

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391642** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.09.29**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.12.01**

(51) Int. Cl. **C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 471/08** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)

**(54) ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТА**

(31) **2018970.0; 63/120,074**

(32) **2020.12.01**

(33) **GB; US**

(86) **PCT/GV2021/053137**

(87) **WO 2022/118016 2022.06.09**

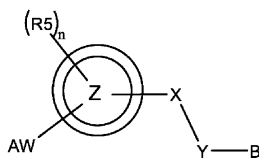
(88) **2022.07.07**

(71) Заявитель:  
**КАЛВИСТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Изобретатель:  
**Чайлдз Митчелл Льюис, Дэйви  
Ребекка Луиз, Эдвардс Ханна  
Джой, Эванс Дэвид Майкл, Гривс  
Уильям Джек, Ходгсон Саймон  
Тинби, Маццакани Алессандро, Норт  
Карл Лесли, Обара Алисия Стела, Роу  
Майкл Брайан, Рукер Дэвид Филип,  
Стокс Майкл Джон, Берч Луиз  
Мишель, Пихович Марк, Питтавэй  
Рейчел, Смит Элан Джон, Трауп Адам  
Эрик, Ригглесворт Джозеф Уильям,  
Ян Сюэчжэн, Кларк Дэвид Эдвард  
(GB)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

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



к композициям, содержащим такие соединения; к применению таких соединений в медицине; и к способам лечения пациентов такими соединениями; где A, W, R5, n, Z, X, Y и B являются такими, как определено в настоящем изобретении. Настоящее изобретение также относится к соединениям, применимым в качестве синтетических промежуточных продуктов для соединений формулы (I).

**A1**

**202391642**

**202391642**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578182EA/019

### ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТА

Настоящее изобретение относится к ингибиторам фермента, которые являются ингибиторами фактора XIIIa (FXIIIa), и к содержащим их фармацевтическим композициям, и к применению таких ингибиторов.

Уровень техники

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются ингибиторами фактора XIIIa (FXIIIa) и таким образом обладают целым рядом возможных терапевтических применений, в частности, для лечения заболеваний или патологических состояний, в которых участвует ингибирование фактора XIIIa.

FXIIIa является серинпротеазой (EC 3.4.21.38), образованной из ее зимогенного предшественника, фактора XIII (FXIII), который экспрессируется геном F12. Одноцепочечный FXIII обладает низким уровнем амидолитической активности, которая увеличивается при взаимодействии с отрицательно заряженными поверхностями и участвовала 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 на тяжелый и легкие цепи FXIIIa резко увеличивает каталитическую активность. FXIIIa, который сохраняет свою полную тяжелую цепь, представляет собой  $\alpha$ FXIIIa. FXIIIa, который сохраняет небольшие фрагменты своей тяжелой цепи, представляет собой  $\beta$ FXIIIa. Раздельная каталитическая активность  $\alpha$ FXIIIa и  $\beta$ FXIIIa способствует активации и биологическим функциям FXIIIa. Мутации и полиморфизм в гене F12 может изменить расщепление FXIII и FXIIIa.

FXIIIa обладает уникальной и специфической структурой, которая отличается от многих других серинпротеаз. Например, Tyr99 в FXIIIa направляется к активному центру, частично блокируя карман S2 и приводя к его закрытому характеру. Другие серинпротеазы, содержащие остаток Tyr99 (например, FXa, tPA и FIXa) обладают более открытым карманом S2. Кроме того, в некоторых трипсиноподобных серинпротеазах карман P4 выстлан "ароматической коробкой", которая обеспечивает вызванную P4 активность и селективность соответствующих ингибиторов. Однако FXIIIa содержит неполную "ароматическую коробку", что приводит к более открытому карману P4. См. например, "Crystal structures of the recombinant  $\beta$ -factor XIIIa protease with bound Thr-Arg and 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 and Anticoagulant Drugs" P. M. Fischer, *J. Med. Chem.*, 2018, 61(9), 3799-3822; "Assessment of the protein interaction between coagulation factor XIII and corn trypsin inhibitor by molecular docking and biochemical validation" B. K. Hamad et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15: 1818-1828.

