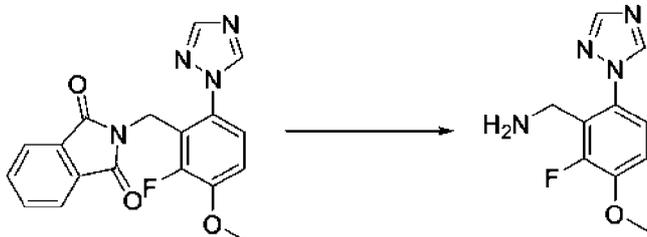


Фталимид калия (0,868 г, 4,69 ммоль) добавляли к раствору 1-[2-(хлорметил)-3-фтор-4-метокси-фенил]-1,2,4-триазола (1,03 г, 4,26 ммоль) в DMF (10 мл), и смесь нагревали при 55°C в течение 60 мин. Добавляли воду (30 мл), получая липкий осадок,

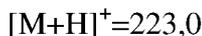
который фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме в присутствии  $\text{CaCl}_2$ , получая заявленное в заголовке соединение (1,12 г, 74% выход) в виде белого твердого остатка.



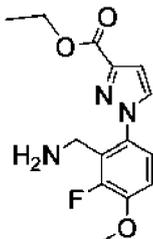
**2-Фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метанамин**



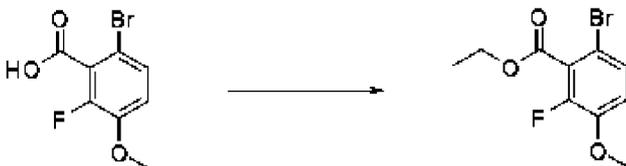
Гидразингидрат (50-60% раствор, 0,24 мл) добавляли к суспензии 2-[[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил]метил]изоиндолин-1,3-диона (1,12 г, 3,18 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (15 мл), и реакцию грели при  $70^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Добавляли дополнительный гидразингидрат (50-60% раствор, 0,2 мл), и смесь нагревали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 60 мин, затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ТВМЕ (40 мл) и обрабатывали ультразвуком. Добавляли  $\text{DCM}$  (10 мл), и смесь переводили в суспензию при перемешивании и обработке ультразвуком. Ее фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме, затем сушили в вакууме в течение ночи, получая заявленное в заголовке соединение (563 мг, 72% выход) в виде бледно-желтого твердого остатка.



**Этил 1-(2-(аминометил)-3-фтор-4-метоксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксилат**



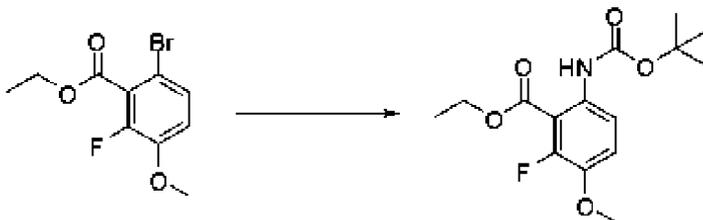
**Этил 6-бром-2-фтор-3-метоксибензоат**



6-Бром-2-фтор-3-метоксибензойную кислоту (30,5 г, 123 ммоль) растворяли в  $\text{MeCN}$  (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  $\text{MeCN}$  и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между  $\text{Et}_2\text{O}$  (500 мл) и смесью соляной раствор-вода (1:2 соляной раствор:вода, 750 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (250 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в

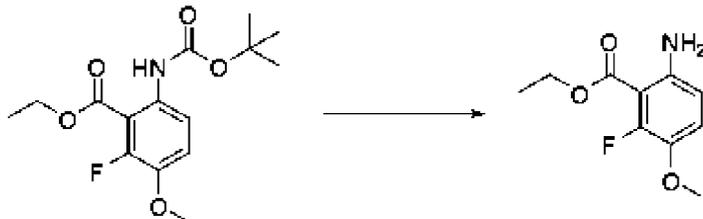
вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде оранжевого масла которое затвердевало при стоянии (26,8 г, 79% выход).

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



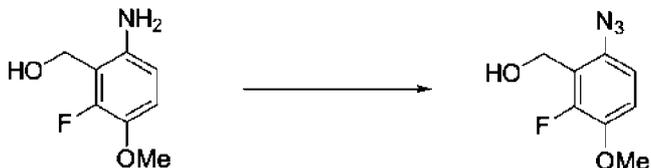
Этил 6-бром-2-фтор-3-метокси-бензоат (10 г, 36 ммоль) растворяли в диоксане (250 мл). Добавляли *трет*-бутилкарбамат (4,65 г, 39,7 ммоль), 4,5-(бис(дифенилфосфено)-9,9-диметилксантен (2,09 г, 3,6 ммоль), ацетат палладия (II) (810 мг, 3,61 ммоль) и карбонат цезия (23,5 г, 72,1 ммоль), и смесь перемешивали 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 (0-10% EtOAc в петролейном эфире) 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 1,4-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).

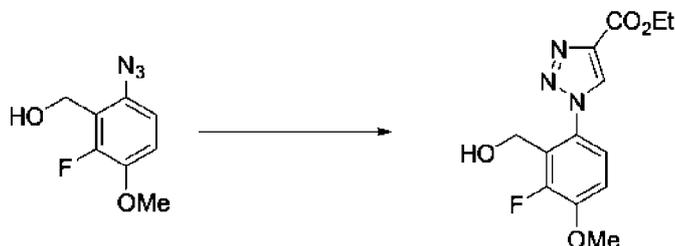
#### (6-Азидо-2-фтор-3-метоксифенил)метанол



Раствор гидрохлорида (6-амино-2-фтор-3-метоксифенил)метанола (2,40 г, 11,60 ммоль) в метаноле (40 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли одной порцией к раствору изопентилнитрит (1,60 мл, 11,60 ммоль), 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

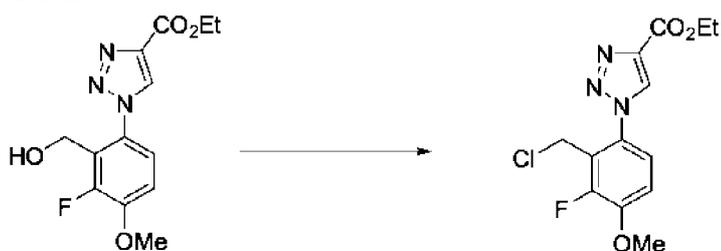
неочищенный материал растирали в минимальном объеме гептана (20 мл). Твердый остаток отделяли фильтрованием, промывали гептаном и сушили, получая заявленный в заголовке продукт (1,85 г, 81% выход).

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



Йодид 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 этилпропиолята (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 (0-50% EtOAc в гексане), получая заявленное в заголовке соединение (1,10 г, 82% выход).

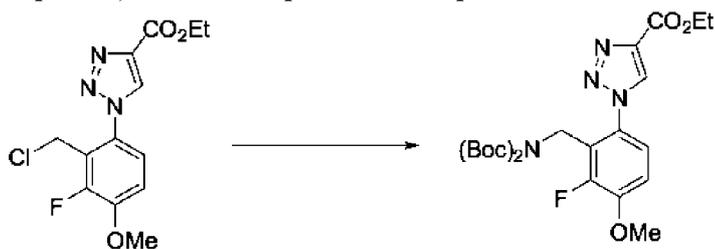
**Этил 1-(2-(хлорметил)-3-фтор-4-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат**



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 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 ее сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая заявленное в заголовке соединение (1,16 г, 83% выход).

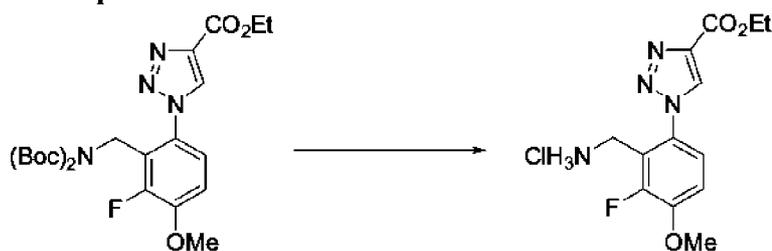
**Этил 1-(2-(((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фтор-4-**

**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).

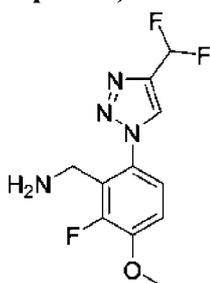
**Гидрохлорид этил 1-(2-(аминометил)-3-фтор-4-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата**



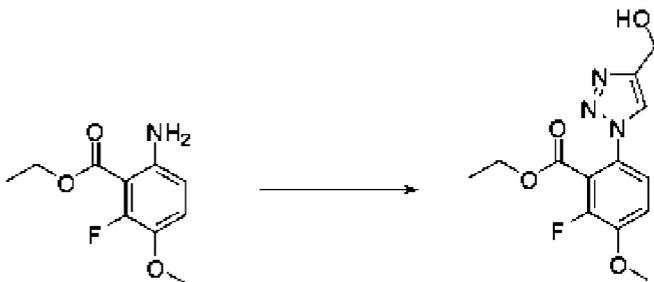
4M раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли по каплям к раствору этил 1-(2-(((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фтор-4-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (1,47 г, 2,98 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч затем грели при 40°C в течение 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 (6-(4-(Дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил)метанамина**



**Этил 2-фтор-6-(4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метоксибензоат**

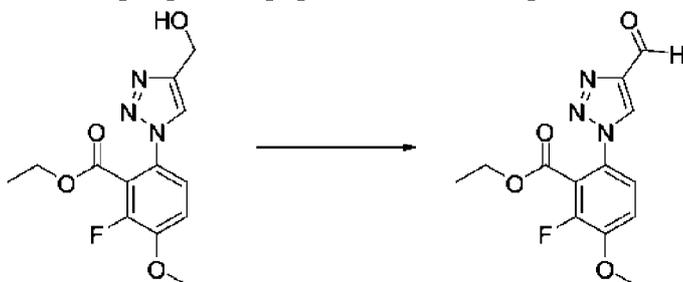


К этил 6-амино-2-фтор-3-метоксибензоату (500 мг, 2,35 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли 3-метилбутилнитрит (472 мкл, 3,52 ммоль) при охлаждении в бане с водой и льдом. Добавляли по каплям триметилсилил азид (467 мкл, 3,52 ммоль). Через 10 мин баню с водой и льдом удаляли, и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь охлаждали в бане с водой и льдом и добавляли дополнительные 3-метилбутилнитрит (100 мкл, 0,74 ммоль) и триметилсилилазид (100 мкл, 0,75 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали водой (30 мл) и соляным раствором (30 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме, получая промежуточный азид.

1,4-Диоксан (50 мл) добавляли в реакционную колбу, содержащую промежуточный азид, которую оборачивали фольгой для защиты реакции от воздействия света. Добавляли пропаргильный спирт (410 мкл, 7,04 ммоль), CuI (22 мг, 0,12 ммоль) и аскорбат натрия (92 мг, 0,47 ммоль), и реакцию нагревали при 80°C в течение ночи. Добавляли дополнительные CuI (22 мг, 0,12 ммоль) и аскорбат натрия (92 мг, 0,47 ммоль), и нагревание продолжали при 80°C в течение 24 ч. Смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (водн.) (25 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали соляным раствором (25 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Флэш-хроматография (0-100% EtOAc в петролейном эфире) давала заявленное в заголовке соединение в виде бежевого твердого остатка (280 мг, 40% выход).

$$[M+H]^+ = 318,2$$

**Этил 2-фтор-6-(4-формил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метоксибензоат**

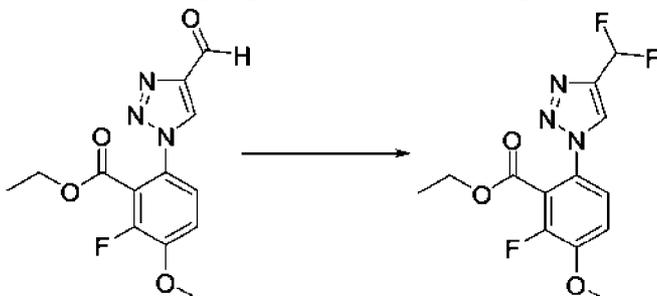


Раствор этил 2-фтор-6-(4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метоксибензоата (225 мг, 0,76 ммоль) в EtOAc (75 мл) обрабатывали 2-йодоксибензойной кислотой (1,42 г, 2,29 ммоль) и перемешивали при интенсивном кипячении в течение 4 ч. Добавляли дополнительную 2-йодоксибензойную кислоту (50 мг), и нагревание

продолжали в течение следующих 60 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывая EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме, и флэш-хроматография (0-100% EtOAc в петролейном эфире) давала заявленное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого остатка (223 мг, 100% выход).

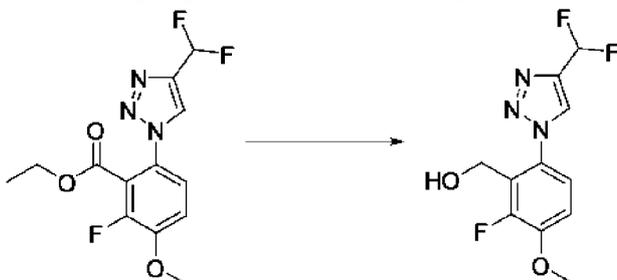
$$[2M+H]^+ = 587,1$$

**Этил 6-(4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксибензоат**



К этил 2-фтор-6-(4-формил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метоксибензоату (238 мг, 0,81 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (161 мкл, 1,22 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь выливали в 20 мл ледяного раствора NaHCO<sub>3</sub> (водн.) и экстрагировали DCM (3×20 мл). Органические фазы смешивали и промывали водой (20 мл), с последующей промывкой соляным раствором (20 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-100% EtOAc в петролейном эфире) давала заявленное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла которое затвердевало при стоянии (178 мг, 70% выход).

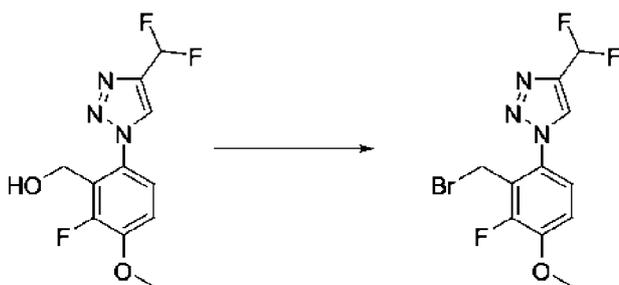
**(6-(4-(Дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил)метанол**



К перемешиваемому раствору этил 6-(4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксибензоата (228 мг, 0,72 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C добавляли LiBH<sub>4</sub> (32 мг, 1,4 ммоль). Реакцию нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч, разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенную органические фазы сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-100% EtOAc в петролейном эфире) давала заявленное в заголовке соединение в виде белого кристаллического остатка (182 мг, 92% выход).

$$[M+H]^+ = 274,1$$

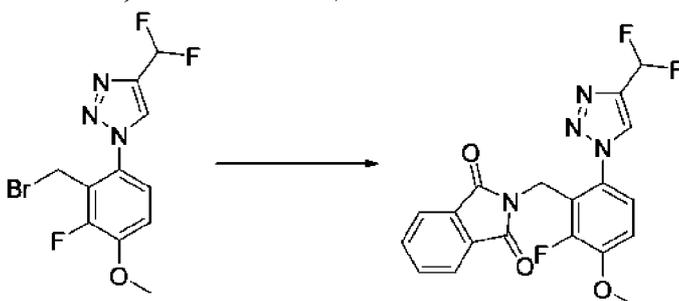
**1-(2-(Бромметил)-3-фтор-4-метоксифенил)-4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол**



К раствору (6-(4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил)метанола (182 мг, 0,67 ммоль) в сухом THF (10 мл) добавляли трибромид фосфора (75 мкл, 0,80 ммоль), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили разбавленным  $\text{NaHCO}_3$  (насыщ. Разбавленный до 10%) (10 мл) и экстрагировали DCM ( $3 \times 25$  мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и соляным раствором (10 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали, получая заявленное в заголовке соединение (223 мг, 100% выход) в виде бесцветного масла которое затвердевало при стоянии.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=337,9$$

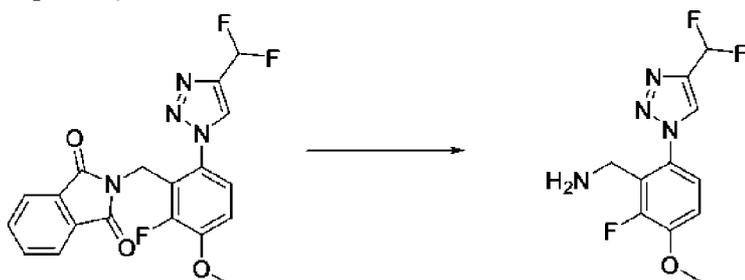
**2-(6-(4-(Дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксибензил)изоиндолин-1,3-дион**



К 1-(2-(бромметил)-3-фтор-4-метоксифенил)-4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазолу (223 мг, 0,66 ммоль) в сухом DMF (2 мл) добавляли фталимид калия (117 мг, 0,63 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 5 мин добавляли карбонат калия (175 мг, 1,26 ммоль), и реакцию грели при  $85^\circ\text{C}$  в течение 60 мин. Реакционную смесь концентрировали, азеотропно упаривали с толуолом ( $4 \times 40$  мл). Продукт очищали флэш-хроматографией (0-11% (10%  $\text{NH}_3$  в MeOH) в DCM), получая заявленное в заголовке соединение (238 мг, 94% выход) в виде белого твердого остатка.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=403,0$$

**(6-(4-(Дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксифенил)метанамин**

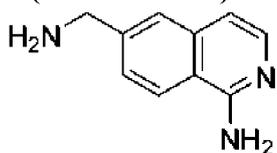


К раствору 2-(6-(4-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-3-метоксибензил)изоиндолин-1,3-диона (238 мг, 0,592 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли гидразингидрат (345 мкл, 0,60 ммоль), и реакцию перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Раствор концентрировали и азеотропно упаривали с толуолом (4×40 мл). Остаток очищали флэш-хроматографией (0-10% метанол в DCM), получая заявленное в заголовке соединение (81 мг, 50% выход) в виде белого твердого остатка.

$[M+H]^+ = 273,1$  @ 0,92 мин

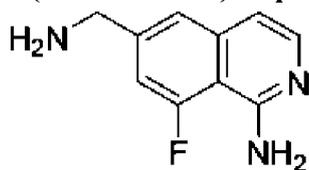
$^1H$  ЯМР (MeOD): 3,45 (2H, д,  $J=2,1$  Гц), 3,83 (3H, с), 6,95 (1H, т,  $J=54,2$  Гц), 7,07-7,19 (2H, м), 8,52 (1H, т,  $J=1,4$  Гц)

**6-(аминометил)изохинолин-1-амин** (CAS 215454-95-8)



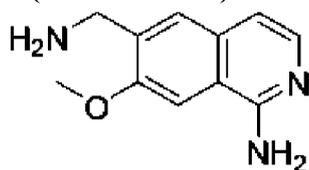
Заявленное в заголовке соединение получали согласно WO2016083816

**6-(аминометил)-8-фторизохинолин-1-амин**



Заявленное в заголовке соединение получали согласно Xiaojun Zhang et al. J. Med. Chem. **2016**, 59 (15), 7125- 7137

**6-(аминометил)-7-метоксиизохинолин-1-амин** (CAS 1938129-46-4)



Заявленное в заголовке соединение получали согласно патенту WO 2016083816

**Следующие промежуточные соединения являются широко доступными в продаже:**

6-амино-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он: CAS 675109-45-2

6-амино-3H-хиназолин-4-он: CAS 17329-31-6

Изохинолин-1,7-диамин: CAS 244219-96-3

дигидрохлорид 2-(1H-имидазол-4-ил)этиламина: CAS 56-92-8

6-аминохиноксалин: CAS 6298-37-9

2-Метилбензо[d]оксазол-6-амин: CAS 5676-60-8

3-(4-аминофенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-он: CAS 62036-31-1

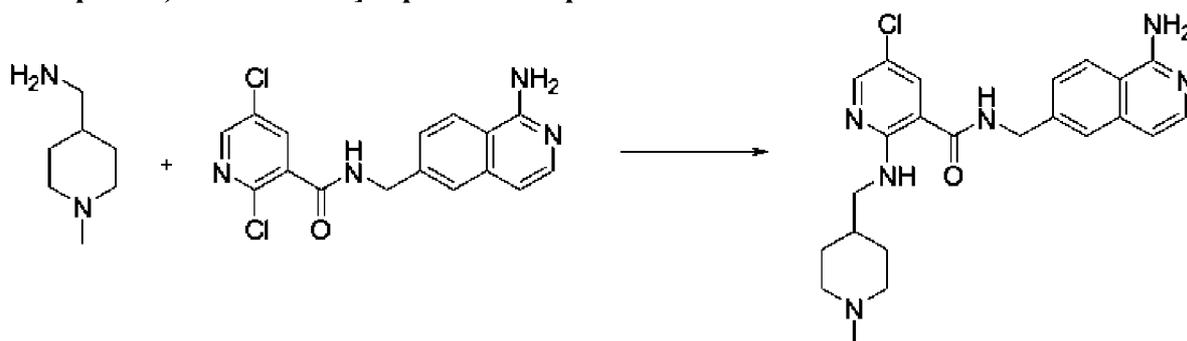
дигидрохлорид (5R)-5H,6H,7H-циклопента[с]пиридин-1,5-диамина: CAS 2096419-

45-1

**Конкретные примеры настоящего изобретения**

**Пример 1.13**

**N-[(1-амино-6-изохинолил)метил]-5-хлор-2-[(1-метил-4-пиперидил)метиламино]пиридин-3-карбоксамид**



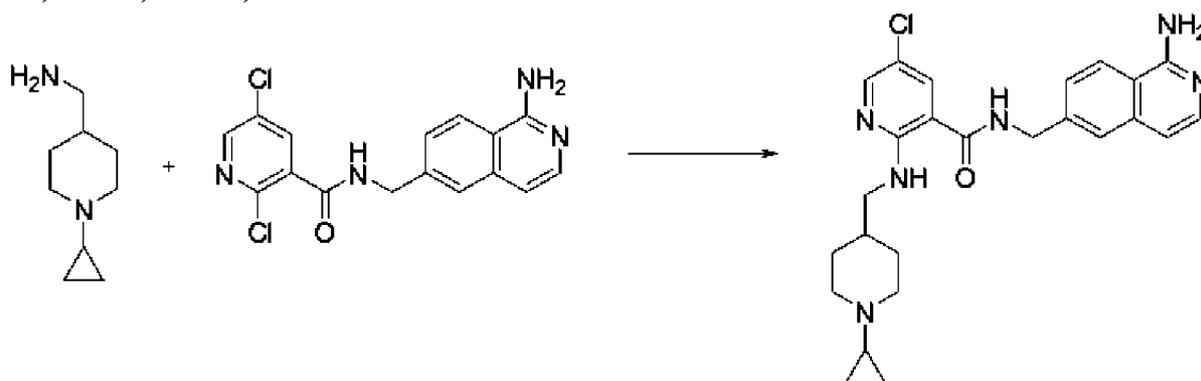
Следуя общему способу В(i), (1-метил-4-пиперидил)метанамин (231 мг, 1,8 ммоль) реагировал с N-[(1-амино-6-изохинолил)метил]-2,5-дихлорпиридин-3-карбоксамидом (250 мг, 0,72 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (256 мг, 79% выход) в виде желтого порошка.

$$[M+H]^+ = 439,5$$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  1,18 (2H, кд,  $J=12,0$ , 3,8 Гц), 1,43-1,52 (1H, м), 1,55-1,66 (2H, м), 1,77 (2H, тд,  $J=11,7$ , 2,4 Гц), 2,11 (3H, с), 2,72 (2H, дт,  $J=11,6$ , 3,2 Гц), 3,23-3,30 (2H, м), 4,56 (2H, д,  $J=5,7$  Гц), 6,73 (2H, с), 6,87 (1H, дд,  $J=5,9$ , 0,8 Гц), 7,40 (1H, дд,  $J=8,6$ , 1,8 Гц), 7,56 (1H, с), 7,76 (1H, д,  $J=5,8$  Гц), 8,10-8,17 (2H, м), 8,19 (1H, д,  $J=2,5$  Гц), 8,53 (1H, т,  $J=5,7$  Гц), 9,25 (1H, т,  $J=5,8$  Гц)

**Пример 1.50**

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-хлор-2-(((1-циклопропилпиперидин-4-ил)метил)амино)никотинамид**

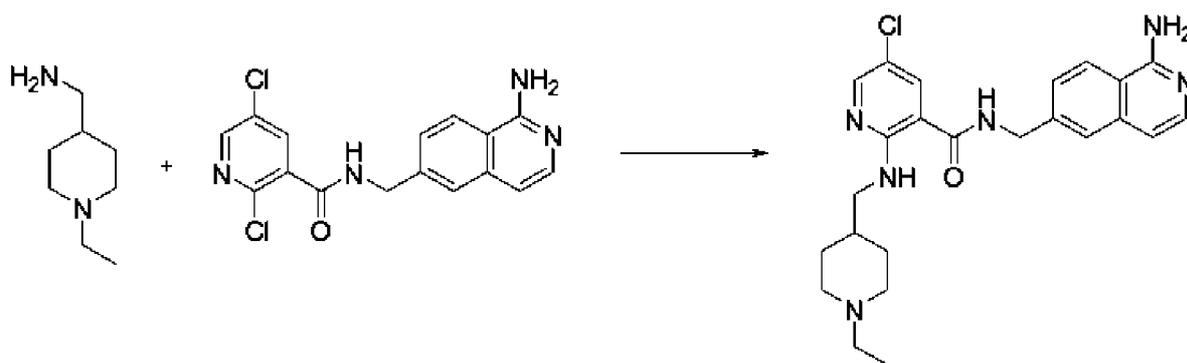


Следуя общему способу В(i), N-[(1-амино-6-изохинолил)метил]-2,5-дихлорпиридин-3-карбоксамид (35 мг, 0,1 ммоль) реагировал с (1-циклопропилпиперидин-4-ил)метанамином (31 мг, 0,2 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (19 мг, 27% выход).

$$[M+H]^+ = 465,6$$

**Пример 1.51**

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-хлор-2-(((1-этилпиперидин-4-ил)метил)амино)никотинамид**

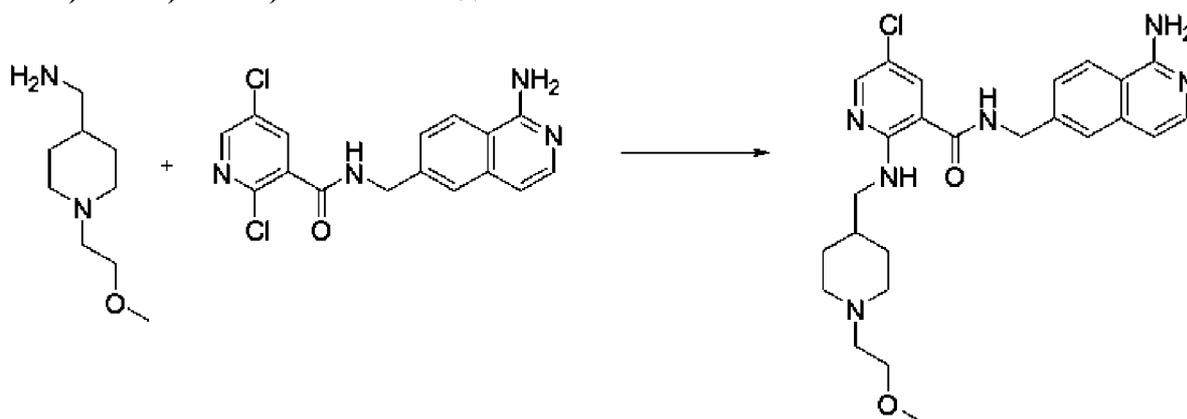


Следуя общему способу В(i), N-[(1-амино-6-изохинолил)метил]-2,5-дихлорпиридин-3-карбоксамид (35 мг, 0,1 ммоль) реагировал с (1-этилпиперидин-4-ил)метанамином (28 мг, 0,2 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (21 мг, 30% выход).

$$[M+H]^+ = 453,5$$

#### Пример 1.54

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-хлор-2-(((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метил)амино)никотинамид**

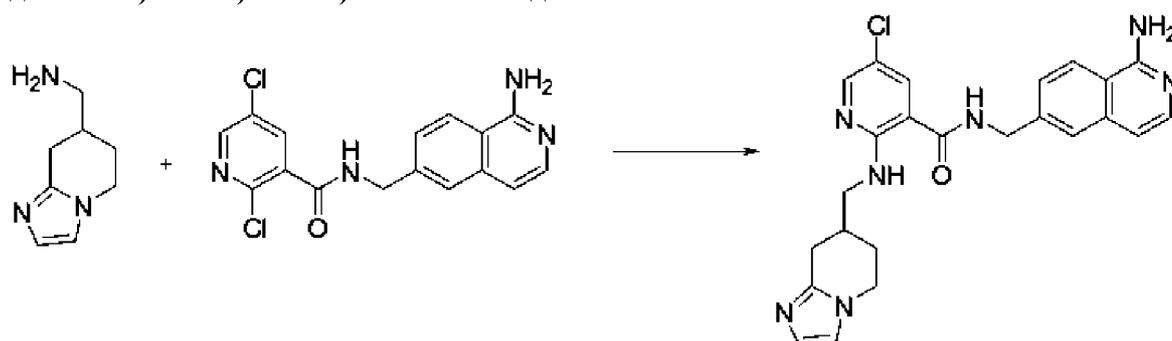


Следуя общему способу В(i), N-[(1-амино-6-изохинолил)метил]-2,5-дихлорпиридин-3-карбоксамид (35 мг, 0,1 ммоль) реагировал с (1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метанамином (34 мг, 0,2 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (23 мг, 28% выход).