FXIIIa превращает прекалликреин плазмы (PK) в калликреин плазмы (PKa), что приводит вызванную положительной обратной связью активацию FXIII в FXIIIa. FXIII, PK и

обладающий большой молекулярной массой кининоген (НК) вместе образуют контактную систему. FXIIa, опосредующий превращение прекалликреина плазмы в калликреин плазмы, может вызвать последующее расщепление НК с образованием брадикинина, активного воспалительного гормона, который также может увеличить проницаемость сосудов, которая участвовала в нарушениях, таких как наследственный ангионевротический отек (НАЕ). Контактная система активируется по целому ряду механизмов, включая взаимодействие с отрицательно заряженными поверхностями, отрицательно заряженными молекулами, развернутыми белками, искусственными поверхностями, инородными тканями (например, биологическими трансплантатами, которые включают биологические протезы клапанов сердца и трансплантаты органов/тканей), бактериями и биологическими поверхностями (включая эндотелий и внеклеточный матрикс), которые опосредуют сборку компонентов контактной системы. Кроме того, контактная система активируется плазмином и расщепление FXII другими ферментами может облегчить ее активацию.

Активация контактной системы приводит к активации системы калликреин-кинин (KKS), комплементарной системы и собственного пути коагуляции (см. [https://www.genome.jp/kegg-bin/show\\_pathway?map04610](https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?map04610)). Кроме того, FXIIa обладает дополнительными субстратами, прямыми и непрямыми через PKa, включая активированные протеиназой рецепторы (PARs), плазминоген и нейропептид Y (NPY), которые могут способствовать биологической активности FXIIa. Ингибирование FXIIa может обеспечить клинические преимущества при лечении заболеваний и патологических состояний, связанных с этими системами, путями, рецепторами и гормонами.

Активация PAR2 посредством PKa опосредует нейровоспаление и может способствовать нейровоспалительным нарушениям, включая рассеянный склероз (см. Göbel et al., *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019 Jan 2;116(1):271-276. doi: 10.1073/pnas.1810020116). Активация PAR1 и PAR2 посредством PKa в гладкомышечных клетках сосудов участвовала в гипертрофии сосудов и атеросклерозе (см. Abdallah et al., *J Biol Chem*. 2010 Nov 5;285(45):35206-15. doi: 10.1074/jbc.M110.171769). Активация плазминогена в плазмин посредством FXIIa способствует фибринолизу (см. Konings et al., *Thromb Res*. 2015 Aug;136(2):474-80. doi: 10.1016/j.thromres.2015.06.028). PKa 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 при лечении заболеваний и патологических состояний, вызванных передачей сигналов PAR, метаболизмом NPY и активацией плазминогена.

Опосредуемая FXIIa активация KKS приводит к выработке брадикинина (BK), который может опосредовать, например, ангионевротический отек, боль, воспаление, гиперпроницаемость сосудов и расширение сосудов (см. 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). Для

гарадацимаба (CSL-312), моноклонального антитела, ингибирующего FXIIa, недавно завершена фаза 2 исследования, в котором показано, что ежемесячное профилактическое подкожное лечение хорошо переносится и эффективно для предупреждения приступов у пациентов, у которых имеется наследственный ангионевротический отек типа I/II (НАЕ), который приводит к периодическому отеку лица, рук, горла, желудочно-кишечного тракта и гениталий (см. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03712228> и Craig et al., 1451, Allergy. 2020;75(Suppl. 109):5-99. doi: 10.1111/all.14504). Мутации FXII, которые облегчают его активацию в FXIIa, идентифицировали как причину НАЕ (см. 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 превращение РК в РКa, ингибиторы FXIIa могут оказать защитное воздействие на все формы опосредуемого с помощью ВК ангионевротического отека, включая НАЕ и ненаследственный опосредуемый брадикинином ангионевротический отек (ВК-АЕнН).

"Наследственный ангионевротический отек" можно определить, как нарушение, характеризующееся рецидивирующими приступами опосредуемого брадикинином ангионевротического отека (например, сильного опухания), вызванного наследственной генетической дисфункцией/дефектом/мутацией. В настоящее время имеются три известные категории НАЕ: (i) НАЕ типа 1, (ii) НАЕ типа 2 и (iii) НАЕ с нормальным содержанием ингибитора C1 (нормальный C1-Inh НАЕ). Однако исследования по характеристике этиологии НАЕ продолжаются и предполагается, что в будущем могут быть идентифицированы другие типы НАЕ.

Если не ограничиваться теорией, то можно полагать, что НАЕ типа 1 вызван мутациями в гене SERPING1, которые приводят к сниженным уровням ингибитора C1 в крови. Если не ограничиваться теорией, то можно полагать, что НАЕ типа 2 вызван мутациями в гене SERPING1, которые приводят к дисфункции ингибитора C1 в крови. Если не ограничиваться теорией, то можно полагать, что случай НАЕ с нормальным содержанием C1-Inh менее хорошо определен и лежащая в основе генетическая дисфункция/дефект/мутация иногда может остаться неизвестной. Известно, что случай НАЕ с нормальным содержанием C1-Inh не связан со сниженными уровнями или дисфункцией ингибитора C1 (в отличие от НАЕ типов 1 и 2). НАЕ с нормальным содержанием C1-Inh можно диагностировать путем рассмотрения семейного анамнеза и установления того, что ангионевротический отек унаследован от предыдущего поколения (и, таким образом, он представляет собой наследственный ангионевротический отек). НАЕ с нормальным содержанием C1-Inh также можно диагностировать путем рассмотрения того, имеется ли дисфункция/дефект/мутация в гене кроме связанного с ингибитором C1. Например, сообщали, что дисфункция/дефект/мутация с плазминогеном может вызвать НАЕ с нормальным содержанием C1-Inh (см. 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 сообщали, что

дисфункция/дефект/мутация с фактором XII может вызвать НАЕ с нормальным содержанием C1-Inh (см. 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 необязательно наследственные. Действительно, другим классом ангионевротического отека является опосредуемый брадикинином ненаследственный ангионевротический отек (ВК-АЕнН), который не вызван наследственной генетической дисфункцией/дефектом/мутацией. Часто причина ВК-АЕнН неизвестна и/или не определена. Однако признаки и симптомы ВК-АЕнН сходны с таковыми для НАЕ, что, если не ограничиваться теорией, предположительно обусловлено общим опосредуемым брадикинином путем между НАЕ и ВК-АЕнН. В частности, ВК-АЕнН характеризуется рецидивирующими острыми приступами, когда жидкости накапливаются за пределами кровеносных сосудов, блокируя нормальный ток крови или лимфатической жидкости и вызывая быстрое набухание тканей, таких как ткани рук, ног, конечностей, лица, кишечника, дыхательных путей или гениталий.

Конкретные типы ВК-АЕнН включают: ненаследственный ангионевротический отек с нормальным содержанием ингибитора C1 (АЕ-nC1 Inh), который может быть вызван окружающей средой, гормональным или лекарственным средством; приобретенный ангионевротический отек; связанный с анафилаксией ангионевротический отек; вызванный ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента (АСЕ) ангионевротический отек; вызванный ингибитором дипептидилпептидазы 4 ангионевротический отек; и вызванный tPA ангионевротический отек (вызванный активатором пламиногена ткани ангионевротический отек). Однако причины того, что эти факторы и условия вызывают ангионевротический отек лишь у относительно небольшой части индивидуумов, неизвестны.

Экологические факторы, которые могут вызвать АЕ-nC1 Inh включают загрязнение воздуха (Kedarisetty et al, Otolaryngol Head Neck Surg. 2019 Apr 30:194599819846446. doi: 10.1177/0194599819846446) и наночастицы серебра, такие как использующиеся в антибактериальных компонентах медико-санитарных, биомедицинских и потребительских продуктах (Long et al., Nanotoxicology. 2016;10(4):501-11. doi: 10.3109/17435390.2015.1088589).

В разных публикациях предположено наличие взаимосвязи между путями брадикинина и контактной системы и ВК-АЕнНs, и возможной эффективностью лечения, см. например: Bas et al. (N Engl J Med 2015; Leibfried and Kovary. J Pharm Pract 2017); van den Elzen et al. (Clinic Rev Allerg Immunol 2018); Han et al (JCI 2002).

Например, АЕ, опосредуемый с помощью ВК, может быть вызван тромболитической терапией. Например, вызванный посредством tPA ангионевротический отек рассмотрен в разных публикациях, как потенциально опасное для жизни осложнение после тромболитической терапии у лиц с острым инсультом (см. 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.) сообщали, что некоторые лекарственные средства могут вызвать ангионевротический отек.