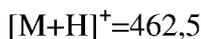
$$[M+H]^+ = 483,6$$

#### Пример 1.59

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-хлор-2-(((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метил)амино)никотинамид**

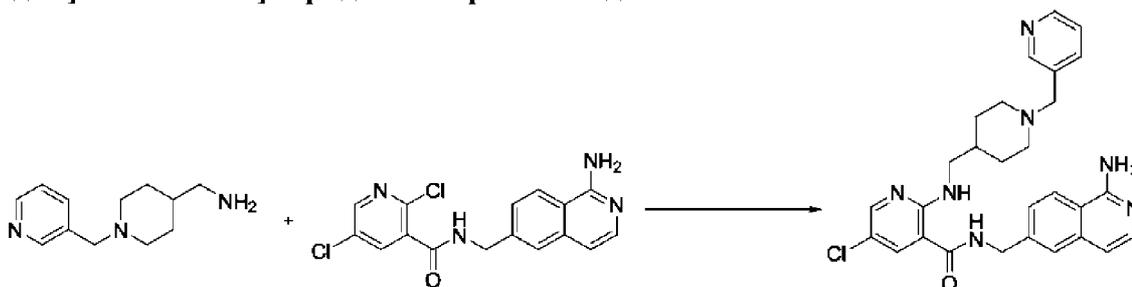


Следуя общему способу В(i), N-[(1-амино-6-изохинолил)метил]-2,5-дихлорпиридин-3-карбоксамид (35 мг, 0,1 ммоль) реагировал с (5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанамин (30 мг, 0,2 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (15 мг, 21% выход).

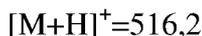


### Пример 1.63

#### N-[(1-амино-6-изохинолил)метил]-5-хлор-2-[[1-(3-пиридилметил)-4-пиперидил]метиламино]пиридин-3-карбоксамид



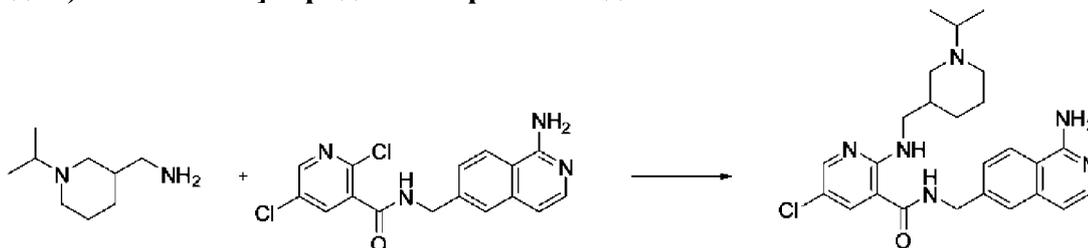
[1-(3-пиридилметил)4-пиперидил]метанамин (148 мг, 0,72 ммоль) и N-[(1-амино-6-изохинолил)метил]-2,5-дихлорпиридин-3-карбоксамид (100 мг, 0,29 ммоль) реагировали, применяя общие способы В(i), давая заявленное в заголовке соединение (75 мг, 50% выход) в виде бледно-желтого твердого остатка.



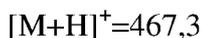
$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO, 400 МГц)  $\delta$  1,20 (2H, кд,  $J=12,1, 3,9$  Гц), 1,59 (3H, т,  $J=19,8$  Гц), 1,85-1,98 (2H, м), 2,78 (2H, д,  $J=11,1$  Гц), 3,29 (2H, т,  $J=6,0$  Гц), 3,46 (2H, с), 4,57 (2H, д,  $J=5,6$  Гц), 6,72 (2H, с), 6,87 (1H, д,  $J=5,8$  Гц), 7,34 (1H, дд,  $J=7,8, 4,7$  Гц), 7,40 (1H, дд,  $J=8,7, 1,7$  Гц), 7,57 (1H, д,  $J=1,6$  Гц), 7,68 (1H, дт,  $J=7,8, 2,0$  Гц), 7,76 (1H, д,  $J=5,8$  Гц), 8,10-8,17 (2H, м), 8,19 (1H, д,  $J=2,4$  Гц), 8,46 (2H, дт,  $J=6,5, 1,8$  Гц), 8,52 (1H, т,  $J=5,7$  Гц), 9,24 (1H, т,  $J=5,8$  Гц).

### Пример 1.64

#### N-[(1-амино-6-изохинолил)метил]5-хлор-2-[(1-изопропил-3-пиперидил)метиламино]пиридин-3-карбоксамид



Следуя общему способу В(i), (1-изопропил-3-пиперидил)метанамин (113 мг, 0,72 ммоль) реагировал с N-[(1-амино-6-изохинолил)метил]-2,5-дихлорпиридин-3-карбоксамидом (100 мг, 0,29 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (49 мг, 36% выход) в виде бледно-желтого твердого остатка.

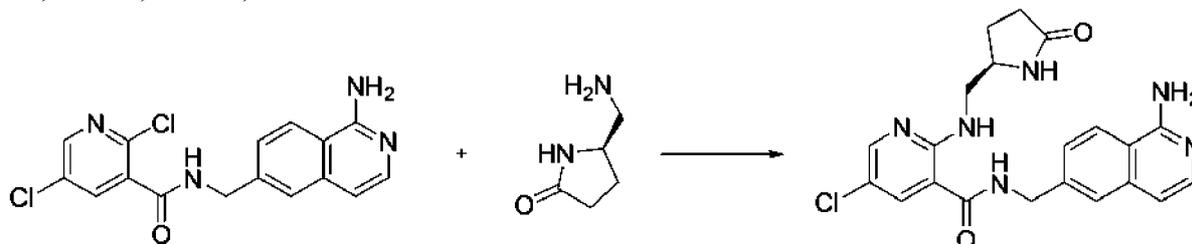


$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO, 400 МГц)  $\delta$  0,91 (7H, т,  $J=7,0$  Гц), 1,29-1,44 (1H, м), 1,55-1,70 (2H,

м), 1,75 (1H, д, J=6,1 Гц), 1,90 (1H, т, J=10,1 Гц), 2,07 (1H, т, J=10,7 Гц), 2,56-2,74 (3H, м), 3,25-3,31 (2H, м), 4,57 (2H, д, J=5,7 Гц), 6,72 (2H, с), 6,87 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,57 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,08-8,17 (2H, м), 8,20 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,49 (1H, т, J=5,7 Гц), 9,24 (1H, т, J=5,9 Гц).

### Пример 1.72

**R-N-[(1-аминоизохинолин-6-ил)метил]-5-хлор-2-(((5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)никотинамид**



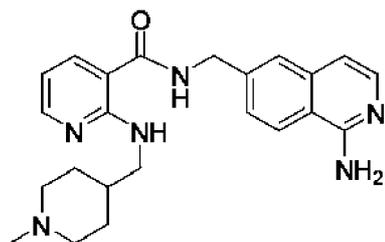
Следуя общим способам В(ii), N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2,5-дихлорникотинамид (100 мг, 0,29 ммоль) и (R)-5-(аминометил)пирролидин-2-он (132 мг, 1,15 ммоль) реагировали, давая заявленное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого остатка (10,1 мг, 2% выход).

$[M+H]^+ = 425,3$

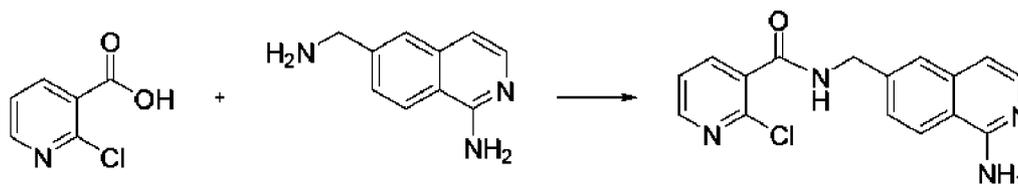
(DMSO): 1,77-1,69 (1H, м), 2,20-2,03 (4H, м), 3,67-3,59 (1H, м), 3,80-3,74 (1H, м), 4,59 (2H, д, J=5,6 Гц), 6,75-6,72 (2H, м), 6,90 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,43 (1H, дд, J=1,7, 8,6 Гц), 7,59 (1H, с), 7,79-7,74 (2H, м), 8,21-8,14 (4H, м), 8,58 (1H, т, J=5,9 Гц), 9,25 (1H, т, J=5,8 Гц).

### Пример 4.01

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)никотинамид**



**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-хлорникотинамид**

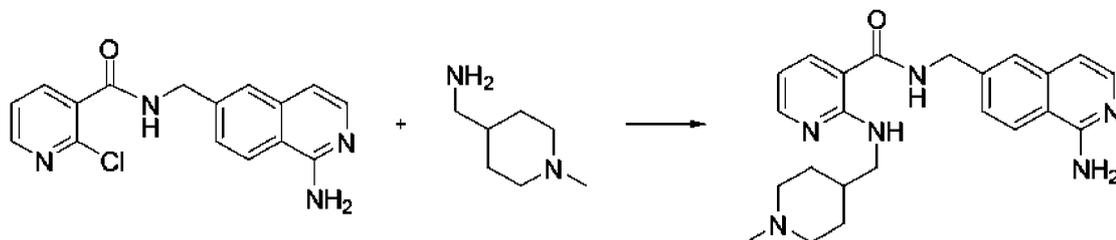


Следуя общему способу А, 2-хлорникотиновая кислота (80 мг, 0,51 ммоль) и 1-амино-6-аминометилизохинолин (88 мг, 0,51 ммоль) реагировали, давая заявленное в заголовке соединение (50 мг, 31% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$[M+H]^+ = 313,2$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 4,65 (2H, д, J=5,9 Гц), 7,12 (1H, д, J=6,6 Гц), 7,54 (1H, дд, J=4,9, 7,6 Гц), 7,67 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,71 (1H, д, J=6,6 Гц), 7,81 (1H, с), 8,03 (1H, дд, J=2,0, 7,5 Гц), 8,43 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,50 (1H, дд, J=1,8, 4,7 Гц), 9,32 (1H, т, J=5,8 Гц)

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)никотинамид**



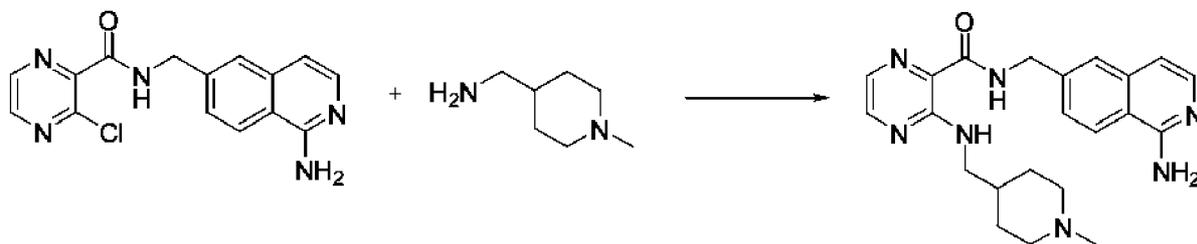
В модификации общего способа В(ii), N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-хлорникотинамид (25 мг, 0,08 ммоль), N-(1-метилпиперидин-4-ил)метиламин (66 мкл, 0,48 ммоль) и триэтиламин (22 мкл, 0,16 ммоль) в н-бутаноле (0,35 мл) добавляли в герметичную СВЧ пробирку и грели при 120°C в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь растворяли в DCM (50 мл) и промывали водой (3×100 мл), органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (0-10% (1% NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давала заявленное в заголовке соединение (17 мг, 53% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$[\text{M}+\text{H}]^+=405,3$

$^1\text{H}$  ЯМР (Метанол-d<sub>4</sub>): 1,39 (2H, кд, J=3,4, 12,2 Гц), 1,69 (1H, м), 1,86 (2H, д, J=13,5 Гц), 2,09 (2H, т, J=11,7 Гц), 2,33 (3H, с), 2,95 (2H, д, J=11,8 Гц), 3,40 (2H, д, J=6,9 Гц), 4,74 (2H, с), 6,65 (1H, дд, J=5,0, 7,6 Гц), 7,01 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,55 (1H, дд, J=1,7, 8,6 Гц), 7,69 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,99 (1H, дд, J=1,6, 7,6 Гц), 8,14 (1H, дд, J=8,6 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 4,9 Гц)

**Пример 4.03**

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-3-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиразин-2-карбоксамид**



Следуя общему способу В(i), N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-3-хлорпиразин-2-карбоксамид (75 мг, 0,24 ммоль) и (1-метилпиперидин-4-ил)метанамин (123 мг, 0,96 ммоль) грели при 140°C в течение 30 мин. Неочищенную смесь разбавляли водой (10 мл), и водный слой декантировали. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая заявленное в заголовке соединение (34 мг, 35% выход) в виде желтой смолы.

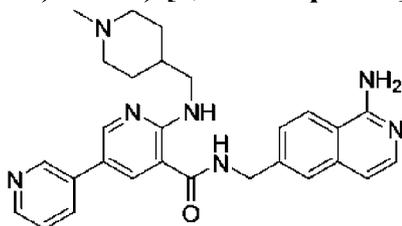
$[\text{M}+\text{H}]^+=406,3$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO) 1,35-1,24 (2H, м), 1,71-1,60 (3H, м), 2,15 (2H, дд, J=9,9, 11,8 Гц),

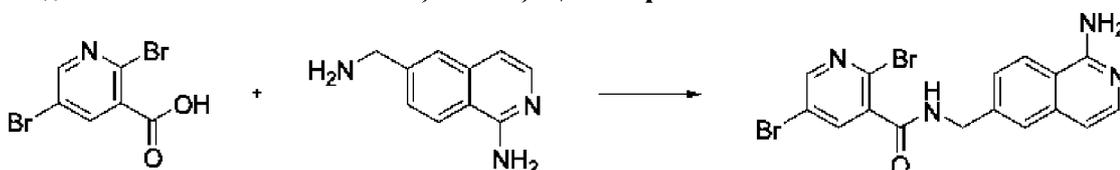
2,32-2,31 (3H, м), 2,94 (2H, д, J=11,7 Гц), 4,61-4,57 (2H, м), 6,80 (2H, с), 6,87 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,45-7,42 (1H, м), 7,56 (1H, с), 7,83-7,75 (2H, м), 8,16-8,13 (1H, м), 8,22 (2H, с), 8,29-8,28 (1H, м), 8,84-8,79 (1H, м), 9,50 (1H, т, J=6,3 Гц).

#### Пример 4,11

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксамид**

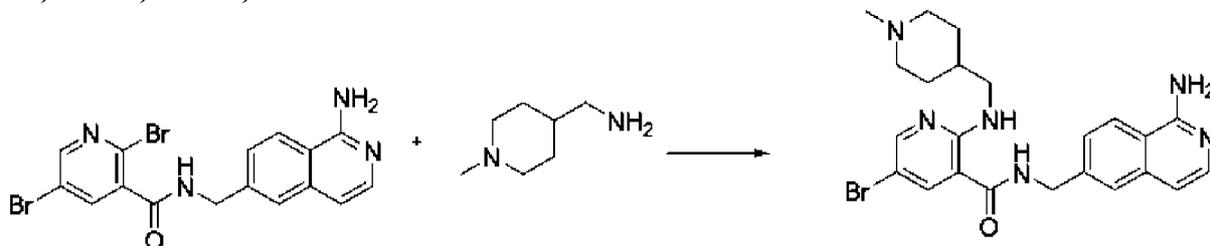


**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2,5-дибромникотинамид**



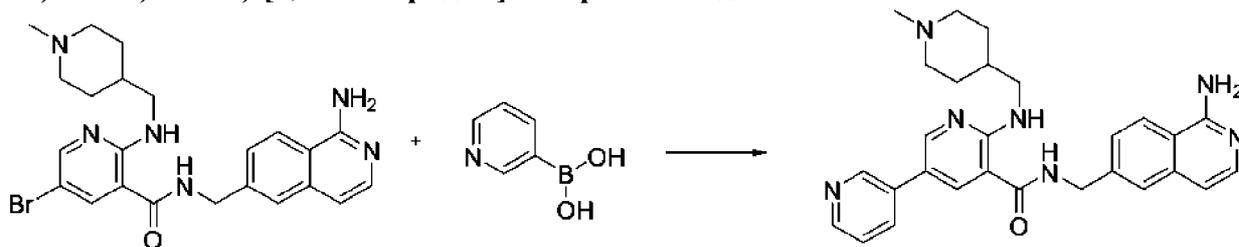
Следуя общему способу А(i), 2,5-дибромникотиновая кислота (200 мг, 0,71 ммоль) реагировала с гидрохлоридом 6-(аминометил)изохинолин-1-амина (149 мг, 0,71 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (310 мг, 99% выход).

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-бром-2-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)никотинамид**



Следуя общему способу В(ii), N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2,5-дибромникотинамид (310 мг, 0,71 ммоль) реагировал с (1-метилпиперидин-4-ил)метанамин (456 мг, 3,55 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (310 мг, 90% выход).

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксамид**



N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-бром-2-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)никотинамид (150 мг, 0,31 ммоль), пиридин-3-илбороновая кислота (50

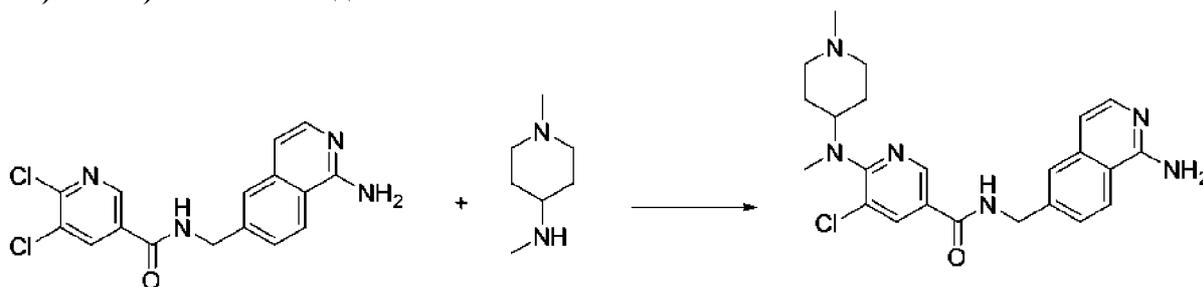
мг,0,40 ммоль), ацетат палладия (II) (3,5 мг,0,016 ммоль), SPhos (13 мг,0,03 ммоль) и фосфат калия (231 мг,1,09 ммоль) добавляли к 1,4-диоксану (6 мл) и воде (1 мл) и перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Добавляли EtOAc (25 мл) и воду (5 мл), и неочищенную смесь перемешивали интенсивно в течение 10 мин. Органический слой экстрагировали и концентрировали в вакууме. Обращено-фазовая препаративная ВЭЖХ (0-100% MeCN в (0,1% муравьиная кислота в воде)) давала заявленное в заголовке соединение (20 мг,13% выход).

$$[M+H]^+ = 482,0$$

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO) 1,32-1,21 (2H, м), 1,70-1,56 (3H, м), 1,96 (2H, дд, J=10,6, 11,5 Гц), 2,23-2,21 (3H, м), 2,85 (2H, д, J=11,3 Гц), 3,39 (2H, т, J=7,3 Гц), 4,65 (2H, д, J=5,6 Гц), 6,75 (2H, с), 6,89 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,50-7,43 (2H, м), 7,61 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,21-8,20 (3H, м), 8,45 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,53 (1H, дд, J=1,5, 4,8 Гц), 8,62 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,70 (1H, т, J=5,7 Гц), 8,97 (1H, д, J=1,6 Гц), 9,33 (1H, т, J=5,8 Гц).

### Пример 8.06

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-хлор-6-(метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино)никотинамид**

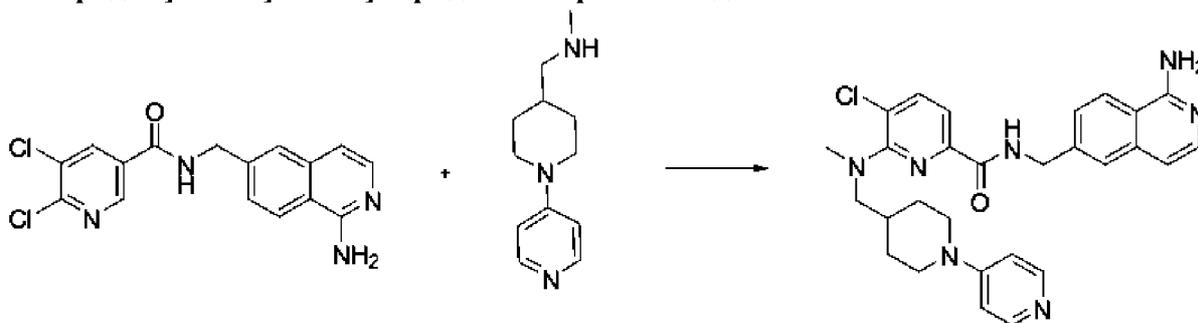


Следуя общему способу В(i), N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5,6-дихлорникотинамид (35 мг,0,1 ммоль) реагировал с N,1-диметилпиперидин-4-амином (38 мг,0,3 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (13 мг, 23% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 436,4$$

### Пример 8.09

**N-[(1-амино-6-изохинолил)метил]-5-хлор-6-[метил-[[1-(4-пиридил)-4-пиперидил]метил]амино]пиридин-3-карбоксамид**



Следуя общему способу В(i), N-[(1-амино-6-изохинолил)метил]-5,6-дихлорпиридин-3-карбоксамид (130 мг,0,37 ммоль) реагировал с N-метил-1-[1-(4-пиридил)-4-пиперидил]метил-амином (38 мг,0,3 ммоль).

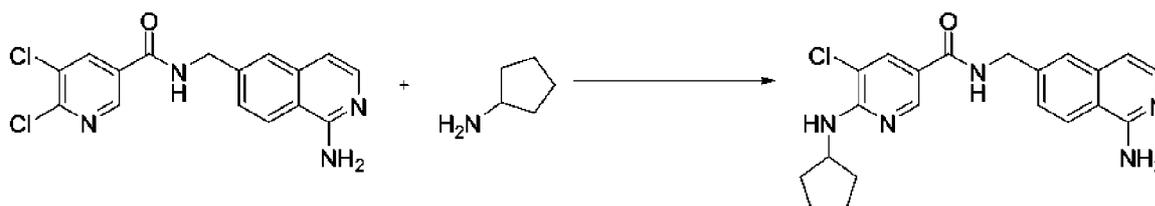
пиридил)-4-пиперидил]метанамином (200 мг, 0,97 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (82 мг, 37% выход) в виде бледно-желтого порошка.

$$[M+H]^+ = 515,8$$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO, 400М Гц): 1,08-1,23 (2H, м), 1,74 (2H, д,  $J=11,8$  Гц), 2,11-2,24 (1H, м), 3,07-3,19 (5H, м), 3,52 (2H, д,  $J=7,3$  Гц), 4,23 (2H, д,  $J=13,4$  Гц), 4,66 (2H, д,  $J=5,8$  Гц), 7,12-7,20 (2H, м), 7,22 (1H, д,  $J=7,0$  Гц), 7,64-7,71 (1H, м), 7,73 (1H, дд,  $J=8,6, 1,7$  Гц), 7,84 (1H, с), 8,14-8,26 (3H, м), 8,59 (1H, д,  $J=8,6$  Гц), 8,70 (1H, д,  $J=2,1$  Гц), 9,20 (2H, уш. с), 9,36 (1H, т,  $J=5,9, 5,9$  Гц), 13,41 (1H, с), 13,55 (1H, с).

### Пример 11.01

#### N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-хлор-6-(циклопентиламино)никотинамид



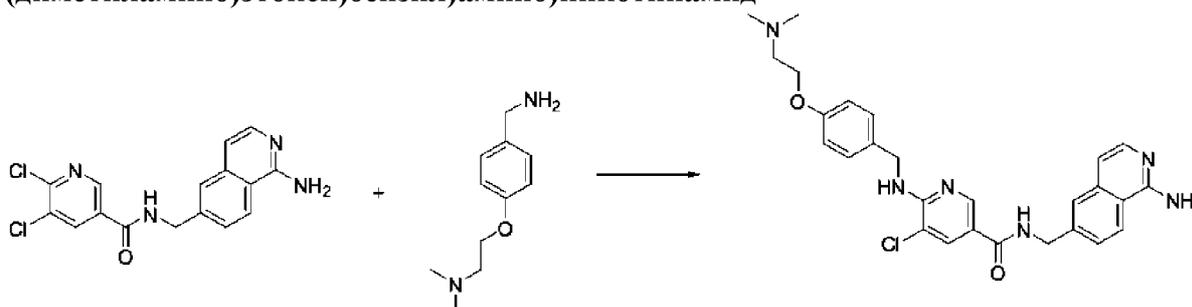
Следуя модификации общего способа Е, N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5,6-дихлорникотинамид (55 мг, 0,16 ммоль) и циклопентиламин (135 мг, 1,6 ммоль) реагировали в DMF при 120°C в течение 18 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и распределяли между 20% IPA-хлороформ (25 мл) и вода (20 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным 20% IPA-хлороформ (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали, и затем очищали флэш-хроматографией (0-10% (1%  $\text{NH}_3$  в MeOH) в DCM). Продукт лиофилизировали, получая заявленное в заголовке соединение (11 мг, 18% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 396,1$$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO): 1,50-1,60 (4H, м), 1,67-1,78 (2H, м), 1,91-1,98 (2H, м), 4,35-4,42 (1H, м), 4,58 (2H, д,  $J=5,8$  Гц), 6,64 (1H, д,  $J=7,3$  Гц), 6,84 (2H, с), 6,88 (1H, д,  $J=5,9$  Гц), 7,41 (1H, дд,  $J=8,6, 1,5$  Гц), 7,56 (1H, с), 7,75 (1H, д,  $J=5,9$  Гц), 8,06 (1H, д,  $J=2,1$  Гц), 8,15 (1H, д,  $J=8,6$  Гц), 8,58 (1H, д,  $J=2,0$  Гц), 8,93 (1H, т,  $J=5,9$  Гц)

### Пример 11.23

#### N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-хлор-6-((4-(2-(диметиламино)этокси)бензил)амино)никотинамид

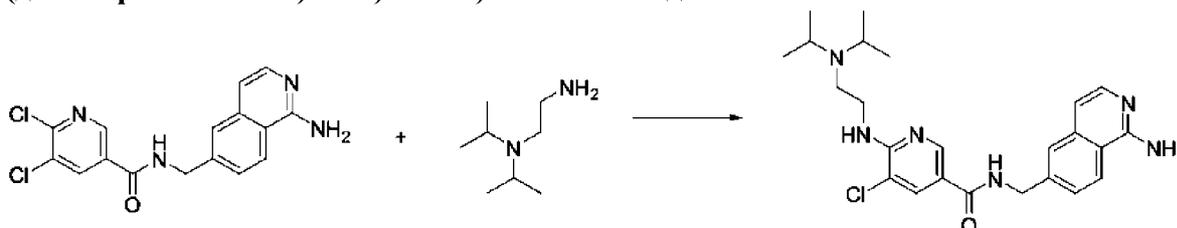


Следуя общему способу В(i), N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5,6-дихлорникотинамид (36 мг, 0,1 ммоль) реагировал с 2-(4-(аминометил)фенокси)-N, N-димилэтан-1-амином (24 мг, 0,122 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (7 мг, 15% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 505,4$$

### Пример 11.20

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-хлор-6-((2-диизопропиламино)этил)амино)никотинамид**

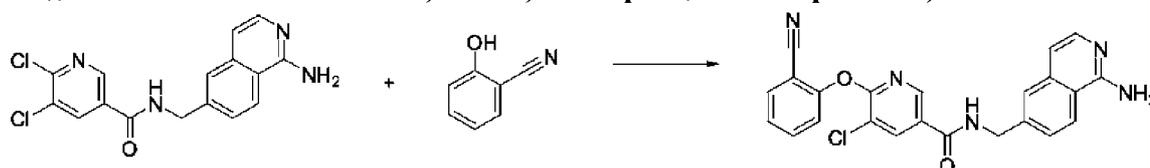


Следуя общему способу В(i), N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5,6-дихлорникотинамид (35 мг, 0,1 ммоль) реагировал с N, N-диизопропилэтан-1,2-диамином (18 мг, 0,122 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (19 мг, 26% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 455,5$$

### Пример 13.09

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-хлор-6-(2-цианофенокси)никотинамид**

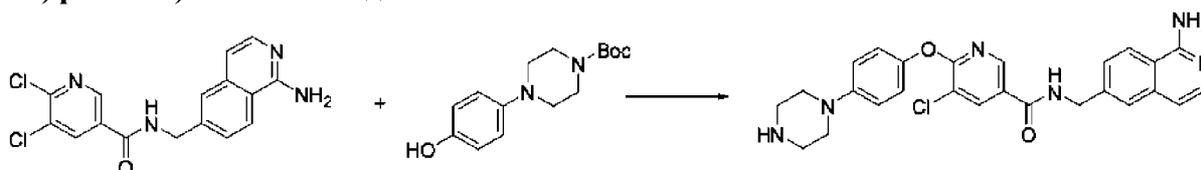


Следуя общему способу С для фенолов, N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5,6-дихлорникотинамид (36 мг, 0,1 ммоль) реагировал с 2-гидроксибензонитрилом (24 мг, 0,122 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (10 мг, 13% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 430,4$$

### Пример 13.24

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-хлор-6-(4-(пиперазин-1-ил)фенокси)никотинамид**



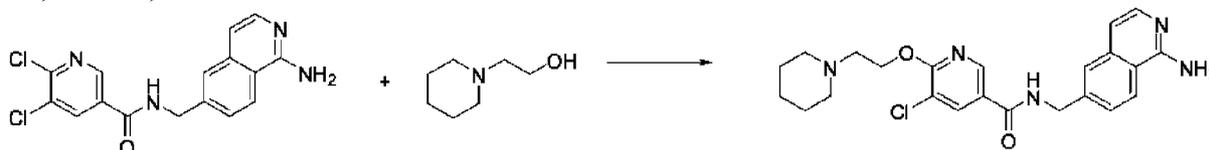
Следуя общему способу С для фенолов, N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5,6-дихлорникотинамид (22 мг, 0,1 ммоль) реагировал с трет-бутил 4-(4-гидроксифенил)пиперазин-1-карбоксилатом (34 мг, 0,122 ммоль). Выделенный продукт затем растворяли в DCM (0,6 мл) и добавляли TFA (0,6 мл). Его перемешивали при

комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель упаривали, и остаток лиофилизовали с MeCN:вода (7:3; 650 мкл), получая заявленное в заголовке соединение (25 мг, 21% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 489,5$$

### Пример 13.26

#### N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-хлор-6-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)никотинамид

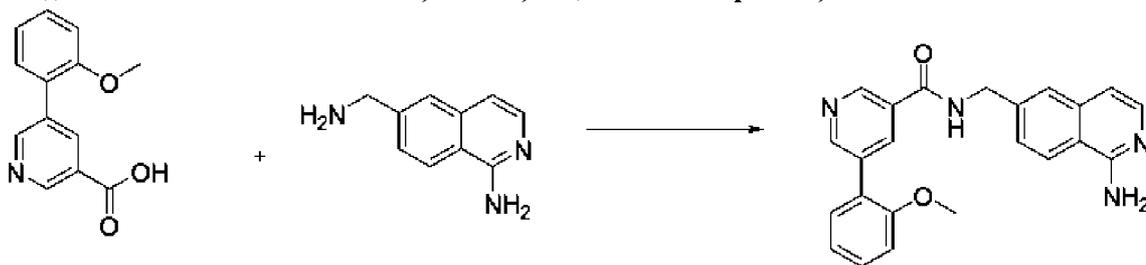


Следуя общему способу С для спиртов, N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5,6-дихлорникотинамид (35 мг, 0,1 ммоль) реагировал с 2-(пиперидин-1-ил)этан-1-олом (26 мг, 0,2 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (29 мг, 54% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 440,5$$

### Пример 19.01

#### N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-(2-метоксифенил)никотинамид



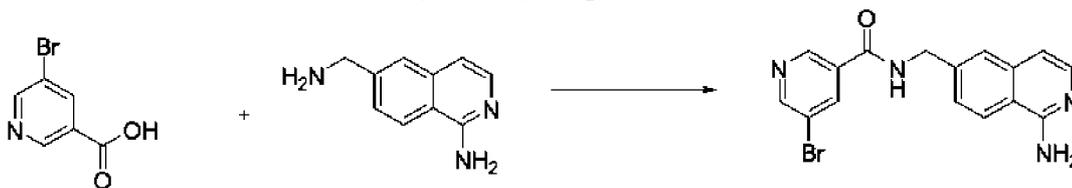
Следуя общему способу А(i), 5-(2-метоксифенил)никотиновая кислота (109 мг, 0,43 ммоль) реагировала с дигидрохлоридом 6-(аминометил)изохинолин-1-амина (105 мг, 0,43 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (20,1 мг, 12% выход) в виде белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 385,2$$

$^1\text{H}$  ЯМР (d6-DMSO)  $\delta$ : 3,81 (3H, с), 4,66 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,75 (2H, с), 6,89 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,06-7,14 (1H, м), 7,16-7,23 (1H, м), 7,40-7,48 (3H, м), 7,61 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,16 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,35 (1H, т, J=2,1 Гц), 8,84 (1H, д, J=2,1 Гц), 9,03 (1H, д, J=2,1 Гц), 9,36 (1H, т, J=5,9 Гц)

### Пример 19.02

#### N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-бромникотинамид



Следуя общему способу А(i), 5-бромникотиновая кислота (86 мг, 0,43 ммоль)

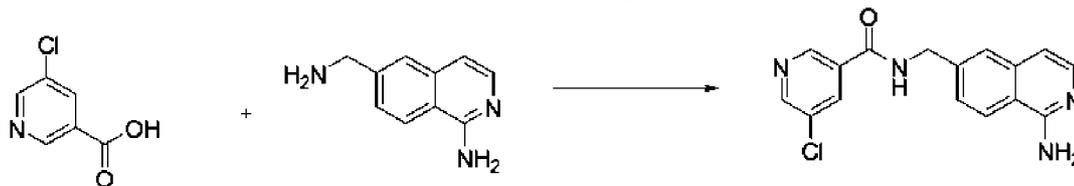
реагировала с дигидрохлоридом 6-(аминометил)изохинолин-1-амина (105 мг, 0,43 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (15 мг, 10% выход) в виде белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 357,1$$

$^1\text{H}$  ЯМР (d6-DMSO)  $\delta$ : 4,64 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,74 (2H, с), 6,89 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,43 (1H, дд, J=1,7, 8,6 Гц), 7,61 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,16 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,48-8,52 (1H, м), 8,89 (1H, д, J=2,0 Гц), 9,05 (1H, д, J=1,8 Гц), 9,40 (1H, т, J=5,8 Гц)

#### Пример 19.04

##### N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-хлорникотинамид



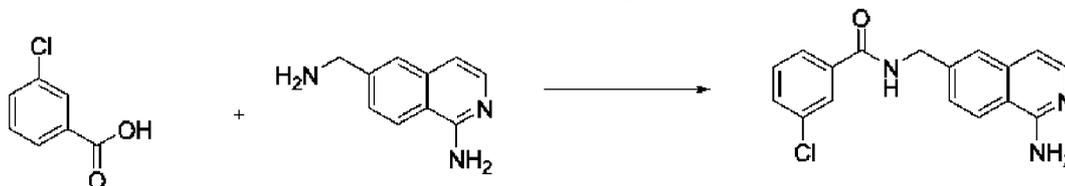
Следуя общему способу A(ii), 5-хлор-3-пиридинкарбоновая кислота (68 мг, 0,43 ммоль) реагировала с 6-(аминометил)изохинолин-1-амином (75 мг, 0,43 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (48 мг, 36%) в виде желтого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 312,8$$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO): 4,65 (2H, д, J= 5,8 Гц), 6,92 (1H, д, J= 5,9 Гц), 6,96 (2H, с), 7,47 (1H, дд, J= 1,5, 8,6 Гц), 7,63 (1H, с), 7,77 (1H, д, J= 5,8 Гц), 8,20 (1H, д, J= 8,6 Гц), 8,39 (1H, т, J= 2,0 Гц), 8,81 (1H, д, J= 2,3 Гц), 9,04 (1H, д, J= 1,8 Гц), 9,47 (1H, т, J= 5,8 Гц)

#### Пример 19.05

##### N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-3-хлорбензамид



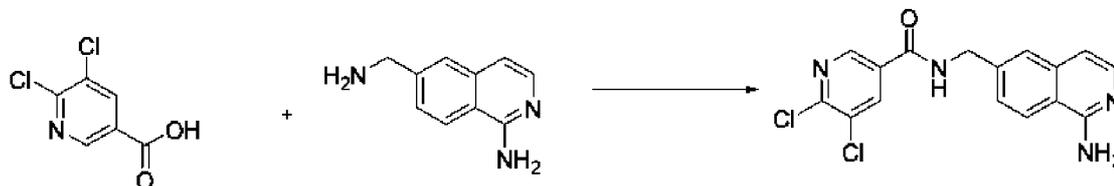
Следуя общему способу A(ii), 3-хлорбензойная кислота (68 мг, 0,43 ммоль) реагировала с 6-(аминометил)изохинолин-1-амином (75 мг, 0,43 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (50 мг, 37% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M]^+ = 311,8$$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO): 4,62 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,75 (2H, с), 6,88 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,42 (1H, дд, J=1,4, 8,6 Гц), 7,52-7,58 (2H, м), 7,62-7,64 (1H, м), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,89 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,97-7,98 (1H, м), 8,16 (1H, д, J=8,6 Гц), 9,27 (1H, т, J=5,8 Гц)

#### Пример 19.06

##### N-(1-амино-изохинолин-6-илметил)-5,6-дихлорникотинамид



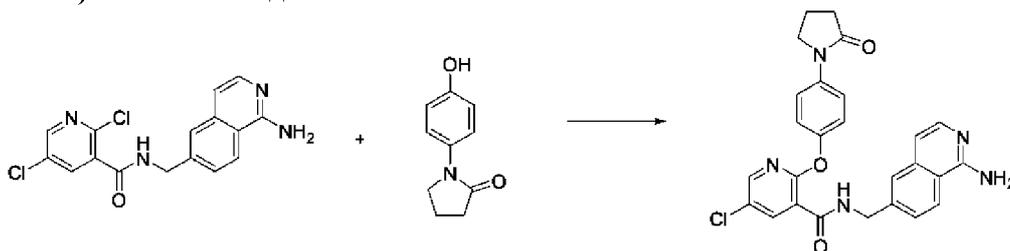
Следуя общему способу А(ii), 5,6-дихлорникотиновая кислота (222 мг, 1,16 ммоль) реагировала с 6-(аминометил)изохинолин-1-амином (200 мг, 1,16 ммоль), получая заявленное в заголовке соединение (185 мг, 46% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 347,2$$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO): 4,64 (2H, д,  $J=5,8$  Гц), 6,75 (2H, с), 6,88 (1H, д,  $J=5,8$  Гц), 7,43 (1H, дд,  $J=8,6, 1,6$  Гц), 7,60 (1H, с), 7,77 (1H, д,  $J=5,8$  Гц), 8,18 (1H, д,  $J=8,6$  Гц), 8,56 (1H, д,  $J=2,2$  Гц), 8,67 (1H, д,  $J=2,0$  Гц), 9,44 (1H, т,  $J=5,8$  Гц)

### Пример 22.01

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-хлор-2-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)фенокси)никотинамид**

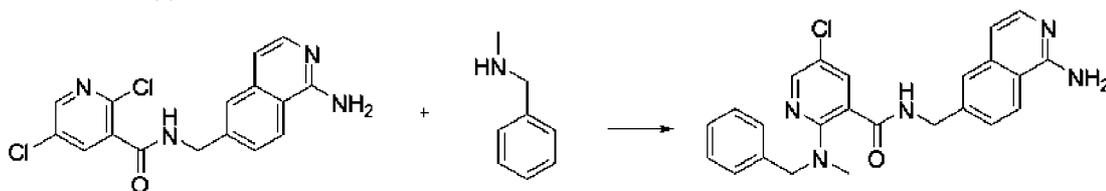


Следуя общему способу С для фенолов, N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5,6-дихлорникотинамид (36 мг, 0,1 ммоль) реагировал с 1-(4-гидроксифенил)пирролидин-2-оном (35 мг, 0,19 ммоль). Заявленное в заголовке соединение выделяли (7 мг, 14% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 488,4$$

### Пример 28.01

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(бензил(метил)амино)-5-хлорникотинамид**

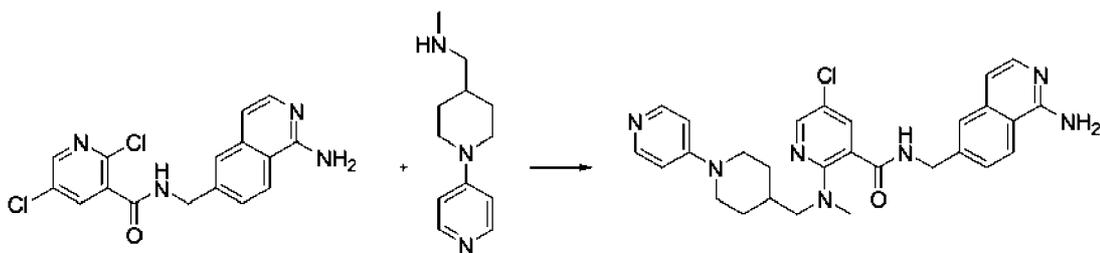


Следуя общему способу В(i), N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5,6-дихлорникотинамид (35 мг, 0,1 ммоль) реагировал с N-метилбензиламином (36 мг, 0,3 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (19 мг, 44% выход).

$$[M+H]^+ = 432,4$$

### Пример 28.02

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-хлор-2-(метил((1-(пиридин-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)амино)никотинамид**

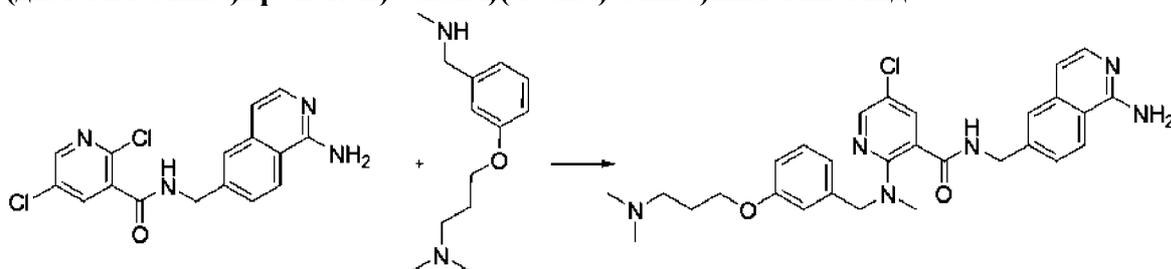


Следуя общему способу В(i), N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5,6-дихлорникотинамид (35 мг, 0,1 ммоль) реагировал с N-метил-1-(4-пиридилил)-4-пиперидинметанамином (62 мг, 0,3 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (21 мг, 41% выход).

$$[M+H]^+ = 516,3$$

### Пример 28.03

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-хлор-2-((3-(3-(диметиламино)пропокси)бензил)(метил)амино)никотинамид**

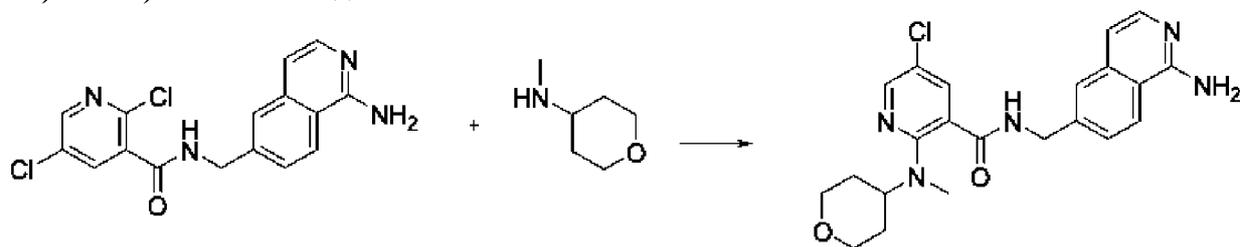


Следуя общему способу В(i), N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5,6-дихлорникотинамид (35 мг, 0,1 ммоль) реагировал с 3-[3-(диметиламино)пропокси]-N-метилбензиламином (67 мг, 0,3 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (28 мг, 53% выход).

$$[M+H]^+ = 533,3$$

### Пример 28.04

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-хлор-2-(метил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)никотинамид**

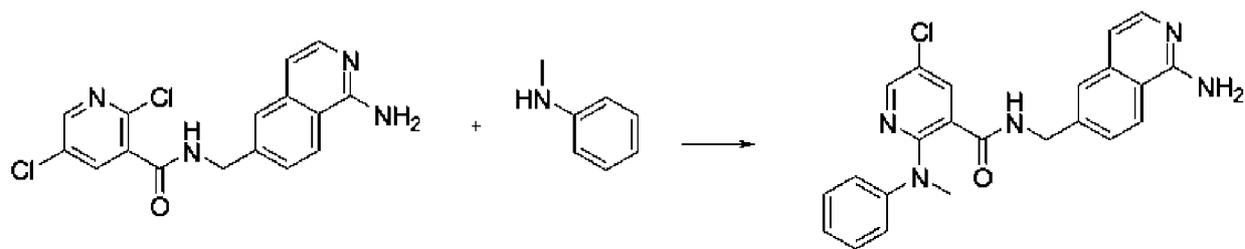


Следуя общему способу В(i), N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5,6-дихлорникотинамид (35 мг, 0,1 ммоль) реагировал с N-метил-N-тетрагидро-2H-пиран-4-иламином (35 мг, 0,3 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (12 мг, 28% выход).

$$[M+H]^+ = 426,4$$

### Пример 28.05

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-хлор-2-(метил(фенил)амино)никотинамид**

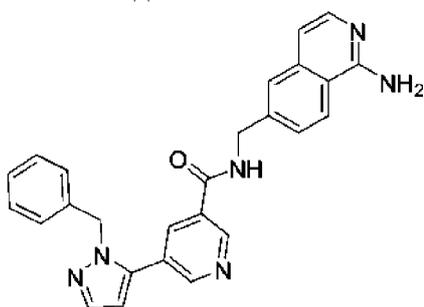


Следуя общему способу В(i), N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5,6-дихлорникотинамид (35 мг, 0,1 ммоль) реагировал с N-метиланилином (32 мг, 0,3 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (3 мг, 7% выход).

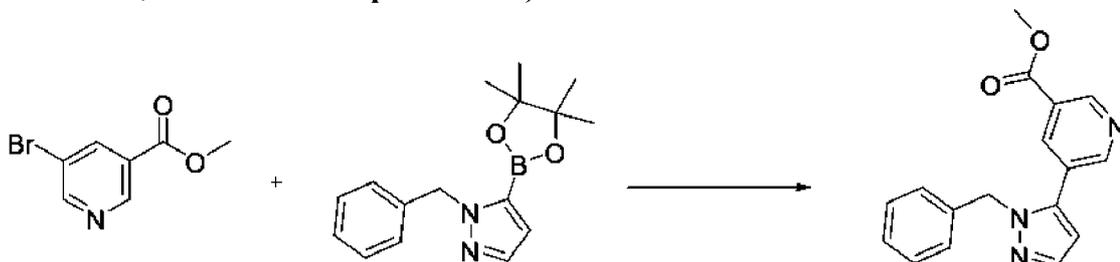
$[M+H]^+ = 418,5$

### Пример 29.03

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-(1-бензил-1H-пиразол-5-ил)никотинамид**



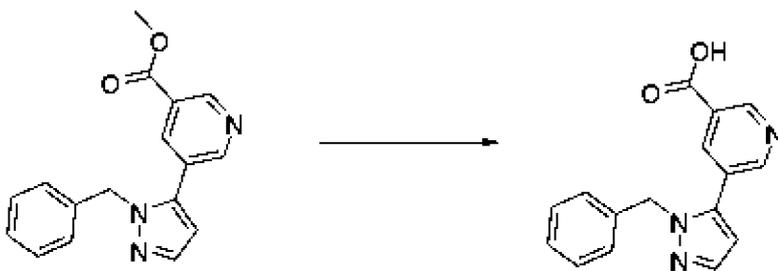
### Метил 5-(1-бензил-1H-пиразол-5-ил)никотинат



Перемешиваемый раствор метил 5-бромникотината (250 мг, 1,16 ммоль), 1-бензил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (460 мг, 1,62 ммоль) и карбоната калия (320 мг, 2,31 ммоль) в THF (5 мл) и воде (100 мкл) дегазировали  $N_2$  и затем добавляли  $Pd(PPh_3)_4$  (134 мг, 0,12 ммоль) и снова дегазировали  $N_2$ . Реакционную смесь нагревали в СВЧ печи при  $80^\circ C$  в течение 30 мин. Очистку осуществляли флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в изогексане), получая заявленное в заголовке соединение (265 мг, 55% выход) в виде бледного желто-зеленого вязкого масла.

$[M+H]^+ = 294,0$

### 5-(1-Бензил-1H-пиразол-5-ил)никотиновая кислота

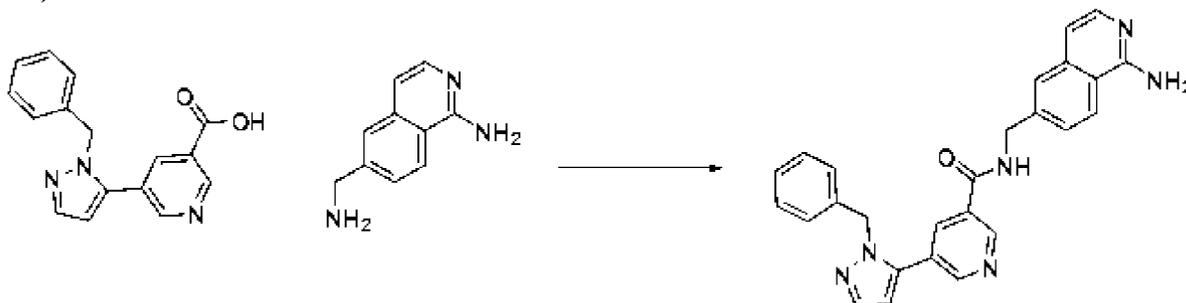


Следуя общему способу F, метил 5-(1-бензил-1H-пиразол-5-ил)никотинат (265 мг, 0,63 ммоль) гидролизовали и неочищенный остаток подкисляли 2N HCl до pH 4, и полученный в результате кремовый твердый осадок фильтровали, сушили при пониженном давлении и затем помещали в эксикатор при 40°C на 18 ч, получая заявленное в заголовке соединение в виде гидрохлоридной соли (186 мг, 91% выход).

$$[M+H]^+ = 280,0$$

$^1\text{H}$  ЯМР (d6-DMSO)  $\delta$  5,44 (2H, c), 6,68 (1H, д, J=1,9 Гц), 6,96-7,01 (2H, м), 7,21-7,31 (3H, м), 7,67 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,18 (1H, т, J=2,1 Гц), 8,82 (1H, д, J=2,2 Гц), 9,05 (1H, д, J=2,0 Гц), 13,57 (1H, c).

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-5-(1-бензил-1H-пиразол-5-ил)никотинамид**



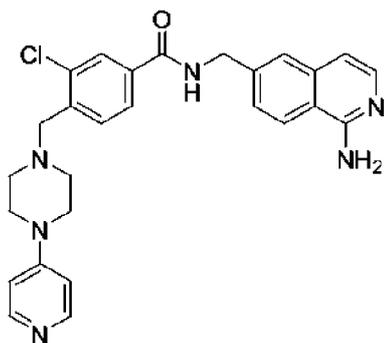
Следуя общему способу A, гидрохлорид 5-(1-бензил-1H-пиразол-5-ил)никотиновой кислоты (148 мг, 0,47 ммоль) реагировал с дигидрохлоридом 6-(аминометил)изохинолин-1-амина (115 мг, 0,47 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (160 мг, 77% выход).

$$[M+H]^+ = 435,1$$

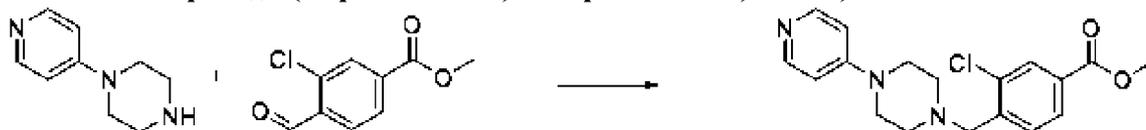
$^1\text{H}$  ЯМР (d6-DMSO)  $\delta$ : 4,68 (2H, д, J=5,7 Гц), 5,47 (2H, c), 6,67 (1H, д, J=1,9 Гц), 6,94-7,00 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,19-7,30 (3H, м), 7,60 (1H, дд, J=1,7, 8,6 Гц), 7,67 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,71 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,74 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,87 (2H, c), 8,29 (1H, т, J=2,1 Гц), 8,35 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,76 (1H, д, J=2,1 Гц), 9,07 (1H, д, J=2,1 Гц), 9,41 (1H, т, J=5,9 Гц)

### Пример 29.07

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-3-хлор-4-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензамид**



**Метил 3-хлор-4-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензоат**

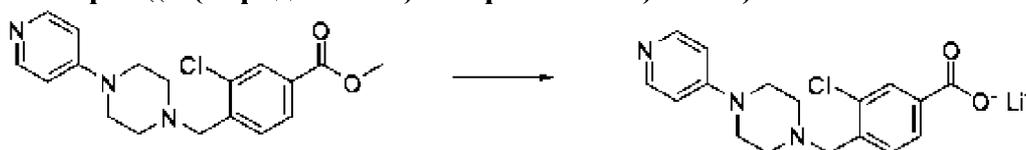


Следуя общему способу I, метил 3-хлор-4-формилбензоат (362 мг, 1,82 ммоль) реагировал с 1-(пиридин-4-ил)пиперазином (298 мг, 1,83 ммоль) в DCM (6 мл), давая заявленное в заголовке соединение (200 мг, 31% выход) в виде бесцветной смолы.

$$[M+H]^+ = 346,1/348,5$$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  2,56 (4H, т,  $J=5,1$  Гц), 3,34 (4H, т,  $J=5,1$  Гц), 3,69 (2H, с), 3,87 (3H, с), 6,78-6,84 (2H, м), 7,72 (1H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,90-7,96 (2H, м), 8,13-8,19 (2H, м).