Scott et al. (Curr Diabetes Rev. 2018;14(4):327-333. doi: 10.2174/1573399813666170214113856) описали случаи вызванного ингибитором дипептидилпептидазы-4 ангионевротического отека.

Hermanrud et al., (BMJ Case Rep. 2017 Jan 10;2017. pii: bcr2016217802) сообщали о рецидивирующем ангионевротическом отеке, связанном с патологическим ингибированием дипептидилпептидазы IV и также рассмотрели приобретенный ангионевротический отек, связанный с ингибиторами ангиотензинконвертирующего фермента (ACEI-AAE). Kim et al. (Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019 Jan;124(1):115-122. doi: 10.1111/bcpt.13097) сообщили о связанном с блокатором ангиотензинового II рецептора (ARB) ангионевротическом отеке. Reichman et al., (Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017 Oct;26(10):1190-1196. doi: 10.1002/pds.4260) также сообщили об опасности ангионевротического отека для пациентов, принимающих ингибиторы ACE, ингибиторы ARB и бета-блокаторы. Diestro et al. (J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019 May;28(5):e44-e45. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.030.2019.01.030) также сообщили о возможной взаимосвязи между некоторыми ангионевротическими отеками и ARBs.

Giard et al. (Dermatology. 2012;225(1):62-9. doi: 10.1159/000340029) сообщили, что опосредуемый брадикинином ангионевротический отек можно устранить с помощью эстрогенного контрацептива, так называемый "связанный с эстрогеном ангионевротический отек".

Опосредуемая контактной системой активация KKS также участвовала в отеке сетчатки и диабетической ретинопатии (см. Liu et al., Biol Chem. 2013 Mar;394(3):319-28. doi: 10.1515/hsz-2012-0316). Концентрации FXIIa увеличиваются в стекловидной жидкости у пациентов с запущенной диабетической ретинопатией и при диабетическом отеке желтого пятна (DME) (см. 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 участвовал в опосредовании сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) независимо от DME (см. Kita et al., Diabetes. 2015 Oct;64(10):3588-99. doi: 10.2337/db15-0317) и DME, опосредуемом с помощью VEGF (см. Clermont et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016 May 1;57(6):2390-9. doi: 10.1167/iovs.15-18272). Недостаток FXII защищает от вызванного VEGF отека сетчатки у мышей (Clermont et al., ARVO talk 2019). Поэтому предполагается, что ингибирование FXIIa обеспечит терапевтические эффекты при диабетической ретинопатии и отеке сетчатки, вызванных гиперпроницаемостью сосудов сетчатки, в том числе DME, окклюзии вены сетчатки, возрастной дегенерации желтого пятна (AMD).

Как отмечено выше, контактная системы также может активироваться при взаимодействии с бактериями и поэтому FXIIa использовали для лечения сепсиса и бактериального сепсиса (см. Morrison et al., *J Exp Med.* 1974 Sep 1;140(3):797-811). Поэтому ингибиторы FXIIa могут обеспечить терапевтические преимущества при лечении сепсиса, бактериального сепсиса и диссеминированной внутрисосудистой коагуляции (DIC).

Опосредуемая FXIIa активация KKS и выработка BK участвовала в нейродегенеративных заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, эпилепсию и мигрень (см. 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>). Поэтому ингибиторы FXIIa могут обеспечить терапевтические преимущества для уменьшения прогрессирования и ослабления клинических симптомов этих нейродегенеративных заболеваний.

FXIIa также участвовал в анафилаксии (см. 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). Поэтому ингибиторы FXIIa могут обеспечить терапевтические преимущества для уменьшения клинической тяжести и проявления анафилактических реакций.