**3-Хлор-4-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензоат лития**

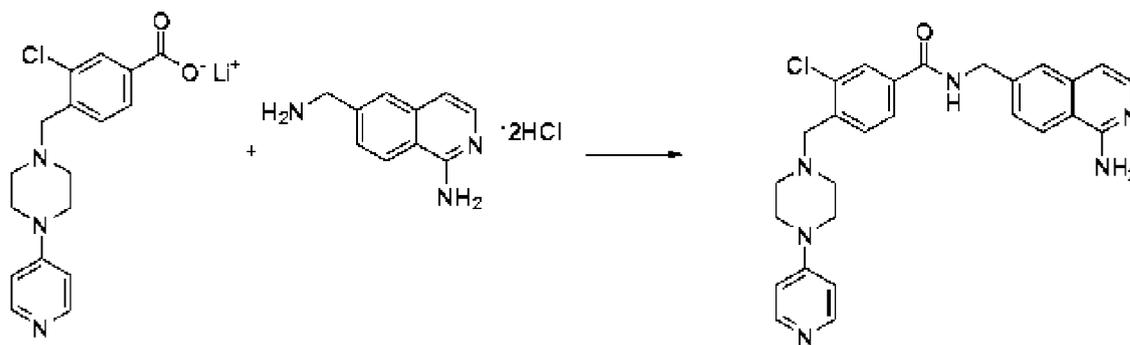


Следуя общему способу F(i), метил 3-хлор-4-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензоат (200 мг, 0,578 ммоль) реагировал с гидроксидом лития (17 мг, 0,71 ммоль), давая заявленное в заголовке соединение (220 мг, 96% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 332,2/334,2$$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  2,54 (4H, т,  $J=5,1$  Гц), 3,32 (4H, т,  $J=5,1$  Гц), 3,61 (2H, с), 6,78 -6,83 (2H, м), 7,40 (1H, д,  $J=7,8$  Гц), 7,75 (1H, дд,  $J=7,8, 1,5$  Гц), 7,83 (1H, д,  $J=1,5$  Гц), 8,11-8,18 (2H, м).

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-3-хлор-4-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензамид**



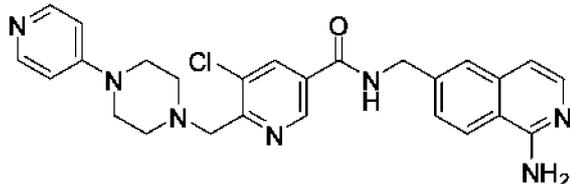
Следуя общему способу А(i), 3-хлор-4-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензоат лития (115 мг, 0,289 ммоль) реагировал с дигидрохлоридом 6-(аминометил)изохинолин-1-амина (79 мг, 0,329 ммоль) в NMP (2 мл), давая заявленное в заголовке соединение (75 мг, 51% выход) в виде кремового твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 487,3/489,3$$

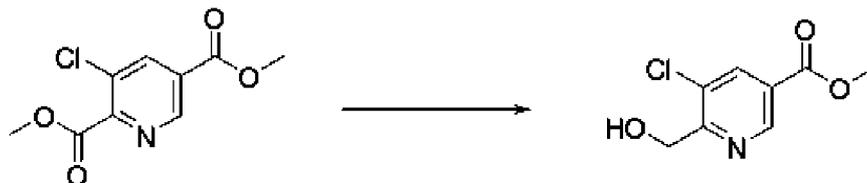
$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$ : 2,56 (4H, т,  $J=5,1$  Гц), 3,32 (4H, с), 3,68 (2H, с), 4,62 (2H, д,  $J=5,8$  Гц), 6,72 (2H, с), 6,79-6,84 (2H, м), 6,87 (1H, д,  $J=5,8$  Гц), 7,42 (1H, дд,  $J=8,6, 1,8$  Гц), 7,57 (1H, д,  $J=1,7$  Гц), 7,66 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,77 (1H, д,  $J=5,8$  Гц), 7,90 (1H, дд,  $J=8,0, 1,8$  Гц), 8,00 (1H, д,  $J=1,8$  Гц), 8,12-8,18 (3H, м), 9,24 (1H, т,  $J=6,0$  Гц).

#### Пример 29.08

**N-[(1-амино-6-изохинолил)метил]-5-хлор-6-[[4-(4-пиридил)пиперазин-1-ил]метил]пиридин-3-карбоксамид**



#### Метил 5-хлор-6-(гидроксиметил)пиридин-3-карбоксилат



К раствору диметил 3-хлорпиридин-2,5-дикарбоксилата (CAS 106014-21-5) (2,5 г, 10,9 ммоль) в метаноле (50 мл) и THF (25 мл) добавляли порошкообразный хлорид кальция (10 г, 90,1 ммоль). Смесь охлаждали до 0 °С, добавляли порциями боргидрид натрия (1 г, 26,4 ммоль), и реакцию перемешивали при 0°С в течение 3 ч. Реакцию гасили льдом/водой (30 мл), концентрировали в вакууме до небольшого объема. Экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные экстракты промывали соляным раствором (20 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка флэш-хроматографией (30-100% EtOAc в изогексане) давала заявленное в заголовке соединение (570 мг, 26% выход) в виде твердого осадка кремового цвета.

$$[M+H]^+ = 202,1$$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  3,91 (3H, с), 4,71 (2H, д,  $J=6,1$  Гц), 5,42 (1H, т,  $J=6,0$

Гц), 8,29 (1H, д, J= 1,8 Гц), 9,00 (1H, д, J=1,8 Гц).

**Метил 5-хлор-6-формил-пиридин-3-карбоксилат**



Периодинан Десс-Мартина (1,77 г, 4,17 ммоль) добавляли к раствору метил 5-хлор-6-(гидроксиметил)пиридин-3-карбоксилата (560 мг, 2,78 ммоль) в DCM (5 мл) и перемешивали в течение 60 мин. Реакционную смесь концентрировали, и продукт очищали флэш-хроматографией (0-40% EtOAc в изогексане), получая заявленное в заголовке соединение (510 мг, 90% выход) в виде белого твердого остатка.

$[M+H]^+ = 200,0$

$^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  3,95 (3H, с), 8,49 (1H, д, J=1,8 Гц), 9,19 (1H, д, J=1,7 Гц), 10,17 (1H, с).

**Метил 5-хлор-6-[[4-(4-пиридил)пиперазин-1-ил]метил]пиридин-3-карбоксилат**

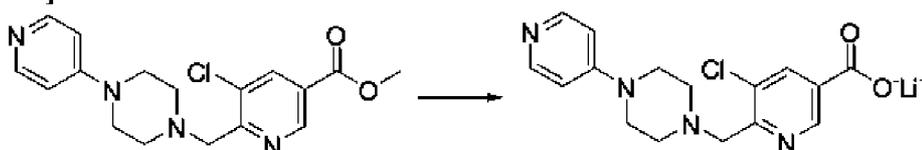


1-(4-пиридил)пиперазин (197 мг, 1,21 ммоль) и метил 5-хлор-6-формилпиридин-3-карбоксилат (240 мг, 1,2 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Добавляли уксусную кислоту (0,21 мл, 3,67 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (637 мг, 3,01 ммоль), и реакцию перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщ.  $NaHCO_3$  (20 мл), экстрагировали DCM (2×20 мл) и объединенные экстракты промывали соляным раствором (10 мл), фильтровали через картридж для разделения фаз и концентрировали в вакууме. Продукт очищали флэш-хроматографией (0-10% (1%  $NH_3$  в MeOH) в DCM), получая заявленное в заголовке соединение (185 мг, 44% выход) в виде бесцветной смолы.

$[M+H]^+ = 347,2/349,2$

$^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  2,62 (4H, т, J=5,1 Гц), 3,29 (4H, т, J=5,1 Гц), 3,82 (2H, с), 3,91 (3H, с), 6,77-6,82 (2H, м), 8,12-8,17 (2H, м), 8,32 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,99 (1H, д, J=1,9 Гц).

**[5-Хлор-6-[[4-(4-пиридил)пиперазин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонил]оксид лития**



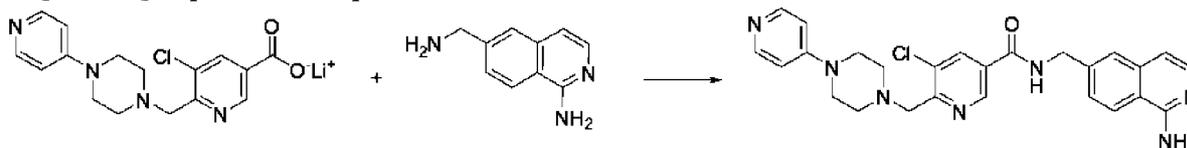
Раствор гидроксида лития (15 мг, 0,63 ммоль) в воде (2 мл) добавляли к раствору метил 5-хлор-6-[[4-(4-пиридил)пиперазин-1-ил]метил]пиридин-3-карбоксилата (180 мг, 0,52 ммоль) в THF (2 мл) и метаноле (4 мл) и перемешивали при комнатной

температуре в течение 20 ч. Реакцию концентрировали в вакууме, и остаток обрабатывали 1,4-диоксаном (15 мл). Полученный в результате твердый остаток отфильтровывали, промывали 1,4-диоксаном (10 мл) и Et<sub>2</sub>O (10 мл), получая заявленное в заголовке соединение (175 мг, 91% выход) в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 333,2/335,2$$

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 2,54-2,62 (4H, м), 3,24-3,32 (4H, м), 3,74 (2H, с), 6,76-6,81 (2H, м), 8,11-8,16 (3H, м), 8,85 (1H, д, J=1,7 Гц).

**N-[(1-амино-6-изохинолил)метил]-5-хлор-6-[[4-(4-пиридил)пиперазин-1-ил]метил]пиридин-3-карбоксамид**



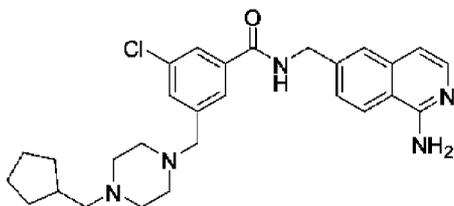
DIPEA (0,42 мл, 2,4 ммоль) добавляли к раствору [5-хлор-6-[[4-(4-пиридил)пиперазин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонил]оксилития (160 мг, 0,47 ммоль), дигидрохлорида 6-(аминометил)изохинолин-1-амина (129 мг, 0,52 ммоль) и HATU (216 мг, 0,57 ммоль) в NMP (2 мл) и перемешивали в течение 20 ч. Реакцию разбавляли MeOH (20 мл), наносили на SCX, промывали MeOH (20 мл), и продукт элюировали 0,7M NH<sub>3</sub>/MeOH и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0-30% (1% NH<sub>3</sub> в MeOH) в EtOAc). Растирали с MeOH (3 мл) в течение 2 ч, твердый остаток отфильтровывали, промывали Et<sub>2</sub>O (10 мл), получая заявленное в заголовке соединение (28 мг, 12% выход), в виде грязно-белого твердого остатка.

$$[M+H]^+ = 488,3/490,3$$

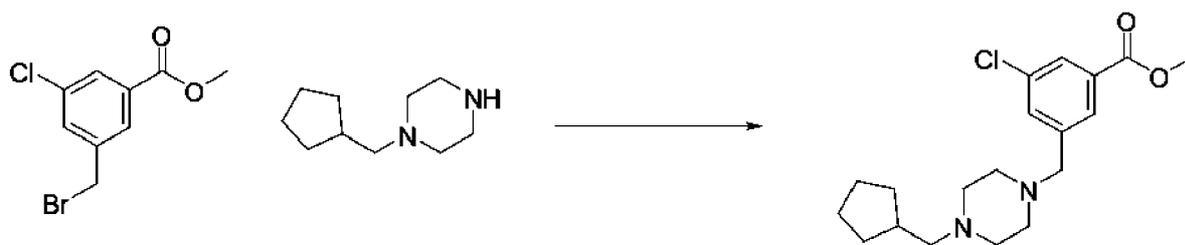
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 2,62 (4H, т, J=5,1 Гц), 3,29 (4H, т, J=5,1 Гц), 3,81 (2H, с), 4,64 (2H, д, J=5,7 Гц), 6,73 (2H, с), 6,77-6,82 (2H, м), 6,88 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,43 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,61 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,12-8,18 (3H, м), 8,37 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,99 (1H, д, J=1,9 Гц), 9,39 (1H, т, J=5,9 Гц).

**Пример 29.11**

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-3-хлор-5-((4-(циклопентилметил)пиперазин-1-ил)метил)бензамид**



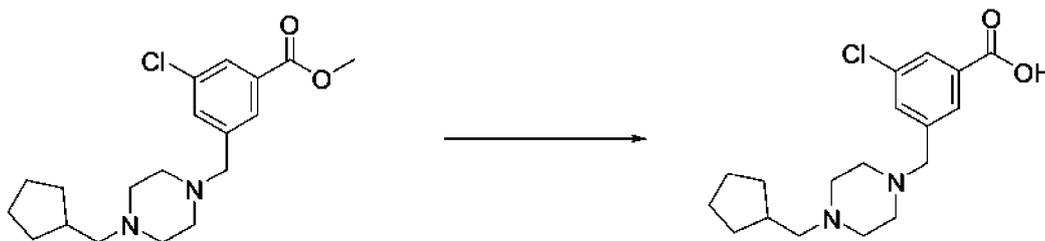
**Метил 3-хлор-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензоат**



В модификации общего способа E, метил 3-(бромметил)-5-хлорбензоат (30 мг, 0,08 ммоль) реагировал с 1-(циклопентилметил)пиперазином (13 мг, 0,08 ммоль) в присутствии триэтиламина (7,9 мг, 0,08 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч. Неочищенную реакционную смесь растворяли в DCM (30 мл) и промывали водой (3×30 мл), органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0-10% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM), получая заявленное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого остатка (32 мг, 54% выход).

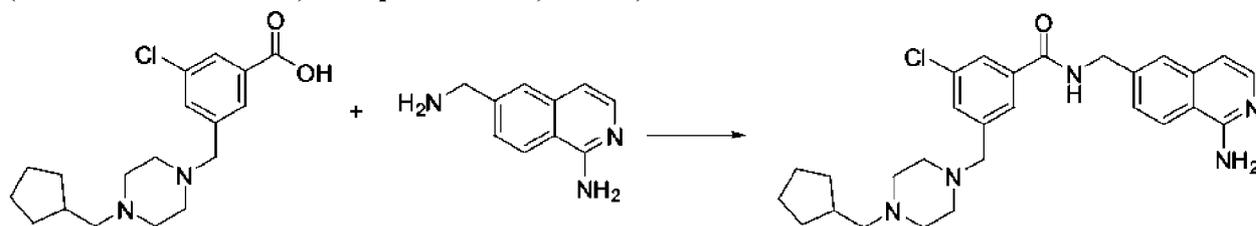
[M+H]<sup>+</sup>=283,1

**3-Хлор-5-((4-(циклопентилметил)пиперазин-1-ил)метил)бензойная кислота**



В модификации общего способа F(i) метил 3-хлор-5-((4-(циклопентилметил)пиперазин-1-ил)метил)бензоат (32 мг, 0,09 ммоль) реагировал с 2M LiOH (80 мкл, 0,160 ммоль) в THF (0,5 мл), MeOH (0,1 мл) при 40 °C, давая заявленное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого остатка (31 мг, 100% выход).

**N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-3-хлор-5-((4-(циклопентилметил)пиперазин-1-ил)метил)бензамид**



В модификации общего способа A(i) 3-хлор-5-((4-(циклопентилметил)пиперазин-1-ил)метил)бензойная кислота (31 мг, 0,09 ммоль) реагировала с дигидрохлоридом 6-(аминометил)изохинолин-1-амина (24 мг, 0,10 ммоль), DIPEA (80 мкл, 0,46 ммоль) и NATU (36 мг, 0,10 ммоль). Неочищенную реакционную смесь очищали обращено-фазовой флэш-хроматографией (10-60% MeCN в 10 mM бикарбонате аммония), давая заявленное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого остатка (15 мг, 33% выход).

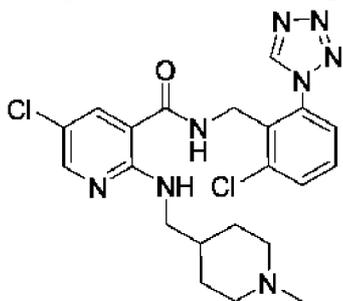
[M+H]<sup>+</sup>=492,0

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,10-1,21 (2H, м), 1,41-1,57 (4H, м), 1,58-1,70 (2H,

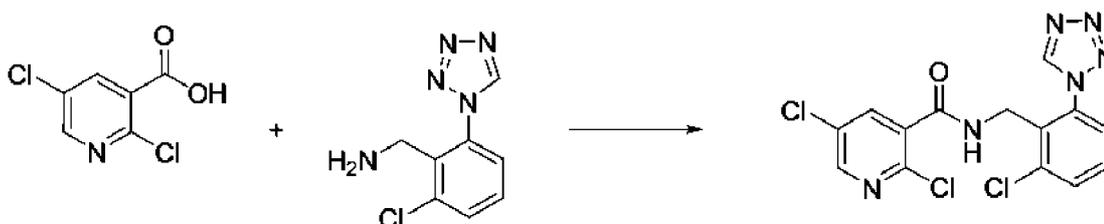
м), 1,96-2,08 (1H, м), 2,11-2,20 (2H, м), 2,30-2,45 (8H, м), 3,52 (2H, с), 4,61 (2H, д, J=5,6 Гц), 6,72 (2H, s), 6,87 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,51-7,53 (1H, м), 7,57 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,79-7,81 (1H, м), 7,85-7,87 (1H, м), 8,15 (1H, д, J=8,6 Гц), 9,24 (1H, т, J=5,9 Гц).

### Пример 33.01

**5-Хлор-N-{{2-хлор-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил}метил}метил]амино}пиридин-3-карбоксамид**



**2,5-Дихлор-N-{{2-хлор-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид**

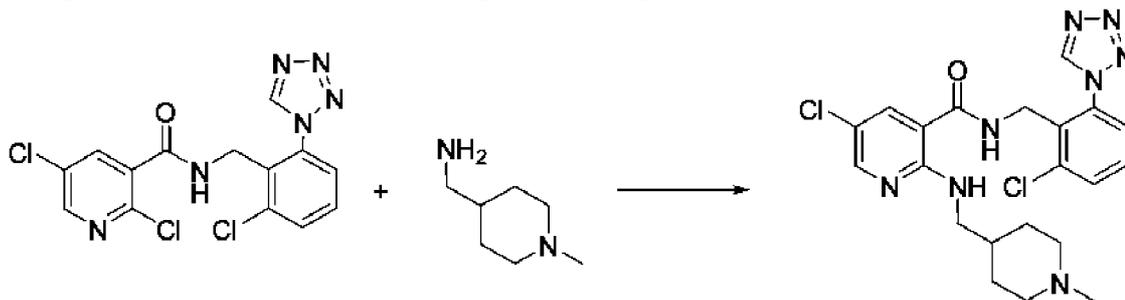


Следуя общему способу A(ii) [2-хлор-6-(1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метанамин (100 мг, 0,48 ммоль) реагировал с 2,5-дихлор-никотиновой кислотой (91,6 мг, 0,48 ммоль). Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя (0-6% (10% NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM), получая заявленный в заголовке продукт в виде белого твердого остатка (109 мг, 60% выход).

[M+H]<sup>+</sup>=424,1

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 4,37 (2H, д, J=4,9 Гц), 7,60 (1H, дд, J=1,6, 7,9 Гц), 7,64 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,85 (1H, дд, J=1,5, 7,6 Гц), 7,95 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,55 (1H, д, J=2,6 Гц), 9,02 (1H, s, J=4,7 Гц), 9,83 (1H, с)

**5-Хлор-N-{{2-хлор-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил}метил}метил]амино}пиридин-3-карбоксамид**



В модификации общего способа B(ii), 2,5-дихлор-N-{{2-хлор-6-(1,2,3,4-тетразол-1-

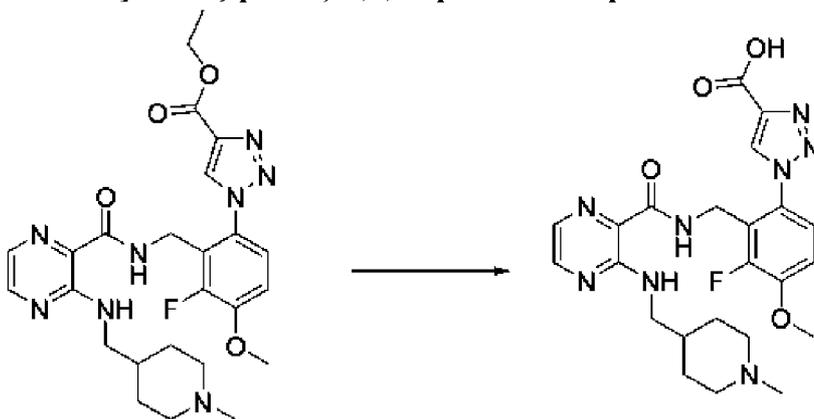
ил)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид (30 мг, 0,08 ммоль), С-(1-метил-пиперидин-4-ил)метиламин (10 мг, 0,08 ммоль) и триэтиламин (7,9 мг, 0,08 ммоль) в н-бутаноле (0,35 мл) добавляли в герметично закрытую СВЧ пробирку и грели при 120°C в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь растворяли в DCM (50 мл) и промывали водой (3×100 мл), органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0-10% (10% NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM), получая заявленное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого остатка (3 мг, 8% выход).

$$[M+H]^+=475,3$$

<sup>1</sup>H ЯМР (Метанол-d<sub>4</sub>): 1,44 (2H, кд, J=3,8, 13,3 Гц), 1,80 (1H, м), 1,92 (2H, д, J=13,5 Гц), 2,44 (2H, т, J=14,0 Гц), 2,55 (3H, с), 3,19 (2H, д, J=11,0 Гц), 3,40 (2H, д, J=6,8 Гц), 4,51 (2H, с), 7,52 (1H, дд, J=0,9, 8,0 Гц), 7,63 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,81 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,84 (1H, дд, J=1,1, 8,1 Гц), 8,10 (1H, д, J=2,5 Гц), 9,64 (1H, с)

### Пример 33.09

**1-(3-Фтор-4-метокси-2-{{(3-{{(1-метилпиперидин-4-ил)метил}амино}пиразин-2-ил)формамидо}метил}фенил)-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота**



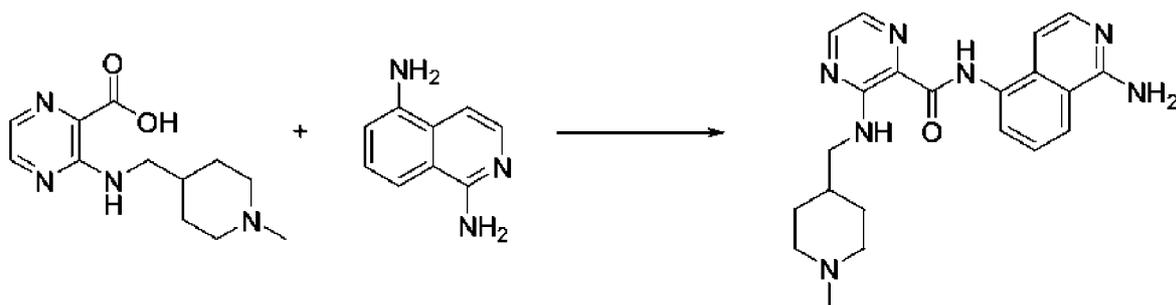
Суспензию этил 1-(3-фтор-4-метокси-2-{{(3-{{(1-метилпиперидин-4-ил)метил}амино}пиразин-2-ил)формамидо}метил}фенил)-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (25 мг, 0,05 ммоль) в смеси MeOH (0,2 мл) и воды (1 мл) обрабатывали гидроксидом лития (10 мг, 0,24 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и затем концентрировали в вакууме. Очищали обращено-фазовой флэш-хроматографией (0-95% MeCN в воде (0,1% муравьиная кислота)), получая заявленное в заголовке соединение (13 мг, 54% выход) в виде белого твердого остатка.

$$[M+H]^+=499,5$$

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): 1,66-1,62 (4H, м), 1,79-1,77 (1H, м), 2,60-2,58 (3H, м), 2,69-2,64 (2H, м), 3,30-3,25 (2H, м), 3,64-3,60 (2H, м), 3,97-3,96 (3H, м), 4,40-4,36 (2H, м), 7,37-7,33 (2H, м), 7,69 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,20-8,16 (2H, м), 8,78-8,67 (2H, м).

### Пример 33.12

**N-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиразин-2-карбоксамид**



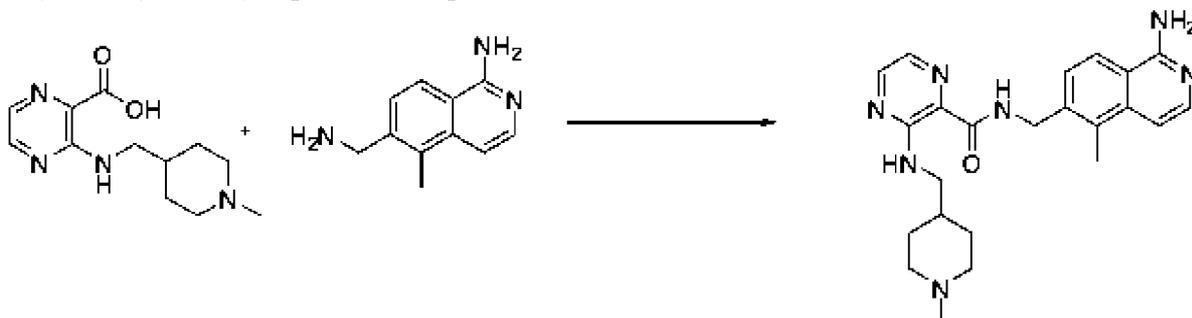
Следуя способу А, 3-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиразин-2-карбоновая кислота (50 мг, 0,20 ммоль) и изохинолин-1,5-диамин (76 мг, 0,20 ммоль) реагировали, давая заявленное в заголовке соединение (6,6 мг, 9% выход).

$[M+H]^+ = 392,4$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO): 1,31-1,19 (2H, м), 1,62-1,51 (1H, м), 1,66 (2H, д,  $J=12,9$  Гц), 1,84-1,77 (2H, м), 2,15-2,13 (3H, м), 2,76 (2H, д,  $J=11,4$  Гц), 3,39 (2H, т,  $J=6,0$  Гц), 6,92-6,87 (3H, м), 7,51 (1H, т,  $J=8,0$  Гц), 7,87 (1H, д,  $J=6,0$  Гц), 8,00-7,93 (2H, м), 8,14-8,09 (1H, м), 8,39 (1H, д,  $J=2,3$  Гц), 8,73-8,68 (1H, м), 10,65 (1H, с).

### Пример 33.18

**N-((1-амино-5-метилизохинолин-6-ил)метил)-3-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиразин-2-карбоксамид**



Следуя способу А, 3-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиразин-2-карбоновая кислота (30 мг, 0,12 ммоль) и 6-(аминометил)-5-метилизохинолин-1-амин (24 мг, 0,13 ммоль) (получение описано в предшествующем патенте WO2016083816) реагировали, давая заявленное в заголовке соединение (9,0 мг, 15% выход).

$[M+H]^+ = 420,3$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO): 1,31-1,16 (3H, м), 1,39 (1H, с), 1,67-1,52 (4H, м), 1,93-1,86 (2H, м), 2,18 (3H, с), 2,38-2,34 (1H, м), 2,80 (2H, д,  $J=11,5$  Гц), 3,87 (1H, с), 4,65-4,61 (2H, м), 6,72-6,68 (2H, м), 7,04 (1H, д,  $J=6,1$  Гц), 7,40-7,36 (1H, м), 7,84-7,79 (2H, м), 8,02-7,98 (1H, м), 8,29-8,24 (3H, м), 8,80 (1H, т,  $J=5,8$  Гц), 9,35 (1H, т,  $J=6,1$  Гц).

**Таблица 12:  $^1H$  ЯМР данные примеров (растворитель d6 DMSO, если не указано иначе)**

Пример No.	Химический сдвиг
------------	------------------

Пример No.	Химический сдвиг
<b>1.01</b>	1,33-1,41 (2H, м), 1,52-1,68 (4H, м), 1,91-1,99 (2H, м), 4,22-4,30 (1H, м), 4,63 (2H, д, J=5,6 Гц), 7,26 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,66 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,74 (1H, дд, J=8,6,1,4 Гц), 7,85 (1H, с), 8,18 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,23 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,47 (1H, д, J=6,8 Гц), 8,51 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,97 (2H, с), 9,35 (1H, т, J=5,7 Гц), 12,95 (1H, с).
<b>1.13</b>	1,18 (2H, кд, J=12,0, 3,8 Гц), 1,43-1,52 (1H, м), 1,55-1,66 (2H, м), 1,77 (2H, тд, J=11,7, 2,4 Гц), 2,11 (3H, с), 2,72 (2H, дт, J=11,6, 3,2 Гц), 3,23-3,30 (2H, м), 4,56 (2H, д, J=5,7 Гц), 6,73 (2H, с), 6,87 (1H, дд, J=5,9, 0,8 Гц), 7,40 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,56 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,10-8,17 (2H, м), 8,19 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,53 (1H, т, J=5,7 Гц), 9,25 (1H, т, J=5,8 Гц)
<b>1.63</b>	1,20 (2H, кд, J=12,1, 3,9 Гц), 1,59 (3H, т, J=19,8 Гц), 1,85-1,98 (2H, м), 2,78 (2H, д, J=11,1 Гц), 3,29 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,46 (2H, с), 4,57 (2H, д, J=5,6 Гц), 6,72 (2H, с), 6,87 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,34 (1H, дд, J=7,8, 4,7 Гц), 7,40 (1H, дд, J=8,7, 1,7 Гц), 7,57 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,68 (1H, дт, J=7,8, 2,0 Гц), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,10-8,17 (2H, м), 8,19 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,46 (2H, дт, J=6,5, 1,8 Гц), 8,52 (1H, т, J=5,7 Гц), 9,24 (1H, т, J=5,8 Гц).

Пример No.	Химический сдвиг
1.64	0,91 (7H, т, J=7,0 Гц), 1,29-1,44 (1H, м), 1,55-1,70 (2H, м), 1,75 (1H, д, J=6,1 Гц), 1,90 (1H, т, J=10,1 Гц), 2,07 (1H, т, J=10,7 Гц), 2,56-2,74 (3H, м), 3,25-3,31 (2H, м), 4,57 (2H, д, J=5,7 Гц), 6,72 (2H, с), 6,87 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,57 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,08-8,17 (2H, м), 8,20 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,49 (1H, т, J=5,7 Гц), 9,24 (1H, т, J=5,9 Гц).
1.65	(MeOD) 1,28-1,42 (3H, м), 1,56-1,69 (1H, м), 1,72-1,80 (2H, м), 2,10 (2H, тд, J=11,9, 2,5 Гц), 2,96 (2H, дт, J=12,0, 3,3 Гц), 3,36 (1H, с), 3,74 (2H, с), 4,68 (2H, с), 6,97 (1H, дд, J=6,1, 0,9 Гц), 7,48 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,50 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,64 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,72 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,96 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,07-8,12 (2H, м), 8,97 (1H, д, J=2,0 Гц)
1.66	(MeOD) 1,19 (1H, д, J=3,6 Гц), 1,25 (2H, тд, J=12,4, 4,0 Гц), 1,52 (1H, dtq, J=14,5, 6,9, 3,4 Гц), 1,60-1,69 (2H, м), 2,03 (2H, тд, J=11,7, 2,5 Гц), 2,84 (2H, дт, J=11,8, 3,4 Гц), 3,24 (2H, д, J=6,8 Гц), 3,74 (2H, с), 4,56 (2H, с), 6,84 (1H, дд, J=6,1, 0,9 Гц), 7,38 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,43 (1H, д, J=3,4 Гц), 7,52 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,56-7,63 (2H, м), 7,84 (1H, д, J =2,5 Гц), 7,96 (1H, дд, J=8,6, 0,8 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,5 Гц)

Пример No.	Химический сдвиг
<b>1.67</b>	1,17 (3H, д, J=12,4 Гц), 1,54 (1H, с), 1,63 (2H, д, J=12,3 Гц), 1,85-1,95 (2H, м), 2,79 (2H, д, J=10,9 Гц), 3,25-3,30 (3H, м), 3,46 (2H, с), 3,77 (3H, с), 4,57 (2H, д, J=5,7 Гц), 6,10 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,74 (2H, с), 6,87 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,29 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 7,57 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,14 (2H, д, J=2,5 Гц), 8,19 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,32 (1H, с), 8,52 (1H, т, J=5,6 Гц), 9,24 (1H, т, J=5,8 Гц)
<b>1.68</b>	1,10-1,27 (3H, м), 1,47-1,55 (1H, м), 1,61 (2H, д, J=12,6 Гц), 1,79-1,84 (1H, м), 2,80 (2H, д, J=10,9 Гц), 3,23-3,31 (4H, м), 3,78 (3H, с), 4,57 (2H, д, J=5,7 Гц), 6,72 (2H, с), 6,87 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,26 (1H, с), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,52 (1H, с), 7,57 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,12-8,16 (2H, м), 8,19 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,51 (1H, т, J=5,6 Гц), 9,25 (1H, т, J=5,8 Гц)
<b>1.69</b>	0,91 (6H, дд, J=6,6, 2,4 Гц), 1,39 (2H, д, J=7,8 Гц), 1,63 (1H, д, J=10,9 Гц), 1,71-1,76 (1H, м), 2,15 (1H, с), 2,29 (1H, т, J=10,0 Гц), 2,53 (2H, с), 2,61-2,76 (2H, м), 4,53 (2H, т, J=5,8 Гц), 6,70 (2H, с), 6,88 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,46 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,69 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,09 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,14 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,53 (1H, д, J=2,5 Гц), 9,07 (1H, т, J=5,9 Гц), 10,85 (1H, с)

Пример No.	Химический сдвиг
<b>1.70</b>	1,67-1,77 (1H, м), 2,01-2,21 (3H, м), 3,48-3,53 (1H, м), 3,59-3,67 (1H, м), 3,73-3,80 (1H, м), 4,57-4,61 (2H, м), 6,83-6,93 (3H, м), 7,42-7,47 (1H, м), 7,61 (1H, с), 7,74-7,79 (2H, м), 8,15-8,22 (3H, м), 8,56-8,61 (1H, м), 9,26 (1H, т, J=5,8 Гц).
<b>1.71</b>	1,11-1,08 (3H, м), 1,38-1,17 (3H, м), 1,55 (1H, д, J=11,8 Гц), 1,64 (1H, д, J=12,3 Гц), 1,81-1,71 (2H, м), 2,12 (3H, с), 2,76 (2H, д, J=11,2 Гц), 4,11-4,04 (1H, м), 4,58 (2H, д, J=5,6 Гц), 6,75-6,72 (2H, м), 6,89 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,42 (1H, дд, J=1,7, 8,6 Гц), 7,58 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,20-8,15 (3H, м), 8,52-8,48 (1H, м), 9,25 (1H, т, J=5,8 Гц).
<b>1.72</b>	1,77-1,69 (1H, м), 2,20-2,03 (4H, м), 3,67-3,59 (1H, м), 3,80-3,74 (1H, м), 4,59 (2H, д, J=5,6 Гц), 6,75-6,72 (2H, м), 6,90 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,43 (1H, дд, J=1,7, 8,6 Гц), 7,59 (1H, с), 7,79-7,74 (2H, м), 8,21-8,14 (4H, м), 8,58 (1H, т, J=5,9 Гц), 9,25 (1H, т, J=5,8 Гц).
<b>4.01</b>	(Метанол-d <sub>4</sub> ): 1,39 (2H, кд, J=3,4, 12,2 Гц), 1,69 (1H, м), 1,86 (2H, д, J=13,5 Гц), 2,09 (2H, т, J=11,7 Гц), 2,33 (3H, с), 2,95 (2H, д, J=11,8 Гц), 3,40 (2H, д, J=6,9 Гц), 4,74 (2H, с), 6,65 (1H, дд, J=5,0, 7,6 Гц), 7,01 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,55 (1H, дд, J=1,7, 8,6 Гц), 7,69 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,99 (1H, дд, J=1,6, 7,6 Гц), 8,14 (1H, дд, J=8,6 Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,8, 4,9 Гц)

Пример No.	Химический сдвиг
4.02	(Метанол-d4): 1,39 (2H, кд, J=3,7, 12,8 Гц), 1,70 (1H, м), 1,87 (2H, д, J=13,3 Гц), 2,13 (2H, т, J=11,8 Гц), 2,27 (3H, с), 2,36 (3H, с), 2,97 (2H, д, J=11,8 Гц), 4,73 (2H, с), 4,02 (2H, с), 7,02 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,56 (1H, дд, J=1,7, 8,6 Гц), 7,69 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,86 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,02 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,14 (1H, д, J=8,6 Гц)
4.03	1,35-1,24 (2H, м), 1,71-1,60 (3H, м), 2,15 (2H, дд, J=9,9, 11,8 Гц), 2,32-2,31 (3H, м), 2,94 (2H, д, J=11,7 Гц), 4,61-4,57 (2H, м), 6,80 (2H, с), 6,87 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,45-7,42 (1H, м), 7,56 (1H, с), 7,83-7,75 (2H, м), 8,16-8,13 (1H, м), 8,22 (2H, с), 8,29-8,28 (1H, м), 8,84-8,79 (1H, м), 9,50 (1H, т, J=6,3 Гц).
4.04	9,08 (1H, т, J=6,4 Гц), 8,25-8,11 (5H, м), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,55 (1H, с), 7,44-7,38 (2H, м), 6,87 (1H, д, J=5,9 Гц), 6,78-6,74 (2H, м), 4,65 (2H, д, J=6,3 Гц), 3,34 (2H, т, J=5,5 Гц), 2,83 (2H, д, J=11,4 Гц), 2,21-2,20 (3H, м), 1,95 (2H, дд, J=9,5, 12,0 Гц), 1,74-1,68 (2H, м), 1,57-1,47 (1H, м), 1,35-1,23 (2H, м)
4.05	1,44-1,32 (2H, м), 1,94-1,78 (3H, м), 2,95-2,74 (6H, м), 3,32-3,25 (2H, м), 4,68-4,64 (2H, м), 7,28-7,21 (1H, м), 7,74-7,65 (2H, м), 7,80 (1H, с), 7,97 -7,92 (2H, м), 8,56-8,49 (2H, м), 9,14-9,05 (3H, м), 9,38-9,33 (1H, м), 13,29-13,26 (1H, м).

Пример No.	Химический сдвиг
4.06	1,36-1,24 (2H, м), 1,72-1,59 (3H, м), 2,18-2,08 (2H, м), 2,30 (3H, с), 2,93 (2H, д, J=11,7 Гц), 3,36 (2H, с), 3,84 (3H, с), 4,56 (2H, д, J=5,6 Гц), 5,97 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,79 (2H, с), 6,87 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,41 (1H, дд, J=1,6, 8,5 Гц), 7,55 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,04 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,15 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,23 (2H, с), 8,85 (1H, дд, J=5,9, 5,9 Гц), 8,97 (1H, дд, J=5,8, 5,8 Гц).
4.07	1,28-1,16 (2H, м), 1,54-1,43 (1H, м), 1,61 (2H, д, J=12,2 Гц), 1,84-1,76 (2H, м), 2,13 (3H, с), 2,74 (2H, д, J=11,4 Гц), 3,27 (2H, т, J=5,3 Гц), 4,60-4,56 (2H, м), 6,66-6,63 (1H, м), 6,73 (2H, с), 6,87 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,40 (1H, дд, J=1,7, 8,6 Гц), 7,56 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,11 (2H, дд, J=8,4, 30,0 Гц), 8,79 (1H, т, J=5,5 Гц), 9,22-9,17 (1H, м).
4.08	1,33 (2H, q, J=12,9 Гц), 1,90-1,80 (3H, м), 2,89-2,73 (5H, м), 3,14-3,09 (2H, м), 3,43 (2H, д, J=12,3 Гц), 3,85 (1H, с), 4,69-4,64 (2H, м), 6,55-6,52 (1H, м), 6,77-6,73 (1H, м), 7,18 (1H, д, J=6,8 Гц), 7,69 (1H, д, J=6,9 Гц), 7,82-7,78 (1H, м), 7,96-7,91 (2H, м), 8,57-8,52 (1H, м), 9,07 (2H, с), 9,28 (2H, т, J=5,6 Гц)

Пример No.	Химический сдвиг
<b>4.09</b>	1,31-1,19 (2H, м), 1,67-1,54 (3H, м), 2,06-1,99 (2H, м), 2,26-2,25 (3H, м), 2,90-2,84 (2H, м), 3,32 (2H, с), 4,60-4,56 (2H, м), 6,79-6,75 (2H, м), 6,89 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,42 (1H, дд, J=1,8, 8,7 Гц), 7,58 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,26-8,21 (6H, м), 8,57 (1H, т, J=6,5 Гц), 9,27 (1H, д, J=11,1 Гц).
<b>4.10</b>	0,69-0,64 (2H, м), 0,90-0,84 (2H, м), 1,25-1,13 (2H, м), 1,63-1,44 (3H, м), 1,86-1,74 (3H, м), 2,13-2,12 (3H, м), 2,77-2,68 (2H, м), 3,27 (2H, т, J=6,6 Гц), 4,61-4,57 (2H, м), 6,73 (2H, с), 6,88 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,41 (1H, дд, J=1,7, 8,6 Гц), 7,55 (1H, с), 7,67 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,78 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,07-8,05 (1H, м), 8,17-8,14 (1H, м), 8,30 (1H, т, J=5,3 Гц), 9,15-9,10 (1H, м).
<b>4.11</b>	1,32-1,21 (2H, м), 1,70-1,56 (3H, м), 1,96 (2H, дд, J=10,6, 11,5 Гц), 2,23-2,21 (3H, м), 2,85 (2H, д, J=11,3 Гц), 3,39 (2H, т, J=7,3 Гц), 4,65 (2H, д, J=5,6 Гц), 6,75 (2H, с), 6,89 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,50-7,43 (2H, м), 7,61 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,21-8,20 (3H, м), 8,45 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,53 (1H, дд, J=1,5, 4,8 Гц), 8,62 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,70 (1H, т, J=5,7 Гц), 8,97 (1H, д, J=1,6 Гц), 9,33 (1H, т, J=5,8 Гц).

Пример No.	Химический сдвиг
4.12	1,29-1,16 (2H, м), 1,58-1,48 (1H, м), 1,65 (2H, д, J=12,7 Гц), 1,99 (2H, дд, J=9,6, 12,0 Гц), 2,24-2,23 (3H, м), 2,85 (2H, д, J=11,5 Гц), 3,26 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,78 (3H, с), 4,62-4,58 (2H, м), 6,77 (2H, с), 6,88 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,42 (1H, дд, J=1,7, 8,6 Гц), 7,57 (1H, с), 7,79-7,77 (2H, м), 8,01 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,18-8,07 (2H, м), 8,24 (2H, с), 9,18 (1H, т, J=5,8 Гц).
4.13	1,28-1,16 (2H, м), 1,52-1,38 (1H, м), 1,65-1,60 (2H, м), 1,84-1,76 (2H, м), 2,13 (3H, с), 2,33-2,32 (3H, м), 2,77-2,69 (2H, м), 3,32-3,27 (2H, м), 4,57 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,46-6,43 (1H, м), 6,73-6,70 (2H, м), 6,87 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,40 (1H, дд, J=1,6, 8,7 Гц), 7,54 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,96-7,93 (1H, м), 8,16-8,13 (1H, м), 8,55 (1H, т, J=5,5 Гц), 9,05-9,00 (1H, м).
4.14	1,16-1,04 (2H, м), 1,57-1,39 (3H, м), 1,74-1,65 (2H, м), 2,11-2,10 (3H, м), 2,17 (3H, с), 2,69-2,64 (2H, м), 3,18 (2H, т, J=6,3 Гц), 4,60-4,57 (2H, м), 5,73 (1H, т, J=5,7 Гц), 6,42 (1H, д, J=5,5 Гц), 6,76-6,73 (2H, м), 6,86 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,47-7,44 (1H, м), 7,61-7,60 (1H, м), 7,79 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,91-7,89 (1H, м), 8,18-8,15 (1H, м), 9,02 (1H, т, J=6,0 Гц).

Пример No.	Химический сдвиг
4.15	1,38-1,26 (2H, м), 1,76-1,61 (3H, м), 2,02 (2H, т, J=11,2 Гц), 2,25-2,23 (3H, м), 2,92-2,85 (2H, м), 3,48 (2H, т, J=5,6 Гц), 4,63-4,59 (2H, м), 6,77 (2H, с), 6,89 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,24-7,21 (1H, м), 7,53-7,42 (4H, м), 7,58 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,18-8,10 (4H, м), 8,23 (1H, с), 8,64 (1H, т, J=5,5 Гц), 9,18 (1H, т, J=6,0 Гц).
4.16	1,39-1,26 (2H, м), 1,76-1,63 (3H, м), 2,08-2,01 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,90 (2H, д, J=11,0 Гц), 3,49-3,44 (2H, м), 4,64-4,60 (2H, м), 6,79 (2H, с), 6,90-6,88 (1H, м), 7,33-7,30 (1H, м), 7,44 (1H, дд, J=1,7, 8,6 Гц), 7,59-7,52 (2H, м), 7,78 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,25-8,15 (4H, м), 8,48-8,44 (1H, м), 8,70-8,64 (2H, м), 9,23 (1H, т, J=5,9 Гц), 9,31 (1H, д, J=1,5 Гц).
4.17	0,97-0,87 (4H, м), 1,30-1,18 (2H, м), 1,68-1,48 (3H, м), 2,06-1,92 (3H, м), 2,25 (3H, с), 2,90-2,84 (2H, м), 3,29-3,23 (2H, м), 4,58-4,54 (2H, м), 6,54-6,52 (1H, м), 6,80-6,76 (2H, м), 6,87 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,42-7,38 (1H, м), 7,54 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,93-7,90 (1H, м), 8,17-8,13 (1H, м), 8,25 (2H, с), 8,55 (1H, т, J=5,8 Гц), 9,02-8,97 (1H, м).

Пример No.	Химический сдвиг
4.18	1,35-1,23 (2H, м), 1,73-1,60 (3H, м), 2,07-1,98 (2H, м), 2,25 (3H, с), 2,88 (2H, д, J=11,7 Гц), 3,42 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,68 (2H, д, J=6,4 Гц), 6,79-6,75 (2H, м), 6,88 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,40-7,36 (1H, м), 7,50-7,45 (3H, м), 7,60 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,24-8,19 (5H, м), 8,95-8,90 (2H, м), 9,63-9,58 (1H, м).
4.19	1,32-1,21 (2H, м), 1,68-1,54 (3H, м), 2,06 (2H, т, J=11,2 Гц), 2,27-2,26 (3H, м), 2,92-2,85 (2H, м), 3,29 (2H, т, J=6,4 Гц), 4,60-4,56 (2H, м), 6,76 (2H, с), 6,89 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,44-7,40 (1H, м), 7,58 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,19-8,19 (2H, м), 8,33-8,33 (1H, м), 8,79 (1H, т, J=5,7 Гц), 9,31 (1H, т, J=5,8 Гц).
4.20	1,32-1,21 (2H, м), 1,68-1,54 (3H, м), 2,06 (2H, т, J=11,2 Гц), 2,27-2,26 (3H, м), 2,92-2,85 (2H, м), 3,29 (2H, т, J=6,4 Гц), 4,60-4,56 (2H, м), 6,76 (2H, с), 6,89 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,44-7,40 (1H, м), 7,58 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,19-8,19 (2H, м), 8,33-8,33 (1H, м), 8,79 (1H, т, J=5,7 Гц), 9,31 (1H, т, J=5,8 Гц).

Пример No.	Химический сдвиг
4.21	1,27-1,15 (2H, м), 1,51-1,41 (1H, м), 1,64-1,61 (2H, м), 1,83-1,75 (2H, м), 2,14-2,12 (6H, м), 2,31-2,29 (3H, м), 2,76-2,68 (2H, м), 3,29 (2H, т, J=5,9 Гц), 4,56 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,72 (2H, с), 6,87 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,40 (1H, дд, J=1,7, 8,6 Гц), 7,54 (1H, с), 7,83-7,76 (2H, м), 8,17-8,13 (1H, м), 8,32 (1H, т, J=5,5 Гц), 8,97 (1H, т, J=6,0 Гц).
4.22	3,07-2,85 (9H, м), 4,69 (2H, д, J=6,1 Гц), 6,76 (2H, с), 6,98-6,90 (3H, м), 7,57-7,47 (3H, м), 7,63 (1H, с), 7,81 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,04 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,21-8,17 (1H, м), 8,41 (1H, д, J=1,8 Гц), 9,75 (1H, т, J=6,2 Гц), 10,98 (1H, с).
4.23	1,29-1,22 (1H, м), 2,35-2,33 (3H, м), 2,75-2,63 (4H, м), 3,51-3,48 (2H, м), 4,70-4,66 (2H, м), 6,72 (2H, с), 6,90-6,79 (2H, м), 7,15 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,48-7,44 (1H, м), 7,61-7,59 (1H, м), 7,79-7,76 (1H, м), 8,18-8,05 (3H, м), 8,42 (1H, д, J=2,4 Гц), 9,77-9,73 (1H, м), 10,99 (1H, с).
4.24	2,33-2,31 (3H, м), 2,59-2,55 (2H, м), 2,83-2,77 (2H, м), 3,43 (2H, с), 4,66-4,62 (2H, м), 6,73-6,69 (2H, м), 6,86 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,02-6,98 (1H, м), 7,47-7,41 (3H, м), 7,59-7,57 (1H, м), 7,76 (1H, д, J=5,7 Гц), 8,05 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,15-8,12 (1H, м), 8,43-8,41 (1H, м), 9,74 (1H, т, J=6,4 Гц), 11,15-11,13 (1H, м).

Пример No.	Химический сдвиг
4.25	1,26-1,15 (2H, м), 1,63-1,51 (3H, м), 1,91-1,84 (2H, м), 2,33 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,84 (2H, д, J=11,5 Гц), 3,32-3,35 (2H, м), 3,46 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,36-4,31 (1H, м), 4,58 (2H, д, J=6,3 Гц), 6,70 (2H, с), 6,85 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,43-7,39 (1H, м), 7,53 (1H, с), 7,80-7,74 (2H, м), 8,14-8,10 (1H, м), 8,28-8,26 (1H, м), 8,79 (1H, т, J=5,7 Гц), 9,48 (1H, т, J=6,4 Гц).
4.26	1,14-1,28 (2H, м), 1,61-1,68 (2H, м), 1,68-1,78 (2H, м), 2,09 (3H, с), 2,52-2,54 (1H, м), 2,67-2,77 (2H, м), 3,22-3,28 (2H, м), 4,54-4,71 (2H, м), 6,61-6,69 (1H, м), 6,69-6,75 (2H, м), 6,80 (1H, т, J=5,7 Гц), 6,83-6,88 (1H, м), 7,13-7,20 (1H, м), 7,35-7,44 (1H, м), 7,46-7,56 (2H, м), 7,69-7,81 (1H, м), 8,09-8,19 (1H, м), 8,89 (1H, т, J=6,4 Гц).
32.05	1,02 (6H, д, J=6,3 Гц), 1,24-1,36 (3H, м), 1,50-1,52 (2H, м), 1,62-1,74 (1H, м), 2,62-2,67 (2H, м), 3,25 (2H, с), 4,60 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,76 (2H, с), 6,87 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,41 (1H, дд, J=1,5, 8,6 Гц), 7,57 (1H, с), 7,67 (1H, т, J=1,7 Гц), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,07 (2H, д, J=1,6 Гц), 8,15 (1H, д, J=8,6 Гц), 9,22 (1H, т, J=5,9 Гц), 10,19 (1H, с).