Роль FXIIa при коагуляции была установлена более 50 лет назад и подробно описана в публикациях с использованием биохимических, фармакологических, генетических и молекулярных исследований (см. Davie et al., *Science.* 1964 Sep 18;145(3638):1310-2). FXIIa, опосредующий активацию фактора XI (FXI), запускает путь наследственной коагуляции. Кроме того, FXIIa может усиливать коагуляцию независимым от FXI образом (см. Radcliffe et al., *Blood.* 1977 Окт; 50(4):611-7; и Puy et al., *J Thromb Haemost.* 2013 Jul;11(7):1341-52. doi: 10.1111/jth.12295). Исследования на людях и с помощью экспериментальных моделей на животных показали, что недостаток FXII увеличивает активированное частичное протромбиновое время (АРТТ) без негативного влияния на гомеостаз (см. 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 увеличивает АРТТ без усиления кровотечения (см. Worm et al., *Ann Transl Med.* 2015 Oct;3(17):247. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.09.07). Эти данные показывают, что ингибирование FXIIa может оказывать терапевтическое воздействие на тромбоз без подавления кровотечения. Поэтому ингибиторы FXIIa можно использовать для лечения разных протромботических патологических состояний, включая венозную тромбоземболию (VTE); связанный с раком тромбоз; осложнения, вызванные механическими и биопротезными клапанами сердца, катетерами, экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЕСМО), левожелудочковыми аппаратами вспомогательного кровообращения (LVAD), диализом, сердечно-легочным

шунтированием (СРВ); серповидно-клеточную анемию, артропластику сустава, тромбоз, вызванный tPA, синдром Педжета-Шреттера и синдром Бадда-Киари. Ингибитор FXIIa можно использовать для лечения и/или предупреждения тромбоза, отека и воспаления, связанных с этими патологическими состояниями.

Использование медицинских устройств, которые соприкасаются с кровью, может вызвать тромбоз. Ингибиторы FXIIa также можно использовать для лечения или предупреждения тромбоэмболии путем уменьшения склонности свертывать кровь устройствами, которые соприкасаются с кровью. Примеры устройств, которые соприкасаются с кровью, включают сосудистые трансплантаты, стенты, постоянные катетеры, внешние катетеры, ортопедические протезы, сердечные протезы и системы искусственного кровообращения.

Доклинические исследования показали, что FXIIa способствует инсульту и его осложнениям после ишемического инсульта и геморрагических проявлений (см. 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). Поэтому ингибирование может улучшить клинические неврологические результаты при лечении пациентов с инсультом.

Показано, что недостаток FXII уменьшает образование атеросклеротических нарушений у мышей  $ApoE^{-/-}$  (Didiasova et al., *Cell Signal.* 2018 Nov;51:257-265. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.08.006). Поэтому ингибиторы FXIIa можно использовать для лечения атеросклероза.

Показано, что FXIIa, прямо или косвенно с помощью PKa активизирует систему комплемента (Ghebrehiwet et al., *Immunol Rev.* 2016 Nov;274(1):281-289. doi: 10.1111/imr.12469). ВК увеличивает содержание комплемента C3 в сетчатке и увеличение содержания комплемента C3 в стекловидном теле связано с DME (Murugesan et al., *Exp Eye Res.* 2019 Jul 24;186:107744. doi: 10.1016/j.exer.2019.107744). Both FXIIa и PKa активизируют систему комплемента (см. 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).

Проведена фаза 2 исследования безопасности и эффективности CSL312, ингибитора FXIIa, для лечения Ковид-19, см. [clinicaltrials.gov identifier NCT04409509](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04409509). Shatzel et al. (*Res Pract Thromb Haemost*, 2020 May 15;4(4):500-505. doi: 10.1002/rth2.12349) и это связано с исследованием роли контактной системы при Ковид-19.

Wygrecka et al. ("Coagulation factor XII inflammatory responses in human lungs", *European Respiratory Journal* 2017 50: PA339; DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA339) связали эффект накопления FXII с острым респираторным дистресс-синдромом (ARDS) легких.

Wong et al. ("CSL312, a Novel Anti-FXII Antibody, Blocks FXII-Induced IL-6 Production from Primary Non-Diseased and Idiopathic Pulmonary Fibrosis Fibroblasts",



American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2020;201:A6363) сообщили, что активированный FXII может вносить вклад в фиброз легких (например, идиопатический фиброз легких) путем прямого стимулирования продуцирования профиброзного цитокина IL-6 фибробластами.

Публикация Gobel et al. (The Coagulation Factors Fibrinogen, Thrombin, and Factor XII in Inflammatory Disorders-A Systematic Review, Front. Immunol., 26 July 2018| <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01731>) относится к роли FXII при ревматоидном артрите (RA).

Scheffel et al. (Cold-induced urticarial autoinflammatory syndrome related to factor XII activation, Nature Communications volume 11, Article number: 179 (2020)) сообщили, что имеется взаимосвязь между активацией контактной системы и опосредуемым цитокином воспалением, таким как аутовоспалительный синдром при холодовой крапивнице.