Пример No.	Химический сдвиг
<b>8.09</b>	1,08-1,23 (2H, м), 1,74 (2H, д, J=11,8 Гц), 2,11-2,24 (1H, м), 3,07-3,19 (5H, м), 3,52 (2H, д, J=7,3 Гц), 4,23 (2H, д, J=13,4 Гц), 4,66 (2H, д, J=5,8 Гц), 7,12-7,20 (2H, м), 7,22 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,64-7,71 (1H, м), 7,73 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,84 (1H, с), 8,14-8,26 (3H, м), 8,59 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,70 (1H, д, J=2,1 Гц), 9,20 (2H, уш. с), 9,36 (1H, т, J=5,9, 5,9 Гц), 13,41 (1H, с), 13,55 (1H, с).
<b>11.01</b>	1,50-1,60 (4H, м), 1,67-1,78 (2H, м), 1,91-1,98 (2H, м), 4,35-4,42 (1H, м), 4,58 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,64 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,84 (2H, с), 6,88 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,5 Гц), 7,56 (1H, с), 7,75 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,06 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,15 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,58 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,93 (1H, т, J=5,9 Гц)
<b>11.42</b>	0,25-0,35 (2H, м), 0,35-0,44 (2H, м), 1,46-1,65 (3H, м), 1,72-1,84 (2H, м), 2,18-2,30 (2H, м), 2,86-3,00 (2H, м), 3,93-4,06 (1H, м), 4,58 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,55 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,70 (2H, с), 6,86 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,39 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,54 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,57 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,92 (1H, т, J=5,9 Гц)

Пример No.	Химический сдвиг
<b>19.01</b>	3,81 (3H, c), 4,66 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,75 (2H, c), 6,89 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,06-7,14 (1H, м), 7,16-7,23 (1H, м), 7,40-7,48 (3H, м), 7,61 (1H, c), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,16 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,35 (1H, т, J=2,1 Гц), 8,84 (1H, д, J=2,1 Гц), 9,03 (1H, д, J=2,1 Гц), 9,36 (1H, т, J=5,9 Гц)
<b>19.02</b>	4,64 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,74 (2H, c), 6,89 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,43 (1H, дд, J=1,7, 8,6 Гц), 7,61 (1H, c), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,16 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,48-8,52 (1H, м), 8,89 (1H, д, J=2,0 Гц), 9,05 (1H, д, J=1,8 Гц), 9,40 (1H, т, J=5,8 Гц)
<b>19.03</b>	4,64 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,57 (1H, дд, J=3,4, 1,8 Гц), 6,80 (2H, уш. c), 6,88 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,45 (1H, дд, J=8,6, 1,6 Гц), 7,57 (1H, т, J=2,9 Гц), 7,60 (1H, c), 7,75 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,16 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,51 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,79 (1H, д, J=2,0 Гц), 9,15 (1H, т, J=5,9 Гц), 11,92 (1H, c)
<b>19.04</b>	4,65 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,92 (1H, д, J=5,9 Гц), 6,96 (2H, c), 7,47 (1H, дд, J=1,5, 8,6 Гц), 7,63 (1H, c), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,20 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,39 (1H, т, J=2,0 Гц), 8,81 (1H, д, J=2,3 Гц), 9,04 (1H, д, J=1,8 Гц), 9,47 (1H, т, J=5,8 Гц)

Пример No.	Химический сдвиг
<b>19.05</b>	4,62 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,75 (2H, c), 6,88 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,42 (1H, дд, J=1,4, 8,6 Гц), 7,52-7,58 (2H, м), 7,62-7,64 (1H, м), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,89 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,97-7,98 (1H, м), 8,16 (1H, д, J=8,6 Гц), 9,27 (1H, т, J=5,8 Гц)
<b>19.06</b>	4,64 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,75 (2H, c), 6,88 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,43 (1H, дд, J=8,6, 1,6 Гц), 7,60 (1H, c), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,18 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,56 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,67 (1H, д, J=2,0 Гц), 9,44 (1H, т, J=5,8 Гц).
<b>29.01</b>	4,68 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,73 (2H, c), 6,89 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,43-7,52 (2H, м), 7,52-7,60 (2H, м), 7,63 (1H, c), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,81-7,88 (2H, м), 8,16 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,55 (1H, т, J=2,2 Гц), 9,04-9,11 (2H, м), 9,42 (1H, т, J=5,8 Гц).
<b>29.03</b>	4,68 (2H, д, J=5,7 Гц), 5,47 (2H, c), 6,67 (1H, д, J=1,9 Гц), 6,94-7,00 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,19-7,30 (3H, м), 7,60 (1H, дд, J=1,7, 8,6 Гц), 7,67 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,71 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,74 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,87 (2H, c), 8,29 (1H, т, J=2,1 Гц), 8,35 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,76 (1H, д, J=2,1 Гц), 9,07 (1H, д, J=2,1 Гц), 9,41 (1H, т, J=5,9 Гц)

Пример No.	Химический сдвиг
<b>29.04</b>	2,26-2,42 (4H, м), 2,73 (4H, т, J=4,8 Гц), 3,33 (1H, уш. с), 3,54 (2H, с), 4,64 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,73 (2H, с), 6,88 (1H, дд, J=0,8, 5,9 Гц), 7,43 (1H, дд, J=1,7, 8,7 Гц), 7,59 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,11-8,20 (2H, м), 8,63 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,99 (1H, д, J=2,1 Гц), 9,34 (1H, т, J=5,9 Гц).
<b>29.07</b>	2,56 (4H, т, J=5,1 Гц), 3,32 (4H, с), 3,68 (2H, с), 4,62 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,72 (2H, с), 6,79-6,84 (2H, м), 6,87 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,42 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,57 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,66 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,90 (1H, дд, J=8,0, 1,8 Гц), 8,00 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,12-8,18 (3H, м), 9,24 (1H, т, J=6,0 Гц).
<b>29.08</b>	2,62 (4H, т, J=5,1 Гц), 3,29 (4H, т, J=5,1 Гц), 3,81 (2H, с), 4,64 (2H, д, J=5,7 Гц), 6,73 (2H, с), 6,77-6,82 (2H, м), 6,88 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,43 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,61 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,12-8,18 (3H, м), 8,37 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,99 (1H, д, J=1,9 Гц), 9,39 (1H, т, J=5,9 Гц).
<b>29.09</b>	1,09-1,21 (2H, м), 1,42-1,59 (4H, м), 1,60-1,70 (2H, м), 1,97-2,09 (1H, м), 2,15 (2H, д, J=7,6 Гц), 2,25-2,45 (8H, м), 3,50 (2H, с), 4,61 (2H, д, J=5,9 Гц), 6,71 (2H, с), 6,86 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,40-7,48 (3H, м), 7,55-7,57 (1H, м), 7,76 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,79-7,82 (1H, м), 7,83 (1H, с), 8,14 (1H, д, J=8,6 Гц), 9,12 (1H, т, J=6,0 Гц).

Пример No.	Химический сдвиг
<b>29.10</b>	2,31 (3H, c), 2,38-2,54 (8H, м), 3,55 (2H, c), 4,61 (2H, д, J=5,9 Гц), 6,80 (2H, c), 6,89 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,43 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,54-7,56 (1H, м), 7,57-7,59 (1H, м), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,80-7,82 (1H, м), 7,86-7,88 (1H, м), 8,16 (1H, д, J=8,6 Гц), 9,25 (1H, т, J=6,0 Гц).
<b>29.11</b>	1,10-1,21 (2H, м), 1,41-1,57 (4H, м), 1,58-1,70 (2H, м), 1,96-2,08 (1H, м), 2,11-2,20 (2H, м), 2,30-2,45 (8H, м), 3,52 (2H, c), 4,61 (2H, д, J=5,6 Гц), 6,72 (2H, s), 6,87 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,51-7,53 (1H, м), 7,57 (1H, c), 7,77 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,79-7,81 (1H, м), 7,85-7,87 (1H, м), 8,15 (1H, д, J=8,6 Гц), 9,24 (1H, т, J=5,9 Гц).
<b>33.01</b>	(Метанол-d <sub>4</sub> ) 1,44 (2H, кд, J=3,8, 13,3 Гц), 1,80 (1H, м), 1,92 (2H, д, J=13,5 Гц), 2,44 (2H, т, J=14,0 Гц), 2,55 (3H, c), 3,19 (2H, д, J=11,0 Гц), 3,40 (2H, д, J=6,8 Гц), 4,51 (2H, c), 7,52 (1H, дд, J=0,9, 8,0 Гц), 7,63 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,81 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,84 (1H, дд, J=1,1, 8,1 Гц), 8,10 (1H, д, J=2,5 Гц), 9,64 (1H, c)
<b>33.02</b>	1,33-1,24 (2H, м), 1,74-1,59 (3H, м), 1,89 (2H, т, J=11,0 Гц), 2,20-2,16 (3H, м), 2,86-2,80 (2H, м), 3,41 (2H, т, J=7,1 Гц), 4,36 (2H, c), 7,58-7,53 (1H, м), 7,99-7,88 (2H, м), 8,29 (1H, c), 8,36 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,60-8,55 (1H, м), 8,72 (1H, т, J=4,6 Гц), 10,81 (1H, c).

Пример No.	Химический сдвиг
33.03	1,37-1,26 (2H, м), 1,75-1,61 (3H, м), 2,01 (2H, т, J=11,4 Гц), 2,24 (3H, с), 2,91-2,84 (2H, м), 3,43 (2H, т, J=5,9 Гц), 7,69-7,66 (1H, м), 7,92 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,05 (1H, с), 8,17 (1H, дд, J=2,4, 8,8 Гц), 8,22 (1H, с), 8,37 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,73 (1H, т, J=5,8 Гц), 8,81 (1H, д, J=2,5 Гц), 10,95-10,93 (1H, м), 12,23 (1H, с).
33.04	1,42-1,31 (2H, м), 1,76-1,69 (3H, м), 2,24-2,16 (2H, м), 2,34 (3H, с), 2,99 (2H, д, J=11,4 Гц), 3,44 (2H, т, J=5,8 Гц), 6,69 (2H, с), 6,93 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,78-7,71 (2H, м), 7,92 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,10-8,05 (1H, м), 8,25 (2H, с), 8,38 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,46 (1H, с), 8,78 (1H, т, J=5,6 Гц), 10,67 (1H, с).
33.05	1,17-1,22 (2H, м), 1,31 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,51-1,58 (1H, м), 1,65 (2H, д, J=14,0 Гц), 2,02 (2H, т, J=11,3 Гц), 2,25 (3H, с), 2,87 (2H, д, J=11,4 Гц), 3,28-3,32 (2H, м), 3,93 (3H, с), 4,33 (2H, q, J=7,1 Гц), 4,40 (2H, д, J=5,6 Гц), 7,31-7,39 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,16 (1H, с), 8,23 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,59 (1H, т, J=5,8 Гц), 8,78 (1H, т, J=5,8 Гц), 9,08 (1H, с)
33.06	1,35-1,23 (2H, м), 1,73-1,54 (3H, м), 1,92-1,83 (2H, м), 2,20 (3H, с), 2,81 (4H, т, J=7,2 Гц), 3,39 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,57 (2H, дд, J=6,3, 14,6 Гц), 6,90-6,87 (1H, м), 7,59 (1H, д, J=1,1 Гц), 7,81 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,29 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,99-8,90 (2H, м).

Пример No.	Химический сдвиг
<b>33.07</b>	1,61-1,49 (2H, м), 1,93-1,84 (3H, м), 2,71-2,68 (3H, м), 2,96-2,84 (2H, м), 3,51-3,36 (4H, м), 7,16 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,68 (1H, дд, J=4,9, 6,5 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,17-8,13 (1H, м), 8,42 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,69-8,55 (3H, м), 9,12 (2H, с), 10,37 (1H, с), 11,15 (1H, с), 13,26 (1H, с).
<b>33.08</b>	1,34-1,22 (2H, м), 1,73-1,57 (3H, м), 1,88-1,79 (2H, м), 2,16-2,14 (3H, м), 2,81-2,75 (2H, м), 3,43 (2H, т, J=6,4 Гц), 7,94 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,10-8,07 (1H, м), 8,32 (1H, дд, J=2,3, 9,2 Гц), 8,39 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,75-8,69 (2H, м), 8,87-8,86 (1H, м), 8,93 (1H, д, J=1,9 Гц), 11,10 (1H, с).
<b>33.09</b>	1,66-1,62 (4H, м), 1,79-1,77 (1H, м), 2,60-2,58 (3H, м), 2,69-2,64 (2H, м), 3,30-3,25 (2H, м), 3,64-3,60 (2H, м), 3,97-3,96 (3H, м), 4,40-4,36 (2H, м), 7,37-7,33 (2H, м), 7,69 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,20-8,16 (2H, м), 8,78-8,67 (2H, м).
<b>33.10</b>	1,43-1,32 (2H, м), 1,75-1,64 (3H, м), 2,02-1,95 (2H, м), 2,22-2,19 (3H, м), 2,62-2,59 (3H, м), 2,80-2,73 (2H, м), 3,50-3,47 (2H, м), 7,60-7,56 (1H, м), 7,69-7,63 (1H, м), 7,87-7,84 (1H, м), 8,17-8,11 (2H, м), 8,31 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,57-8,47 (1H, м), 10,29 (1H, с).
<b>33.11</b>	1,68-1,60 (2H, м), 2,03-1,93 (3H, м), 2,31-2,23 (2H, м), 2,79 (3H, с), 3,09-3,06 (2H, м), 3,76 (2H, с), 8,14-8,09 (6H, м), 8,59-8,59 (1H, м), 8,80-8,72 (1H, м), 10,58-10,49 (1H, м), 11,24 (1H, с).

Пример No.	Химический сдвиг
<b>33.12</b>	1,31-1,19 (2H, м), 1,62-1,51 (1H, м), 1,66 (2H, д, J=12,9 Гц), 1,84-1,77 (2H, м), 2,15-2,13 (3H, м), 2,76 (2H, д, J=11,4 Гц), 3,39 (2H, т, J=6,0 Гц), 6,92-6,87 (3H, м), 7,51 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,87 (1H, д, J=6,0 Гц), 8,00-7,93 (2H, м), 8,14-8,09 (1H, м), 8,39 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,73-8,68 (1H, м), 10,65 (1H, с).
<b>33.13</b>	1,31-1,20 (2H, м), 1,57-1,53 (1H, м), 1,66 (2H, д, J=12,4 Гц), 1,81 (2H, т, J=11,5 Гц), 2,11-2,01 (1H, м), 2,15 (3H, д, J=3,1 Гц), 2,45-2,34 (1H, м), 2,62-2,54 (1H, м), 2,84-2,76 (3H, м), 3,34 (2H, д, J=2,4 Гц), 5,46-5,39 (1H, м), 5,82-5,80 (2H, м), 6,44-6,40 (1H, м), 7,76 (2H, д, J=2,9 Гц), 8,28-8,24 (1H, м), 8,83 (1H, с), 8,92 (1H, д, J=6,4 Гц).
<b>33.14</b>	1,36-1,24 (2H, м), 1,72-1,61 (3H, м), 2,01 (2H, т, J=11,4 Гц), 2,24 (3H, с), 2,91-2,84 (2H, м), 3,41 (2H, т, J=6,1 Гц), 7,70 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,91 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,22 (1H, с), 8,36 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,47 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,64 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,76 (1H, т, J=5,8 Гц), 10,82 (1H, с), 11,98-11,96 (1H, м).

Пример No.	Химический сдвиг
<b>33.15</b>	1,28-1,24 (2H, м), 1,63-1,53 (1H, м), 1,69 (2H, д, J=13,0 Гц), 1,87-1,79 (2H, м), 2,16-2,15 (3H, м), 2,77 (2H, д, J=11,3 Гц), 3,42 (2H, т, J=6,2 Гц), 7,29-7,16 (2H, м), 7,57 (1H, с), 7,91 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,98 (1H, дд, J=0,5, 7,5 Гц), 8,39-8,37 (1H, м), 8,77 (1H, т, J=5,8 Гц), 11,15-11,13 (1H, м), 11,62-11,58 (1H, м).
<b>33.16</b>	1,29-1,17 (2H, м), 1,68-1,46 (3H, м), 1,84-1,75 (2H, м), 2,14-2,13 (3H, м), 2,75 (2H, дд, J=2,9, 8,3 Гц), 3,34 (2H, с), 4,63-4,59 (2H, м), 6,72 (2H, с), 6,88 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,68-7,58 (2H, м), 7,81-7,76 (2H, м), 8,11 (1H, с), 8,28-8,27 (1H, м), 8,87-8,81 (1H, м), 9,41 (1H, т, J=6,3 Гц).
<b>33.17</b>	1,28-1,12 (3H, м), 1,65-1,49 (3H, м), 1,85-1,77 (2H, м), 2,15-2,14 (3H, м), 2,76 (2H, д, J=11,4 Гц), 3,93-3,92 (4H, м), 4,44-4,42 (2H, м), 7,37-7,30 (2H, м), 7,74-7,72 (1H, м), 8,27-8,24 (2H, м), 8,69-8,64 (1H, м), 8,82-8,77 (1H, м), 8,88 (1H, с).
<b>33.18</b>	1,31-1,16 (3H, м), 1,39 (1H, с), 1,67-1,52 (4H, м), 1,93-1,86 (2H, м), 2,18 (3H, с), 2,38-2,34 (1H, м), 2,80 (2H, д, J=11,5 Гц), 3,87 (1H, с), 4,65-4,61 (2H, м), 6,72-6,68 (2H, м), 7,04 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,40-7,36 (1H, м), 7,84-7,79 (2H, м), 8,02-7,98 (1H, м), 8,29-8,24 (3H, м), 8,80 (1H, т, J=5,8 Гц), 9,35 (1H, т, J=6,1 Гц).

Пример No.	Химический сдвиг
<b>33.19</b>	1,28-1,16 (2H, м), 1,65-1,49 (3H, м), 1,83-1,75 (2H, м), 2,13-2,12 (3H, м), 2,74 (2H, д, J=11,5 Гц), 4,58-4,54 (2H, м), 6,62-6,57 (2H, м), 6,94-6,90 (1H, м), 7,23-7,18 (1H, м), 7,41-7,40 (1H, м), 7,83-7,81 (2H, м), 8,30-8,28 (1H, м), 8,78 (1H, т, J=5,8 Гц), 9,52 (1H, т, J=6,3 Гц).
<b>33.20</b>	1,28-1,16 (2H, м), 1,56-1,47 (1H, м), 1,63 (2H, д, J=12,3 Гц), 1,84-1,76 (2H, м), 2,13-2,12 (3H, м), 2,77-2,71 (2H, м), 3,97 (3H, с), 4,56 (2H, д, J=6,3 Гц), 6,62-6,59 (2H, м), 6,82 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,41 (1H, с), 7,59 (1H, с), 7,66 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,85-7,83 (1H, м), 8,31-8,30 (1H, м), 8,80 (1H, т, J=5,6 Гц), 9,27 (1H, т, J=6,3 Гц).
<b>33.21</b>	1,30-1,24 (1H, м), 1,40 (2H, q, J=12,9 Гц), 1,91-1,84 (3H, м), 2,75 (3H, с), 2,95-2,87 (2H, м), 3,44-3,40 (2H, м), 4,74-4,69 (2H, м), 7,42 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,80-7,71 (2H, м), 7,87-7,84 (1H, м), 8,11-8,09 (2H, м), 8,16-8,14 (2H, м), 8,32-8,30 (1H, м), 8,81-8,76 (1H, м), 9,11-9,02 (1H, м), 9,71-9,65 (1H, м).
<b>33.22</b>	1,15-1,26 (2H, м), 1,44-1,53 (1H, м), 1,58-1,65 (2H, м), 1,75-1,84 (2H, м), 2,13 (3H, с), 2,74 (2H, д, J=11,0 Гц), 3,26-3,32 (2H, м), 3,94 (3H, с), 4,40 (2H, д, J=5,7 Гц), 7,29 (1H, т, J=54,2 Гц), 7,32 - 7,41 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,23 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,57-8,63 (1H, м), 8,72-8,78 (1H, м), 8,88-8,93 (1H, м)

Пример No.	Химический сдвиг
33.23	1,44-1,53 (2H, м), 1,81-1,87 (3H, м), 2,40 (6H, с), 2,70 (3H, д, J=4,8 Гц), 2,83-2,93 (2H, м), 3,35-3,41 (4H, м), 3,88-3,94 (2H, м), 4,50 (2H, д, J=5,6 Гц), 7,13 (2H, с), 7,76 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,24 (3H, с), 8,25 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,59-8,65 (1H, м), 8,73-8,79 (1H, м), 9,89 (1H, с).

### **Биологические способы**

#### **Определение % ингибирования для FXIIa**

Ингибирующую фактор XIIa активность *in vitro* определяли, применяя стандартные опубликованные способы (смотри, например, Shori et al., *Biochem. Pharmacol.*, 1992, 43, 1209; Baeriswyl et al., *ACS Chem. Biol.*, 2015, 10 (8) 1861; Bouckaert et al., *European Journal of Medicinal Chemistry* 110 (2016) 181). Человеческий фактор XIIa (Enzyme Research Laboratories) инкубировали при 25°C с флуорогенным субстратом H-DPro-Phe-Arg-AFC и различными концентрациями испытуемого соединения. Остаточную ферментативную активность (первоначальную скорость реакции) определяли измерением изменения оптического поглощения при 410 нм и определяли величину IC<sub>50</sub> испытуемого соединения.

Данные, полученные в результате данного анализа, показаны в таблице 13, применяя следующую шкалу:

Категория	IC <sub>50</sub> (нМ)
A	<300
B	300-1000
C	1000-3000
D	3000-10000
E	10000-40000

**Таблица 13: данные для человеческого FXIIa, молекулярный вес и LCMS данные**

<b>Номер примера</b>	<b>человеческий FXIIa IC50 (нМ)</b>	<b>Молекулярный вес</b>	<b>LCMS Масс ион</b>
<b>1.01</b>	E	395,2	396,2
<b>1.02</b>	E	417,1	418,1
<b>1.03</b>	E	425,2	426,1
<b>1.04</b>	E	403,1	404,4
<b>1.05</b>	E	447,1	448,4
<b>1.06</b>	D	495,1	496,4
<b>1.07</b>	E	460,2	461,5
<b>1.08</b>	D	385,1	386,4
<b>1.09</b>	C	398,2	399,5
<b>1.10</b>	C	438,2	439,5
<b>1.11</b>	D	440,2	441,4
<b>1.12</b>	C	453,2	454,5
<b>1.13</b>	B	438,2	439,5
<b>1.14</b>	D	447,1	448,4
<b>1.15</b>	E	461,2	462,5

<b>Номер примера</b>	<b>человеческий FXIIa IC50 (нМ)</b>	<b>Молекулярный вес</b>	<b>LCMS Масс ион</b>
<b>1.16</b>	D	421,1	422,5
<b>1.17</b>	D	488,1	489,6
<b>1.18</b>	E	397,2	398,5
<b>1.19</b>	D	412,1	413,4
<b>1.20</b>	D	426,2	427,4
<b>1.21</b>	E	461,1	462,5
<b>1.22</b>	D	486,2	487,0
<b>1.23</b>	D	418,1	419,4
<b>1.24</b>	D	418,1	419,7
<b>1.25</b>	B	454,2	455,6
<b>1.26</b>	C	495,3	496,7
<b>1.27</b>	E	500,2	501,3
<b>1.28</b>	B	501,2	502,4
<b>1.29</b>	D	438,2	439,4
<b>1.30</b>	D	515,2	516,7

<b>Номер примера</b>	<b>человеческий FXIIa IC50 (нМ)</b>	<b>Молекулярный вес</b>	<b>LCMS Масс ион</b>
<b>1.31</b>	C	514,2	515,6
<b>1.32</b>	E	514,2	515,1
<b>1.33</b>	E	500,2	501,5
<b>1.34</b>	E	514,2	515,1
<b>1.35</b>	E	438,2	439,5
<b>1.36</b>	C	467,2	468,1
<b>1.37</b>	E	433,1	434,4
<b>1.38</b>	E	433,1	434,5
<b>1.39</b>	E	446,2	447,5
<b>1.40</b>	E	446,2	447,5
<b>1.41</b>	E	446,2	447,5
<b>1.42</b>	E	496,1	497,5
<b>1.43</b>	D	418,1	419,5
<b>1.44</b>	E	488,2	489,6
<b>1.45</b>	E	454,2	455,5

<b>Номер примера</b>	<b>человеческий FXIIa IC50 (нМ)</b>	<b>Молекулярный вес</b>	<b>LCMS Масс ион</b>
<b>1.46</b>	E	452,2	453,5
<b>1.47</b>	C	480,2	481,6
<b>1.48</b>	C	516,2	517,7
<b>1.49</b>	B	466,2	467,6
<b>1.50</b>	B	464,2	465,6
<b>1.51</b>	A	452,2	453,5
<b>1.52</b>	B	450,2	451,5
<b>1.53</b>	B	492,2	493,6
<b>1.54</b>	B	482,2	483,6
<b>1.55</b>	B	480,2	481,6
<b>1.56</b>	B	478,2	479,5
<b>1.57</b>	D	506,2	507,5
<b>1.58</b>	C	508,2	509,6
<b>1.59</b>	B	461,2	462,5
<b>1.60</b>	C	424,2	425,5

<b>Номер примера</b>	<b>человеческий FXIIa IC50 (нМ)</b>	<b>Молекулярный вес</b>	<b>LCMS Масс ион</b>
<b>1.61</b>	D	466,2	467,5
<b>1.62</b>	D	502,2	503,5
<b>1.63</b>	B	515,2	516,2
<b>1.64</b>	B	466,2	467,3
<b>1.65</b>	D	521,2	522,2
<b>1.66</b>	D	521,2	522,2
<b>1.67</b>	C	518,2	519,2
<b>1.68</b>	B	518,2	519,2
<b>1.69</b>	D	480,2	481,1
<b>1.70</b>	E	424,1	425,3
<b>1.71</b>	B	452,2	453,4
<b>1.72</b>	E	424,1	425,3
<b>4.01</b>	C	404,2	405,3
<b>4.02</b>	B	418,2	419,3
<b>4.03</b>	B	405,2	406,3

<b>Номер примера</b>	<b>человеческий FXIIa IC50 (нМ)</b>	<b>Молекулярный вес</b>	<b>LCMS Масс ион</b>
<b>4.04</b>	C	405,2	406,4
<b>4.05</b>	D	405,2	406,3
<b>4.06</b>	C	434,2	435,3
<b>4.07</b>	B	438,2	439,3
<b>4.08</b>	E	438,2	439,4
<b>4.09</b>	A	482,1	483,3
<b>4.10</b>	B	444,3	445,4
<b>4.11</b>	B	481,3	482,0
<b>4.12</b>	C	434,2	435,3
<b>4.13</b>	B	418,2	419,3
<b>4.14</b>	E	418,2	419,4
<b>4.15</b>	C	480,3	481,4
<b>4.16</b>	B	481,3	482,4
<b>4.17</b>	C	444,3	445,4
<b>4.18</b>	B	481,3	482,4

<b>Номер примера</b>	<b>человеческий FXIIa IC50 (нМ)</b>	<b>Молекулярный вес</b>	<b>LCMS Масс ион</b>
<b>4.19</b>	A	472,2	473,3
<b>4.20</b>	B	485,3	486,5
<b>4.21</b>	B	432,3	433,5
<b>4.22</b>	E	454,2	455,4
<b>4.23</b>	B	439,2	440,3
<b>4.24</b>	B	439,2	440,3
<b>4.25</b>	B	435,2	436,1
<b>4.26</b>	C	404,2	405,2
<b>32.05</b>	D	479,2	480,4
<b>8.01</b>	E	424,2	425,5
<b>8.02</b>	E	461,2	462,5
<b>8.03</b>	E	438,2	439,4
<b>8.04</b>	E	383,1	384,3
<b>8.05</b>	E	532,2	533,3
<b>8.06</b>	C	438,2	439,4

<b>Номер примера</b>	<b>человеческий FXIIa IC50 (нМ)</b>	<b>Молекулярный вес</b>	<b>LCMS Масс ион</b>
<b>8.07</b>	D	425,2	426,5
<b>8.08</b>	E	473,2	474,6
<b>8.09</b>	C	515,2	515,8
<b>11.01</b>	E	395,2	396,23
<b>11.02</b>	D	460,2	461,5
<b>11.03</b>	D	425,2	426,5
<b>11.04</b>	E	403,1	404,1
<b>11.05</b>	C	412,2	413,1
<b>11.06</b>	D	504,2	505,3
<b>11.07</b>	C	518,2	519,6
<b>11.08</b>	E	515,2	516,3
<b>11.09</b>	E	518,2	519,3
<b>11.10</b>	D	514,2	515,5
<b>11.11</b>	E	447,1	448,5
<b>11.12</b>	D	495,1	496,3

<b>Номер примера</b>	<b>человеческий FXIIa IC50 (нМ)</b>	<b>Молекулярный вес</b>	<b>LCMS Масс ион</b>
<b>11.13</b>	E	411,1	412,4
<b>11.14</b>	D	438,2	439,5
<b>11.15</b>	E	453,2	454,4
<b>11.16</b>	D	438,2	439,5
<b>11.17</b>	E	421,1	422,4
<b>11.18</b>	E	418,1	419,4
<b>11.19</b>	E	418,1	419,4
<b>11.20</b>	C	454,2	455,5
<b>11.21</b>	D	412,2	413,4
<b>11.22</b>	D	495,3	496,4
<b>11.23</b>	D	504,2	505,4
<b>11.24</b>	D	467,2	468,5
<b>11.25</b>	E	433,1	434,5
<b>11.26</b>	E	446,2	447,5
<b>11.27</b>	E	488,2	489,5

<b>Номер примера</b>	<b>человеческий FXIIa IC50 (нМ)</b>	<b>Молекулярный вес</b>	<b>LCMS Масс ион</b>
<b>11.28</b>	E	442,1	443,5
<b>11.29</b>	E	385,1	386,4
<b>11.30</b>	E	398,2	399,5
<b>11.31</b>	E	422,1	423,5
<b>11.32</b>	E	480,2	481,6
<b>11.33</b>	E	424,2	425,5
<b>11.34</b>	E	410,2	411,5
<b>11.35</b>	E	438,2	439,5
<b>11.36</b>	D	452,2	453,5
<b>11.37</b>	E	466,2	467,6
<b>11.38</b>	E	488,1	489,5
<b>11.39</b>	E	452,2	453,5
<b>11.40</b>	E	493,1	494,5
<b>11.41</b>	E	468,2	469,5
<b>11.42</b>	E	450,2	451,5

<b>Номер примера</b>	<b>человеческий FXIIa IC50 (нМ)</b>	<b>Молекулярный вес</b>	<b>LCMS Масс ион</b>
<b>13.01</b>	E	438,1	439,3
<b>13.02</b>	E	434,1	435,4
<b>13.03</b>	E	489,2	490,4
<b>13.04</b>	E	419,1	420,4
<b>13.05</b>	E	404,1	405,4
<b>13.06</b>	E	438,1	439,4
<b>13.07</b>	E	429,1	430,4
<b>13.08</b>	E	429,1	430,4
<b>13.09</b>	D	429,1	430,4
<b>13.10</b>	E	447,1	448,4
<b>13.11</b>	E	434,1	435,4
<b>13.12</b>	E	434,1	435,4
<b>13.13</b>	D	458,1	459,4
<b>13.14</b>	E	487,1	488,5
<b>13.15</b>	E	482,1	483,4

<b>Номер примера</b>	<b>человеческий FXIIa IC50 (нМ)</b>	<b>Молекулярный вес</b>	<b>LCMS Масс ион</b>
<b>13.16</b>	D	518,2	519,3
<b>13.17</b>	E	439,2	440,4
<b>13.18</b>	E	425,2	426,4
<b>13.19</b>	E	399,1	400,4
<b>13.20</b>	E	419,1	420,3
<b>13.21</b>	E	419,1	420,3
<b>13.22</b>	E	441,2	442,4
<b>13.23</b>	E	413,2	414,4
<b>13.24</b>	C	488,2	489,5
<b>13.25</b>	D	488,2	489,5
<b>13.26</b>	D	439,2	440,5
<b>13.27</b>	D	453,2	454,5
<b>16.01</b>	E	424,2	425,1
<b>16.02</b>	E	383,1	384,3
<b>16.03</b>	E	473,2	474,4

<b>Номер примера</b>	<b>человеческий FXIIa IC50 (нМ)</b>	<b>Молекулярный вес</b>	<b>LCMS Масс ион</b>
<b>16.04</b>	E	474,2	475,6
<b>16.05</b>	D	481,2	482,4
<b>19.01</b>	E	384,2	385,2
<b>19.02</b>	E	356,0	357,1
<b>19.03</b>	E	317,1	317,89
<b>19.04</b>	E	312,1	312,78
<b>19.05</b>	E	311,1	311,77
<b>19.06</b>	D	346,0	347,2
<b>22.01</b>	D	487,1	488,4
<b>22.02</b>	E	458,1	459,4
<b>22.03</b>	E	447,1	448,4
<b>22.04</b>	E	517,2	518,5
<b>22.05</b>	E	487,1	488,1
<b>22.06</b>	E	439,2	440,4
<b>22.07</b>	E	439,2	440,5

<b>Номер примера</b>	<b>человеческий FXIIa IC50 (нМ)</b>	<b>Молекулярный вес</b>	<b>LCMS Масс ион</b>
<b>22.08</b>	E	425,2	426,4
<b>22.09</b>	E	399,1	400,3
<b>22.10</b>	E	441,2	442,4
<b>22.11</b>	E	453,2	454,4
<b>22.12</b>	D	488,2	489,4
<b>22.13</b>	E	488,2	489,2
<b>28.01</b>	E	431,2	432,4
<b>28.02</b>	E	515,2	516,3
<b>28.03</b>	D	532,2	533,3
<b>28.04</b>	E	425,2	426,4
<b>28.05</b>	E	417,1	418,5
<b>28.06</b>	E	451,1	452,5
<b>29.01</b>	E	354,1	355,2
<b>29.03</b>	D	434,2	435,1
<b>29.04</b>	E	376,2	377,1

<b>Номер примера</b>	<b>человеческий FXIIa IC50 (нМ)</b>	<b>Молекулярный вес</b>	<b>LCMS Масс ион</b>
<b>29.07</b>	E	486,2	487,3
<b>29.08</b>	E	487,2	488,3
<b>29.09</b>	D	457,3	458,0
<b>29.10</b>	D	423,2	424,0
<b>29.11</b>	D	491,2	492,0
<b>33.01</b>	D	474,1	475,26
<b>33.02</b>	E	380,2	381,4
<b>33.03</b>	E	393,2	394,4
<b>33.04</b>	E	391,2	392,3
<b>33.05</b>	D	526,2	527,2
<b>33.06</b>	E	343,2	344,4
<b>33.07</b>	E	391,2	392,4
<b>33.08</b>	E	377,2	378,3
<b>33.09</b>	E	498,2	499,5
<b>33.10</b>	E	380,2	381,3

Номер примера	человеческий FXIIa IC50 (нМ)	Молекулярный вес	LCMS Масс ион
33.11	E	408,2	409,3
33.12	C	391,2	392,4
33.13	D	381,2	382,4
33.14	E	399,2	400,4
33.15	E	398,2	399,2
33.16	D	405,2	406,3
33.17	E	454,2	455,4
33.18	B	419,2	420,3
33.19	E	423,2	424,3
33.20	C	435,2	436,3
33.21	D	411,2	412,4
33.22	E	504,2	505,3
33.23	E	396,3	397,5

#### Определение % ингибирования для FXIIa

Ингибирующую FXIIa 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 FXIIa (Enzyme Research Laboratories) инкубировали

при 25°C с флуорогенным субстратом Z-Gly-Pro-Arg-AFC и различными концентрациями испытуемого соединения. Остаточную ферментативную активность (первоначальную скорость реакции) определяли измерением изменения флуоресценции при 410 нм и определяли величину IC50 испытуемого соединения.

**Таблица 13: селективность; FXIa данные**

<b>Пример No.</b>	<b>человеческий FXIa IC50 (нМ)</b>
1.43	>40000
1.44	>40000
1.45	>40000
1.46	>40000
1.47	>40000
1.48	>40000
1.49	>40000
1.50	>40000
1.51	>40000
1.52	>40000
1.53	>40000
1.54	>40000
1.55	>40000
1.56	>40000
1.57	>40000
1.58	>40000
1.59	>40000
1.60	>40000
1.61	>40000
1.62	>40000

<b>Пример No.</b>	<b>человеческий FXIa IC50 (нМ)</b>
<b>1.63</b>	>40000
<b>1.64</b>	>40000
<b>1.65</b>	>40000
<b>1.66</b>	>40000
<b>1.67</b>	>40000
<b>1.68</b>	>40000
<b>1.69</b>	>40000
<b>1.70</b>	>40000
<b>1.71</b>	>40000
<b>1.72</b>	3160
<b>4.01</b>	>40000
<b>4.02</b>	>40000
<b>4.03</b>	>40000
<b>4.04</b>	>40000
<b>4.05</b>	>40000
<b>4.06</b>	>40000
<b>4.07</b>	23600
<b>4.08</b>	>40000
<b>4.09</b>	>40000
<b>4.10</b>	>40000
<b>4.11</b>	>40000
<b>4.12</b>	>40000
<b>4.13</b>	>40000

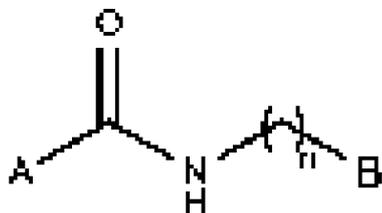
<b>Пример No.</b>	<b>человеческий FXIa IC50 (нМ)</b>
4.14	>40000
4.15	>40000
4.16	>40000
4.17	>40000
4.18	23300
4.19	>40000
4.20	12700
4.21	>40000
4.22	>40000
4.23	>40000
4.24	>40000
4.25	>40000
8.08	>40000
8.09	>40000
11.28	>40000
11.29	>40000
11.30	>40000
11.31	>40000
11.32	>40000
11.33	>40000
11.34	>40000
11.35	>40000
11.36	>40000

<b>Пример No.</b>	<b>человеческий FXIa IC50 (нМ)</b>
<b>11.37</b>	>40000
<b>11.38</b>	>40000
<b>11.39</b>	>40000
<b>11.40</b>	>40000
<b>11.41</b>	>40000
<b>11.42</b>	>40000
<b>13.26</b>	>40000
<b>13.27</b>	>40000
<b>16.04</b>	>40000
<b>16.05</b>	>40000
<b>29.07</b>	21000
<b>29.08</b>	>40000
<b>33.01</b>	>40000
<b>33.02</b>	20000
<b>33.03</b>	20000
<b>33.04</b>	>40000
<b>33.05</b>	33500
<b>33.06</b>	20000
<b>33.07</b>	>40000
<b>33.08</b>	>40000
<b>33.09</b>	33500
<b>33.10</b>	20000
<b>33.11</b>	>40000

Пример No.	человеческий FXIa IC50 (нМ)
33.12	>40000
33.13	39800
33.14	>40000
33.15	>40000
33.16	>40000
33.17	>40000
33.18	>40000
33.19	>40000
33.20	13500
33.21	>40000

### ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),

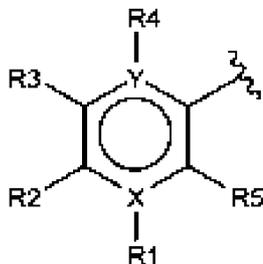


Формула (I)

где:

p равен 0, 1, или 2;

A представляет собой 6-членный гетероарил формулы (II),



Формула (II)

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y представляет собой N;

где R5 выбран из -NR12(CH2)<sub>0-3</sub>(гетероциклила), -NR12(CH2)<sub>0-3</sub>(гетероарила), -

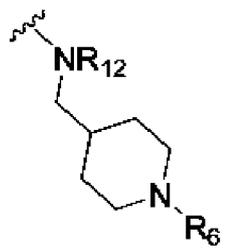
$\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (арила),  $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (арила),  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероциклила),  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$  и  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{O}$ (арила); где  $\text{R}_2$  и  $\text{R}_3$  независимо выбраны из H, галогена, алкокси, алкила, циклоалкила, арила и гетероарила;

где  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_4$  независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, галогена, алкокси, алкила, циклоалкила, арила и гетероарила; или

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y представляет собой N;

где  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_4$  и  $\text{R}_5$  независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, галогена и алкила;

где один из  $\text{R}_2$  или  $\text{R}_3$  представляет собой



, и второй из  $\text{R}_2$  или  $\text{R}_3$  выбран из H, галогена или алкила;

где  $\text{R}_6$  представляет собой H, алкил или гетероарил<sup>b</sup>; или

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y представляет собой N;

где  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_4$  независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, галогена и алкила;

где  $\text{R}_3$  представляет собой галоген;

где  $\text{R}_2$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (арил),  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероциклил),  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероарил),  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (арил),  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероциклил) и  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероарил), и

где  $\text{R}_5$  представляет собой H, алкил и галоген; или

где X и Y представляют собой C;

где  $\text{R}_4$  представляет собой H, галоген, алкил;

где  $\text{R}_5$  представляет собой H или алкил;

где  $\text{R}_3$  представляет собой H или галоген;

где один из  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)$ (гетероциклил) или  $-\text{N}(\text{R}_{12})\text{CO}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероциклил), и второй из  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  выбран из H и алкила;

где X представляет собой C или N, и Y представляет собой C;

$\text{R}_1$  отсутствует, H или алкил;

$\text{R}_4$  представляет собой H или алкил;

$\text{R}_5$  представляет собой H или алкил;

где или: (а)  $\text{R}_2$  и  $\text{R}_3$ , вместе с атомами углерода, с которыми они соединены, образуют фенил или 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил, где фенил может быть необязательно замещен как для арила<sup>b</sup>, и где 5- или 6-членный азотсодержащий

гетероарил может быть необязательно замещен как для гетероарила<sup>b</sup>, или (b) R2 и R3 независимо выбраны из Н и галогена, где, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой галоген, или (c) R2 и R3 независимо выбраны из Н, арила<sup>b</sup> и гетероарила<sup>b</sup>, где, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой арил<sup>b</sup> или гетероарил<sup>b</sup>;

В представляет собой один из:

(i) конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо, содержащее N и, необязательно, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, OH, галогена, CN, -COOR<sup>13</sup>, -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, CF<sub>3</sub> и -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;

где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо;

(ii) фенил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, гетероарила, алкокси, гетероциклила, OH, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, и содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N и N<sup>12</sup>, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила, алкокси, OH, галогена и CF<sub>3</sub>; или

(iii) фенил, где два соседних атома углерода в фениле или соединены вместе -N=C-N(R<sup>8</sup>)-C(=O)-, образуя хиначолин, или соединены вместе -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>8</sup>)-C(=O)-, образуя изоиндолин; или

(iv) гетероарил; или

(v) конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее ароматическое кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом и содержащее N и, необязательно, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, OH, галогена, CN, -COOR<sup>13</sup>, -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, CF<sub>3</sub> и -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; где 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо;

алкокси представляет собой линейный O-присоединенный углеводород из 1-6 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) или разветвленный O-присоединенный углеводород из 3-6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); алкокси может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, CF<sub>3</sub>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> и фтора;

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 10 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) или разветвленный насыщенный углеводород из 3-10 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -

CO(гетероцикл<sup>b</sup>), COOR13, CONR13R14, CN, CF<sub>3</sub>, галогена, оксо и гетероциклила<sup>b</sup>;

алкил<sup>b</sup> представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 10 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) или разветвленный насыщенный углеводород из 3-10 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, -N(R12)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, оксо, гетероциклила<sup>b</sup> и циклопропана;

алкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 1-5 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>); алкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub> 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<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, галогена, CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-гетероарила<sup>b</sup>, арила<sup>b</sup>, -O-арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-гетероциклила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-арила<sup>b</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>03</sub>гетероарила<sup>b</sup>, COOR13, -CONR13R14, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR13R14, OCF<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>; или два соседних атома углерода в ариле могут быть необязательно соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена; 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, NR8, S и O, которое может быть необязательно замещено как для гетероарила<sup>b</sup>;

арил<sup>b</sup> представляет собой фенил, бифенил или нафтил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопрпила, алкокси, OH, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(R12)<sub>2</sub>, галогена, CN и CF<sub>3</sub>; 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<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); циклоалкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub> и галогена;

галоген представляет собой F, Cl, Br или I;

гетероалкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-5 атомов углерода (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), где 1 или 2 из 2-5 атомов углерода заменены на NR8, S или O; гетероалкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкил (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub> и галогена;

гетероарил представляет собой 5- или 6-членное содержащее углерод ароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 кольцевых члена, которые выбраны из N, NR8, S и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, гетероциклила<sup>b</sup>, CN и CF<sub>3</sub>;

гетероарил<sup>b</sup> представляет собой 5- или 6-членное содержащее углерод

ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR<sub>8</sub>, S и O; гетероарил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, алкокси, СН<sub>2</sub>арила<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN и CF<sub>3</sub>;

гетероциклил представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR<sub>8</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O; гетероциклил может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN, -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -O(арила<sup>b</sup>), -O(гетероарила<sup>b</sup>) и CF<sub>3</sub>; 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 соседних кольцевых атома в гетероциклиле соединены, образуя 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, которые выбраны из N, NR<sub>8</sub>, S и O; или необязательно где кольцевой атом углерода в гетероциклиле замещен гетероалкиленом так, что кольцевой атом углерода в гетероциклиле вместе с гетероалкиленом образует гетероциклил<sup>b</sup>, который является спиро к кольцевому гетероциклилу;

гетероциклил<sup>b</sup> представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR<sub>12</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O; гетероциклил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN и CF<sub>3</sub>;

R<sub>13</sub> и R<sub>14</sub> независимо выбраны из H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, алкила<sup>b</sup>, гетероарила<sup>b</sup> и циклоалкила; или R<sub>13</sub> и R<sub>14</sub>, 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<sub>8</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>; или R<sub>13</sub> и R<sub>14</sub> вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют содержащее углерод 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое конденсировано с арилом<sup>b</sup> или гетероарилом<sup>b</sup>;

R<sub>8</sub> независимо выбран из H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, алкила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>гетероарила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>циклоалкила и -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>гетероциклила<sup>b</sup>; или R<sub>8</sub> представляет собой содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>;

R<sub>12</sub> независимо выбран из H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, метила, этила, пропила, изопропила и циклоалкила;

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 их сольват,

где  $n$  равен 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 их сольват,

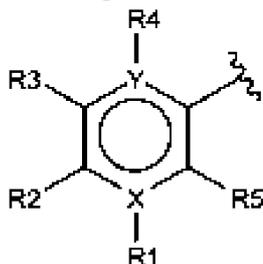
где  $n$  равен 1.

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 их сольват,

где  $n$  равен 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 их сольват,

где А представляет собой 6-членный гетероарил формулы (II),



Формула (II)

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y представляет собой N;

где R5 выбран из  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероциклила),  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероарила),  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (арила),  $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (арила),  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероциклила),  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$  и  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{O}$ (арила); где R2, R3 и R4 независимо выбраны из H, галогена, алкокси, алкила, циклоалкила, арила и гетероарила.

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

где X представляет собой N, и R1 отсутствует.

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

где X представляет собой C.

8. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-7 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где Y представляет собой N, и R4 отсутствует.

9. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-8 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R5 представляет собой  $-NR_{12}(CH_2)_{0-3}$ (гетероциклил).

10. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-8 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R5 представляет собой  $-O(CH_2)_{0-3}$ (гетероциклил).

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

где два соседних кольцевых атома в гетероциклиле соединены, образуя 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, которые выбраны из N, NR8, S и O.

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

где гетероциклил в R5 представляет собой пиперидинил.

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

где гетероциклил в R5 замещен метилом или этилом.

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

где гетероциклил в R5 замещен циклопропиллом.

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

приемлемая соль и/или их сольват,

где гетероциклил в R5 замещен  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ .

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

где два соседних кольцевых атома в гетероциклиле соединены, образуя имидазол.

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

где гетероциклил в R5 представляет собой пиперазинил.

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

где гетероциклил в R5 представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный оксо.

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

где гетероциклил в R5 представляет собой тетрагидропиранил.

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

где гетероциклил в R5 представляет собой пирролидин, необязательно замещенный оксо.

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

где гетероциклил в R5 представляет собой морфолинил.

22. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-8 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R5 представляет собой  $-\text{NR}12(\text{CH}_2)_{0-3}$  (гетероарил).

23. Соединение формулы (I) по п. 22 или его таутомер, изомер, стереоизомер

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

где гетероарил в R5 представляет собой пиридинил.

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

где гетероарил в R5 представляет собой имидазол.

25. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-8 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R5 представляет собой  $-NR_{12}(CH_2)_{0-3}$ (арил).

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

где R5 представляет собой  $-NH$ (арил).

27. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-8 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R5 представляет собой  $-O(CH_2)_{0-3}$ (арил).

28. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-8 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R5 представляет собой  $-NR_{12}(CH_2)_{0-3}O$ (арил).

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

где арил в R5 представляет собой фенил.

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

где два соседних атома углерода в ариле могут быть необязательно соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена.

31. Соединение формулы (I) по п. 30 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь),

дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где два соседних атома углерода в ариле могут быть необязательно соединены гетероалкиленом, образуя пиперидин.

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

где арил в R5 представляет собой фенил, где два соседних атома углерода в ариле могут быть необязательно соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена.

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

где арил в R5 представляет собой фенил, где два соседних атома углерода в ариле соединены, образуя 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, которые выбраны из N, NR8, S и O, которое может быть необязательно замещено как для гетероарила<sup>b</sup>.

34. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-8 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R5 представляет собой -NR13R14.

35. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-8 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R5 представляет собой -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NR13R14.

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

где, в R5, R13 и R14, 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, NR8, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>.

37. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их

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

где R2 представляет собой H.

38. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 представляет собой галоген,

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

где R2 представляет собой хлор.

40. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 представляет собой алкокси.

41. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 представляет собой алкил.

42. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 представляет собой циклоалкил.

43. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 представляет собой арил.

44. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 представляет собой гетероарил.

45. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-44 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически

приемлемая соль и/или их сольват,

где R3 представляет собой H.

46. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-44 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R3 представляет собой галогена,

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 их сольват,

где R3 представляет собой хлор.

48. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-44 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R3 представляет собой алкокси.

49. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-44 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R3 представляет собой алкил.

50. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-44 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R3 представляет собой циклоалкил.

51. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-44 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R3 представляет собой арил.

52. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-51 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой гетероарил.

53. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-51 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой H.

54. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-51 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой галогена,

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

где R4 представляет собой хлор.

56. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-51 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой алкокси.

57. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-51 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой алкил.

58. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-51, или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой циклоалкил.

59. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-51, или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой арил.

60. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-51, или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой гетероарил.

61. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5 и 7-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R1 представляет собой H.

62. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5 и 7-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R1 представляет собой галоген.

63. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5 и 7-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R1 представляет собой хлор.

64. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5 и 7-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R1 представляет собой алкокси.

65. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5 и 7-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R1 представляет собой алкил.

66. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5 и 7-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R1 представляет собой циклоалкил.

67. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5 и 7-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R1 представляет собой арил.

68. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5 и 7-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R1 представляет собой гетероарил.

69. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-7 и 9-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой H.

70. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-7 и 9-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой галогена,

71. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-7 и 9-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой хлор.

72. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-7 и 9-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой алкокси.

73. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-7 и 9-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой алкил.

74. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-7 и 9-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой циклоалкил.

75. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-7 и 9-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

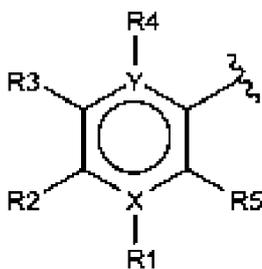
где R4 представляет собой арил.

76. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 5-7 и 9-36 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой гетероарил.

77. 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 их сольват,

где A представляет собой 6-членный гетероарил формулы (II),

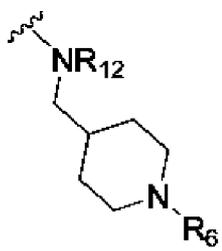


Формула (II)

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y представляет собой N;

где R1, R4 и R5 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, галогена и алкила;

где один из R2 или R3 представляет собой



, и второй из R2 или R3 выбран из H, галогена или алкила; и

где R6 представляет собой H, алкил или гетероарил<sup>b</sup>.

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

Где X представляет собой N.

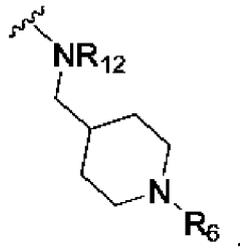
79. Соединение формулы (I) по п. 77 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где X представляет собой C.

80. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-79 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где Y представляет собой N.

81. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-80 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,



где R2 представляет собой

82. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-81 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R3 представляет собой H.

83. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-81 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R3 представляет собой галогена,

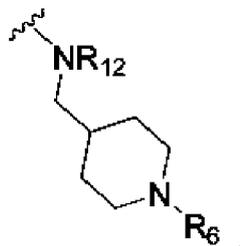
84. Соединение формулы (I) по п. 83 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R3 представляет собой хлор.

85. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-81 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R3 представляет собой алкил.

86. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-80 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,



где R3 представляет собой

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 их сольват,

где R2 представляет собой H.

88. 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 их сольват,

где R3 представляет собой галогена,

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 их сольват,

где R3 представляет собой хлор.

90. 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 их сольват,

где R3 представляет собой алкил.

91. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-90 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R12 представляет собой H.

92. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-90 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R12 представляет собой алкил.

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

где R12 представляет собой метил.

94. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-93 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R6 представляет собой H.

95. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-93 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R6 представляет собой алкил.

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

где R6 представляет собой метил.

97. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-93 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их

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

где R6 представляет собой гетероарил<sup>b</sup>.

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

где R6 представляет собой пиридил.

99. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-98 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R1 представляет собой H.

100. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-98 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R1 представляет собой алкил.

101. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-98 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R1 представляет собой галогена,

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

где R1 представляет собой хлор.

103. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-102 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой H.

104. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-102 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой алкил.

105. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-102 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой галогена,

106. Соединение формулы (I) по п. 105 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой хлор.

107. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-107 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R5 представляет собой H.

108. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-107 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R5 представляет собой алкил.

109. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 77-107 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

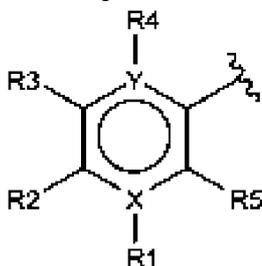
где R5 представляет собой галоген.

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 их сольват,

где R5 представляет собой хлор.

111. 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 их сольват,

где A представляет собой 6-членный гетероарил формулы (II),



Формула (II)

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y представляет собой N;

где R1 и R4 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, галогена и алкила;

где R3 представляет собой галоген;

где R2 представляет собой  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{арил})$ ,  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{гетероцикл})$ ,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{гетероарил})$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{арил})$ ,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{гетероцикл})$  и  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{гетероарил})$ , и

где R5 представляет собой H, алкил и галоген.

112. Соединение формулы (I) по п. 111 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где X представляет собой N.

113. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-112 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где X представляет собой C.

114. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-113 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где Y представляет собой N.

115. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-114, или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 представляет собой  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ .

116. Соединение формулы (I) по п. 115 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 представляет собой  $-(\text{CH}_2)\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ , где R13 и R14, вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют пиперазин, который может быть необязательно замещен тем же способом как R13 и R14, как определено в пункте 1.

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 их сольват,

где пиперазин в R2 содержит NR8 группу, где R8 представляет собой пиридинил.

118. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-114 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 представляет собой  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ .

119. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-114 или

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

где R2 представляет собой  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NR}13\text{R}14$ .

120. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 115-119 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где в R2, R13 и R14, 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, NR8, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>.

121. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-114 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 представляет собой  $-\text{NR}12(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{арил})$ .

122. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-114 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 представляет собой  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{арил})$ .

123. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 121-122 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где арил в R2 представляет собой фенил.

124. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-114 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 представляет собой  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}12(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{гетероарил})$ .

125. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-114 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 представляет собой  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{гетероарил})$ .

126. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 124-125 или

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

где гетероарил  $R_2$  представляет собой пиридинил.

127. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-114 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где  $R_2$  представляет собой  $-(CH_2)NR_1(CH_2)_{0-3}$  (гетероциклил).

128. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-114 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где  $R_2$  представляет собой  $-O-(CH_2)_{0-3}$  (гетероциклил).

129. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 127-128 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где гетероциклил в  $R_2$  представляет собой пиперидинил.

130. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-129 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где  $R_3$  представляет собой хлор.

131. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-130 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где  $R_1$  представляет собой H.

132. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-130 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где  $R_1$  представляет собой галоген.

133. Соединение формулы (I) по п. 132 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где  $R_1$  представляет собой хлор.

134. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-130 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их

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

где R1 представляет собой алкил.

135. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-134 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой H.

136. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-134 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой галоген.

137. Соединение формулы (I) по п. 136 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой хлор.

138. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-134 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой алкил.

139. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-138 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R5 представляет собой H.

140. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-138 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R5 представляет собой алкил.

141. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 111-138 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

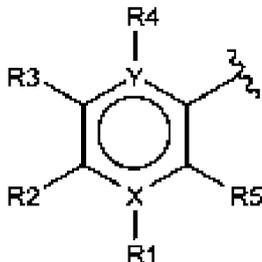
где R5 представляет собой галоген.

142. Соединение формулы (I) по п. 141 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R5 представляет собой хлор.

143. 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 их сольват,

где А представляет собой 6-членный гетероарил формулы (II),



Формула (II)

где X и Y представляют собой C;

где R4 представляет собой H, галоген, алкил;

где R5 представляет собой H или алкил;

где R3 представляет собой H или галоген;

где один из R1 и R2 представляет собой  $-(CH_2)$ (гетероцикл) или  $-N(R_{12})CO(CH_2)_{0-3}$ (гетероцикл), и второй из R1 и R2 выбран из H и алкила;

144. Соединение формулы (I) по п. 143 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R1 представляет собой  $-(CH_2)$ (гетероцикл).

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 их сольват,

где R2 представляет собой H.

146. 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 их сольват,

где R2 представляет собой алкил.

147. Соединение формулы (I) по п. 143 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 представляет собой  $-(CH_2)$ (гетероцикл).

148. Соединение формулы (I) по п. 147 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R1 представляет собой H.

149. Соединение формулы (I) по п. 147 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь),

дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R1 представляет собой алкил.

150. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 143-149 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где гетероциклил представляет собой пиперазинил.

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 их сольват,

где пиперазинил замещен пиридином.

152. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 143-149 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где гетероциклил в R2 представляет собой пиперидинил.

153. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 143-152 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R3 представляет собой H.

154. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 143-152 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R3 представляет собой галоген.

155. Соединение формулы (I) по п. 157 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R3 представляет собой хлор.

156. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 143-156 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой H.

157. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 143-156 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой галогена,

158. Соединение формулы (I) по п. 157 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой хлор.

159. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 143-158 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой алкил.

160. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 143-159 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R5 представляет собой H.

161. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 143-159 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

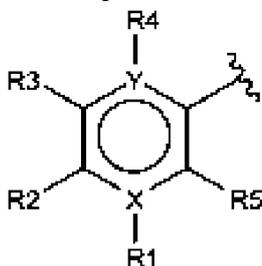
где R5 представляет собой алкил.

162. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 143-159 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R3 представляет собой H.

163. 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 их сольват,

где A представляет собой 6-членный гетероарил формулы (II),



Формула (II)

где X представляет собой C или N, и Y представляет собой C;

R1 отсутствует, H или алкил;

R4 представляет собой H или алкил;

R5 представляет собой H или алкил;

где или: (a) R2 и R3, вместе с атомами углерода, с которыми они соединены,

образуют фенил или 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил, где фенил может быть необязательно замещен как для арила<sup>b</sup>, и где 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил может быть необязательно замещен как для гетероарила<sup>b</sup>, или (b) R2 и R3 независимо выбраны из H и галогена, где, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой галоген, или (c) R2 и R3 независимо выбраны из H, арила<sup>b</sup> и гетероарила<sup>b</sup>, где, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой арил<sup>b</sup> или гетероарил<sup>b</sup>

164. Соединение формулы (I) по п. 163 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват, где X представляет собой S.

165. Соединение формулы (I) по п. 163 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват, где X представляет собой N.

166. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 163-165 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 и R3, вместе с атомами углерода, с которыми они соединены, образуют фенил или 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил, где фенил может быть необязательно замещен как для арила<sup>b</sup>, и где 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил может быть необязательно замещен как для гетероарила<sup>b</sup>.

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 их сольват,

где R2 и R3, вместе с атомами углерода, с которыми они соединены, образуют фенил, где фенил может быть необязательно замещен как для арила<sup>b</sup>.

168. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 163-165 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 и R3, вместе с атомами углерода, с которыми они соединены, образуют 5- или 6 членный азотсодержащий гетероарил, где 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил может быть необязательно замещен как для гетероарила<sup>b</sup>.

169. Соединение формулы (I) по п. 163-165 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 и R3 независимо выбраны из H и галогена, где, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой галоген.

170. Соединение формулы (I) по п. 163-165 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 и R3 независимо выбраны из H, арила<sup>b</sup> и гетероарила<sup>b</sup>, где, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой арил<sup>b</sup> или гетероарил<sup>b</sup>.

171. Соединение формулы (I) по п. 163-170 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой H.

172. Соединение формулы (I) по п. 163-170 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R4 представляет собой алкил.

173. Соединение формулы (I) по п. 163-172 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R5 представляет собой H.

174. Соединение формулы (I) по п. 163-172 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R5 представляет собой алкил.

175. 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 их сольват,

где В представляет собой конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо, содержащее N и, необязательно, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, OH, галогена, CN, -COOR<sup>13</sup>, -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, CF<sub>3</sub> и -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;

где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

176. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-174 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее ароматическое кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом и содержащее N и, необязательно, один или два дополнительных гетероатома, независимо

выбранные из N, O и S;

где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, ОН, галогена, CN, -COOR<sup>13</sup>, -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, CF<sub>3</sub> и -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;

где 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

177. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-175 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой хинолинил.

178. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-175 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой хиноксалин.

179. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-175 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой бензоксазоле.

180. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-175 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой азаиндол.

181. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 176 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой конденсированное 6,5-бициклическое кольцо, присоединенное через 5-членное кольцо, 5-членное кольцо представляет собой циклопропан, и 6 членное кольцо представляет собой пиридин.

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 их сольват,

где В замещен галогеном.

183. Соединение формулы (I) по п. 182 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь),

дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,  
где В замещен хлором.

184. Соединение формулы (I) по п. 182 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,  
где В замещен фтором.

185. 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 их сольват,  
где В замещен алкокси.

186. Соединение формулы (I) по п. 185 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,  
где В замещен метокси.

187. 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 их сольват,  
где В замещен -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>.

188. Соединение формулы (I) по п. 187 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,  
где -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>.

189. 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 их сольват,  
где В замещен алкилом.

190. Соединение формулы (I) по п. 189 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,  
где В замещен метилом.

191. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-174 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, гетероарила, алкокси, гетероциклила, ОН, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, и содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное

гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N и N12, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила, алкокси, ОН, галогена и CF<sub>3</sub>.

192. Соединение формулы (I) по п. 191 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой фенил, замещенный алкокси.

193. Соединение формулы (I) по п. 192 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой фенил, замещенный метокси.

194. Соединение формулы (I) по п. 191 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой фенил, замещенный галогена,

195. Соединение формулы (I) по п. 194 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой фенил, замещенный хлор.

196. Соединение формулы (I) по п. 194 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой фенил, замещенный фтор.

197. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 191-196 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой фенил, замещенный гетероарил.

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 их сольват,

где В представляет собой фенил, замещенный тетразолил.

199. 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 их сольват,

где В представляет собой фенил, замещенный триазол.

200. Соединение формулы (I) по п. 191 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой фенил, замещенный алкил.

201. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 191 или 200 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой фенил, замещенный  $-CH_2NH_2$ .

202. 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 их сольват,

где В представляет собой фенил, замещенный содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N и N12, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила, алкокси, ОН, галогена и  $CF_3$ .

203. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-174 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой фенил, где два соседних атома углерода в фениле соединены вместе  $-N=C-N(R8)-C(=O)-$ , образуя хиназолинон.

204. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-174 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой фенил, где два соседних атома углерода в фениле соединены вместе  $-CH_2-N(R8)-C(=O)-$ , образуя изоиндолинон.

205. Соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов 1-174 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где В представляет собой гетероарил.

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 их сольват,

где гетероарильное кольцо содержит только углерод и азот.

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 их сольват,

где В представляет собой имидазолил.

208. Соединение, выбранное из таблиц 1-11 или его фармацевтически приемлемая

соль, сольват или сольват соли.

209. Соединения по любому из предшествующих пунктов, выбранное из примеров: 1.51, 4.09, 4.19, 1.13, 1.25, 1.28, 1.49, 1.5, 1.52, 1.53, 1.54, 1.55, 1.56, 1.59, 1.63, 1.64, 1.68, 1.71, 4.02, 4.03, 4.07, 4.1, 4.11, 4.13, 4.16, 4.18, 4.2, 4.21, 4.23, 4.24, 4.25, 33.18; и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

210. Соединения по любому из предшествующих пунктов, выбранные из примеров: 1.51, 4.09, 4.19; и их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

211. Соединение по любому из предшествующих пунктов.

212. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предшествующих пунктов 1-210.

213. Фармацевтически приемлемый сольват по любому из предшествующих пунктов 1-210.

214. Фармацевтически приемлемый сольват соли по любому из предшествующих пунктов 1-210.

215. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение по п. 211, фармацевтически приемлемую соль по п. 212, фармацевтически приемлемый сольват по п. 213 или фармацевтически приемлемый сольват соли по п. 214; и

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

216. Соединение по п. 211, фармацевтически приемлемая соль по п. 212, фармацевтически приемлемый сольват по п. 213, фармацевтически приемлемый сольват соли по п. 214 или фармацевтическая композиция по п. 215, для применения в медицине.

217. Применение соединения по п. 211, фармацевтически приемлемой соли по п. 212, фармацевтически приемлемого сольвата по п. 213, фармацевтически приемлемого сольвата соли по п. 214 или фармацевтической композиции по п. 215 в получении лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора ХПа.

218. Способ лечения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора ХПа, включающий введение нуждающемуся субъекту терапевтически эффективного количества соединения по п. 211, фармацевтически приемлемой соли по п. 212, фармацевтически приемлемого сольвата по п. 213, фармацевтически приемлемого сольвата соли по п. 214 или фармацевтической композиции по п. 215.

219. Соединение по п. 211, фармацевтически приемлемая соль по п. 212, фармацевтически приемлемый сольват по п. 213, фармацевтически приемлемый сольват соли по п. 214 или фармацевтическая композиция по п. 215, для применения в способе лечения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора ХПа.

220. Применение по п. 217, способ по п. 218 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения по п. 219, где

заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора XIIa, представляет собой брадикинин-опосредованный ангионевротический отек.

221. Применение по п. 220, способ по п. 220 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения по п. 220, где брадикинин-опосредованный ангионевротический отек представляет собой наследственный ангионевротический отек.

222. Применение по п. 220, способ по п. 220 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения по п. 220, где брадикинин-опосредованный ангионевротический отек является ненаследственным.

223. Применение по п. 217, способ по п. 218 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения по п. 219, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора XIIa, выбрано из гиперпроницаемости сосудов, инсульта, включая ишемический инсульт и геморрагические случаи; отека сетчатки; диабетической ретинопатии; ДМЭ; окклюзии вен сетчатки; и ВДМ.

224. Применение по п. 217, способ по п. 218 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения как определено по п. 219, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора XIIa, представляет собой тромботическое заболевание.

225. Применение по п. 224, способ по п. 224 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения по п. 224, где тромботическое заболевание представляет собой тромбоз; тромбоземболии, вызванные повышенной склонностью медицинских изделий, контактирующих с кровью, к вызыванию свертывания крови; протромботические состояния, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром), венозная тромбоземболия (ВТЭ), тромбоз, связанный с раком, осложнения, вызванные механическими и биопротезными клапанами сердца, осложнения, вызванные катетерами, осложнения, вызванные ЕСМО, осложнения, вызванные LVAD, осложнения, вызванные диализом, осложнения, вызванные СРВ, серповидно-клеточной анемией, эндопротезированием суставов, тромбозами, индуцированными tPA, синдромом Педжета-Шреттера и синдромом Бадда-Шари; и атеросклероз.

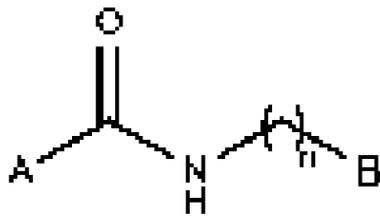
226. Применение по п. 217, способ по п. 218 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения по п. 219, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора XIIa, 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.

227. Применение по любому из пунктов 217 или 220-226, способ по любому из пунктов 218 или 220-226 или соединение, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемый сольват соли или фармацевтическая композиция для применения, как определено по любому из пунктов 219 или 220-226, где соединение нацелено на FXIIa.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),

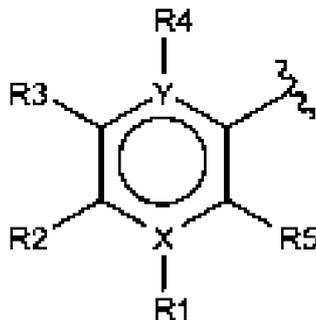


Формула (I)

где:

p равен 0, 1 или 2;

A представляет собой 6-членный гетероарил формулы (II),



Формула (II)

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y представляет собой N;

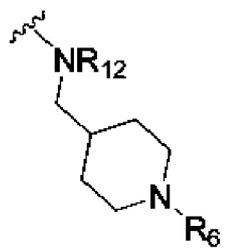
где R5 выбран из  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероциклила),  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероарила),  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (арил),  $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (арила),  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ (гетероциклила),  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$  и  $-\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{O}$ (арила); где R2 и R3 независимо выбраны из H, галогена, алкокси, алкила, циклоалкила, арила и гетероарила;

где R1 и R4 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, галогена, алкокси, алкила, циклоалкила, арила и гетероарила; или

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y представляет собой N;

где R1, R4 и R5 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, галогена и алкила;

где один из R2 или R3 представляет собой



, и второй из R2 или R3 выбран из H, галогена или алкила;

где R6 представляет собой H, алкил или гетероарил<sup>b</sup>; или

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y

представляет собой N;

где R1 и R4 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, галогена и алкила;

где R3 представляет собой галоген;

где R2 представляет собой  $-NR_{13}R_{14}$ ,  $-NR_{12}(CH_2)_{0-3}(\text{арил})$ ,  $-NR_{12}(CH_2)_{0-3}NR_{13}R_{14}$ ,  $-(CH_2)NR_{12}(CH_2)_{0-3}(\text{гетероциклил})$ ,  $--O-(CH_2)_{1-4}NR_{13}R_{14}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}NR_{12}(CH_2)_{0-3}(\text{гетероарил})$ ,  $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{0-3}(\text{арил})$ ,  $-O-(CH_2)_{0-3}(\text{гетероциклил})$  и  $-O-(CH_2)_{0-3}(\text{гетероарил})$ , и

где R5 представляет собой H, алкил и галоген; или

где X и Y представляют собой C;

где R4 представляет собой H, галоген, алкил;

где R5 представляет собой H или алкил;

где R3 представляет собой H или галоген;

где один из R1 и R2 представляет собой  $-(CH_2)(\text{гетероциклил})$  или  $-N(R_{12})CO(CH_2)_{0-3}(\text{гетероциклил})$ , и второй из R1 и R2 выбран из H и алкила;

где X представляет собой C или N, и Y представляет собой C;

R1 отсутствует, H или алкил;

R4 представляет собой H или алкил;

R5 представляет собой H или алкил;

где или: (a) R2 и R3, вместе с атомами углерода, с которыми они соединены, образуют фенил или 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил, где фенил может быть необязательно замещен как для арила<sup>b</sup>, и где 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил может быть необязательно замещен как для гетероарила<sup>b</sup>, или (b) R2 и R3 независимо выбраны из H и галогена, где, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой галоген, или (c) R2 и R3 независимо выбраны из H, арила<sup>b</sup> и гетероарила<sup>b</sup>, где, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой арил<sup>b</sup> или гетероарил<sup>b</sup>;

V представляет собой один из:

(i) конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо, содержащее N и, необязательно, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

где конденсированное 6,5- или 6,6-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, OH, галогена, CN,  $-COOR_{13}$ ,  $-CONR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$  и  $-NR_{13}R_{14}$ ;

где 6,5-гетероароматическое бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо;

(ii) фенил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, гетероарила, алкокси, гетероциклила, OH, галогена, CN,  $CF_3$ , и содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N и N12, которое может

быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила, алкокси, ОН, галогена и CF<sub>3</sub>; или

(iii) фенил, где два соседних атома углерода в фениле или соединены вместе -N=C-N(R<sub>8</sub>)-C(=O)-, образуя хиназолинон, или соединены вместе -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>8</sub>)-C(=O)-, образуя изоиндолинон; или

(iv) гетероарил; или

(v) конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее ароматическое кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом и содержащее N и, необязательно, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где конденсированное 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, ОН, галогена, CN, -COOR<sub>13</sub>, -CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub> и -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>; где 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо;

алкокси представляет собой линейный O-присоединенный углеводород из 1-6 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) или разветвленный O-присоединенный углеводород из 3-6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); алкокси может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из ОН, CN, CF<sub>3</sub>, -N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub> и фтора;

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 10 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-10 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, ОН, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -CO(гетероциклил<sup>b</sup>), COOR<sub>13</sub>, CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, галогена, оксо и гетероциклила<sup>b</sup>;

алкил<sup>b</sup> представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий вплоть до 10 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), или разветвленный насыщенный углеводород из 3-10 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); алкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, ОН, -N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, оксо, гетероциклила<sup>b</sup> и циклопропана;

алкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 1-5 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>); алкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, ОН, CN, CF<sub>3</sub> и галогена;

арил представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, галогена, CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-гетероарила<sup>b</sup>, арила<sup>b</sup>, -O-арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-гетероциклила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-арила<sup>b</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>03</sub>гетероарила<sup>b</sup>, COOR<sub>13</sub>, -CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, OCF<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>; или два соседних атома углерода в ариле могут быть необязательно соединены гетероалкиленом, образуя неароматическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 кольцевых члена; 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, NR8, S и O, которое может быть необязательно замещено как для гетероарила<sup>b</sup>;

арил<sup>b</sup> представляет собой фенил, бифенил или нафтил, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопрпила, алкокси, OH, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(R12)<sub>2</sub>, галогена, CN и CF<sub>3</sub>; 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<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); циклоалкил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub> и галогена;

галоген представляет собой F, Cl, Br или I;

гетероалкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий 2-5 атомов углерода (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), где 1 или 2 из 2-5 атомов углерода заменены на NR8, S или O; гетероалкилен может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкил (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub> и галогена;

гетероарил представляет собой 5- или 6-членное содержащее углерод ароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 кольцевых члена, которые выбраны из N, NR8, S и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, гетероциклила<sup>b</sup>, CN и CF<sub>3</sub>;

гетероарил<sup>b</sup> представляет собой 5- или 6-членное содержащее углерод ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR8, S и O; гетероарил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопрпила, алкокси, СН<sub>2</sub>арил<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN и CF<sub>3</sub>;

гетероциклил представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые выбраны из N, NR8, S, SO, SO<sub>2</sub> и O; гетероциклил может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN, -NR13R14, -O(арила<sup>b</sup>), -O(гетероарила<sup>b</sup>) и CF<sub>3</sub>; 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 соседних кольцевых атома в гетероциклиле соединены, образуя 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, которые выбраны из N, NR8, S и O; или необязательно где кольцевой атом углерода в гетероциклиле замещен гетероалкиленом так, что кольцевой атом углерода в гетероциклиле вместе с гетероалкиленом образует гетероциклил<sup>b</sup>, который является спиро к кольцевому гетероциклилу;

гетероциклил<sup>b</sup> представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное содержащее углерод неароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых члена, которые

выбраны из N, NR<sub>12</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O; гетероциклил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, пропила, изопропила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN, и CF<sub>3</sub>;

R<sub>13</sub> и R<sub>14</sub> независимо выбраны из H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, алкила<sup>b</sup>, гетероарила<sup>b</sup> и циклоалкила; или R<sub>13</sub> и R<sub>14</sub>, 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<sub>8</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub>, и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>; или R<sub>13</sub> и R<sub>14</sub> вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют содержащее углерод 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое конденсировано с арилом<sup>b</sup> или гетероарилом<sup>b</sup>;

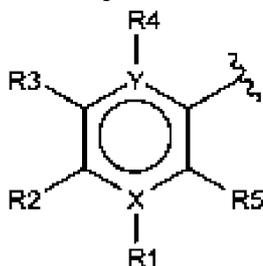
R<sub>8</sub> независимо выбран из H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, алкила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>гетероарила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>циклоалкила и -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>гетероциклила<sup>b</sup>; или R<sub>8</sub> представляет собой содержащее углерод 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным 1 или 2 двойными связями и которое может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из оксо, алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>;

R<sub>12</sub> независимо выбран из H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, метила, этила, пропила, изопропила и циклоалкила;

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 их сольват,

где A представляет собой 6-членный гетероарил формулы (II),



Формула (II)

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y представляет собой N;

где R<sub>5</sub> выбран из -NR<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(гетероциклила), -NR<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(гетероарила), -NR<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(арила), -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(арил), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(гетероциклила), -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> и -NR<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>O(арила); где R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> независимо выбраны из H, галогена,

алкокси, алкила, циклоалкила, арила и гетероарила.

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

где X представляет собой N.

4. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 2-3 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R3 представляет собой галоген.

5. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 2-4 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

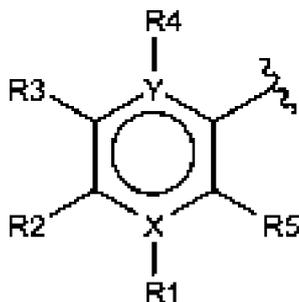
где R5 представляет собой -NR<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)(гетероциклил), где “гетероциклил” может быть необязательно замещен, как определено в пю 1.

6. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 2-5 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R5 представляет собой -NR<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)(пиперидинил), где “пиперидинил” может быть необязательно замещен, как определено для “гетероциклил” в п. 1.

7. 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 их сольват,

где A представляет собой 6-членный гетероарил формулы (II),

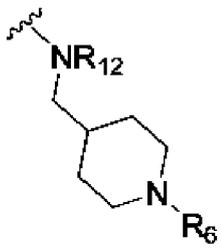


Формула (II)

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y представляет собой N;

где R1, R4 и R5 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, галогена и алкила;

где один из R2 или R3 представляет собой



, и второй из R2 или R3 выбран из H, галогена или алкила;

где R6 представляет собой H, алкил или гетероарил<sup>b</sup>.

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 их сольват,

где X представляет собой N.

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

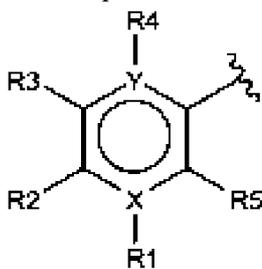
где Y представляет собой N.

10. Соединение формулы (I) по любому из 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 их сольват,

где R6 представляет собой алкил.

11. 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 их сольват,

где A представляет собой 6-членный гетероарил формулы (II),



Формула (II)

где X и Y независимо выбраны из C и N, где, по меньшей мере, один из X или Y представляет собой N;

где R1 и R4 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, галогена и алкила;

где R3 представляет собой галоген;

где R2 представляет собой  $-(CH_2)_{0-3}NR_{13}R_{14}$ ,  $-NR_{12}(CH_2)_{0-3}$ (арил),  $-NR_{12}(CH_2)_{0-3}NR_{13}R_{14}$ ,  $-(CH_2)NR_{12}(CH_2)_{0-3}$ (гетероциклил),  $-O-(CH_2)_{1-4}NR_{13}R_{14}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}NR_{12}(CH_2)_{0-3}$ (гетероарил),  $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{0-3}$ (арил),  $-O-(CH_2)_{0-3}$ (гетероциклил) и  $-O-(CH_2)_{0-3}$

з(гетероарил); и

где R5 представляет собой H, алкил и галоген.

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

где X представляет собой N.

13. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 11-12 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R3 представляет собой галоген.

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

где R2 представляет собой  $-(CH_2)_{0-3}NR_{13}R_{14}$ .

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

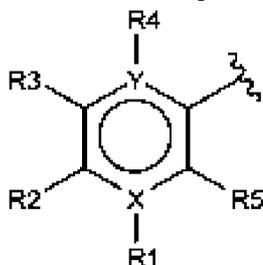
где R2 представляет собой  $-(CH_2)NR_{13}R_{14}$ , где R13 и R14, вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют пиперазин, который может быть необязательно замещен тем же способом как R13 и R14, как определено в п. 1.

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

где пиперазин в R2 содержит NR8 группу, где R8 представляет собой пиридинил.

17. 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 их сольват,

где A может представлять собой 6-членный гетероарил формулы (II),



Формула (II)

где X и Y представляют собой C;

где R4 представляет собой H, галоген, алкил;

где R5 представляет собой H или алкил;

где R3 представляет собой H или галоген;

где один из R1 и R2 представляет собой  $-(CH_2)$ (гетероцикл) или  $-N(R_{12})CO(CH_2)_{0-3}$ (гетероцикл), и второй из R1 и R2 выбран из H и алкила.

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

где R3 представляет собой галоген.

19. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 17 или 18 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 представляет собой  $-(CH_2)$ (гетероцикл).

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

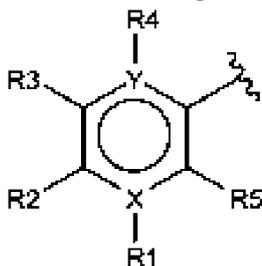
где R2 представляет собой  $-(CH_2)$ (пиперазинил).

21. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 19 или 20 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где гетероцикл в R2 содержит NR8 группу, и R8 представляет собой пиридинил.

22. 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 их сольват,

где A может представлять собой 6-членный гетероарил формулы (II),



Формула (II)

где X представляет собой C или N, и Y представляет собой C;

R1 отсутствует, H или алкил;

R4 представляет собой H или алкил;

R5 представляет собой H или алкил;

где или: (a) R2 и R3, вместе с атомами углерода, с которыми они соединены, образуют фенил или 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил, где фенил может быть необязательно замещен как для арила<sup>b</sup>, и где 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил может быть необязательно замещен как для гетероарила<sup>b</sup>, или (b) R2 и R3

независимо выбраны из Н и галогена, где, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой галоген, или (с) R2 и R3 независимо выбраны из Н, арила<sup>b</sup> и гетероарила<sup>b</sup>, где, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой арил<sup>b</sup> или гетероарил<sup>b</sup>.

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

где R2 и R3, вместе с атомами углерода, с которыми они соединены, образуют фенил или 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил, где фенил может быть необязательно замещен как для арила<sup>b</sup>, и где 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарил может быть необязательно замещен как для гетероарила<sup>b</sup>.

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

где R2 и R3 независимо выбраны из Н и галогена, где, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой галоген.

25. Соединение формулы (I) по п. 22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая энантиомер, диастереоизомер и их рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или их сольват,

где R2 и R3 независимо выбраны из Н, арила<sup>b</sup> и гетероарила<sup>b</sup>, где, по меньшей мере, один из R2 или R3 представляет собой арил<sup>b</sup> или гетероарил<sup>b</sup>.

26. Соединение, выбранное из таблиц 1-11, и его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая: соединение или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват по любому из пунктов 1-26, и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

28. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пунктов 1-26 или фармацевтическая композиция по п. 27 для применения в медицине.

29. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по любому из пунктов 1-26 или фармацевтической композиции по п. 27 в получении лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора ХПа.

30. Способ лечения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора ХПа, включающий введение нуждающемуся субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по любому из пунктов 1-26 или фармацевтической композиции по п. 27.

31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из пунктов 1-26 или фармацевтическая композиция по п. 27 для применения в способе лечения заболевания или состояния, в котором участвует активность фактора

XIIa.

32. Применение по п. 29, способ по п. 30 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват или фармацевтическая композиция для применения по п. 31, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора XIIa, представляет собой брадикинин-опосредованный ангионевротический отек.

33. Применение по п. 32, способ по п. 32 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват или фармацевтическая композиция для применения по п. 32, где брадикинин-опосредованный ангионевротический отек представляет собой наследственный ангионевротический отек.

34. Применение по п. 32, способ по п. 32 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват или фармацевтическая композиция для применения по п. 32, где брадикинин-опосредованный ангионевротический отек является ненаследственным.

35. Применение по п. 29, способ по п. 30 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват или фармацевтическая композиция для применения по п. 31, 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.

36. Применение по п. 29, способ по п. 30 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват или фармацевтическая композиция для применения по п. 31, где заболевание или состояние, в котором участвует активность фактора XIIa, представляет собой тромботическое заболевание.

37. Применение по п. 36, способ по п. 36 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват или фармацевтическая композиция для применения по п. 36, где тромботическое заболевание представляет собой тромбоз; тромбоз эмболии, вызванные повышенной склонностью медицинских изделий, контактирующих с кровью, к вызыванию свертывания крови; протромботические состояния, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром), венозная тромбоз эмболия (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.

38. Применение по п. 29, способ по п. 30 или соединение, фармацевтически приемлемая соль и/или сольват или фармацевтическая композиция для применения по п. 31, 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.

39. Применение по любому из пунктов 29 или 32-38, способ по любому из пунктов 30 или 32-38, или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват или фармацевтическая композиция для применения, как определено в любом из пунктов 31 или 32-38, где соединение нацелено на FXIIa.