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

Соединения, которые являются модуляторами FXIIa, описали Philippou et al. ("Factor XIIa Inhibitors" WO 2019/211585 и WO 2019/186164). Макроциклические пептиды, которые являются ингибиторами FXIIa, описали Wilbs et al. (Nat Commun 11, 3890 (2020). Doi: 10.1038/s41467-020-17648-w).

К настоящему времени ингибиторы FXIIa не утверждены для применения в медицине и отсутствуют малые молекулы - ингибиторы FXIIa в клинической разработке. Хотя некоторые известные являются модуляторами или ингибиторами FXIIa, эти соединения могут обладать ограничениями, например, являются необратимыми или ковалентными связующими, обладают худшей селективностью по отношению к FXIIa, чем другие родственные ферменты, или не обладают фармакокинетическими характеристиками, подходящими для пероральной терапии. Например, соединения, способные ацилировать, например, ацилировать аминотриазолы, обычно являются необратимыми ковалентными связующими и иногда могут быть нестабильны в воде и/или плазме крови вследствие собственной реакционной способности. Худшая селективность по отношению к FXIIa по сравнению с другими серинпротеазами (таким как тромбин, FXa, FXIa, KLK1, плазмин, трипсин) увеличивает опасность нецелевых воздействий, которые даже могут быть худшими (т. е. обычно имеется большая вероятность плохой селективности и нецелевых воздействий), если ингибитор является ковалентным связующим. Поэтому сохраняется необходимость в разработке новых ингибиторов FXIIa, которые не являются ковалентными ингибиторами и/или высокоселективны по

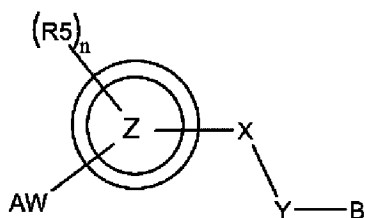
отношению к FXIIa, например, для уменьшения опасности неселективности и цитотоксичности. Особенно необходима разработка малых молекул - ингибиторов FXIIa в качестве перорального средства.

С учетом указанного выше также сохраняется необходимость в разработке новых ингибиторов FXIIa, которые применимы для лечения самых разных нарушений, в частности, таких как ангионевротический отек; HAE, включая: (i) HAE типа 1, (ii) HAE типа 2 и (iii) HAE с нормальным содержанием ингибитора C1 (нормальный C1-Inh HAE); BK-AEnH, включая AE-nC1 Inh, ACE и вызванный tPA ангионевротический отек; гиперпроницаемость сосудов; инсульт, включая ишемический инсульт и геморрагические проявления; отек сетчатки; диабетическая ретинопатия; DME; окклюзия вены сетчатки; AMD; нейровоспаление; нейровоспалительные/нейродегенеративные нарушения, такие как MS (рассеянный склероз); другие нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, эпилепсия и мигрень; сепсис; бактериальный сепсис; воспаление; анафилаксия; тромбоз; тромбоэмболия, вызванная медицинскими устройствами, которые соприкасаются с кровью и вызывают свертывание крови; протромботические патологические состояния, включая диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию (DIC), венозная тромбоэмболия (VTE), связанный с раком тромбоз, осложнения, вызванные механическими и биопротезными клапанами сердца, осложнения, вызванные катетерами, осложнения, вызванные ЕСМО, осложнения, вызванные LVAD, осложнения, вызванные диализом, осложнения, вызванные СРВ, серповидно-клеточная анемия, артропластика сустава, тромбоз, вызванный tPA, синдром Педжета-Шреттера и синдром Бадда-Киари; атеросклероз; COVID-19; острый респираторный дистресс-синдром (ARDS); идиопатический фиброз легких (IPF); ревматоидный артрит (RA); и аутовоспалительный синдром при холодовой крапивнице. В частности, необходима разработка новых ингибиторов FXIIa.

#### Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к группе ингибиторов фактора XIIa (FXIIa). Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, потенциально применимы для лечения заболеваний или патологических состояний, в которых участвует ингибирование фактора XIIa. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям ингибиторов для применения композиций в качестве терапевтических средств и к способам лечения с использованием этих композиций. Настоящее изобретение также относится к соединениям, применимым в качестве промежуточных продуктов для синтеза ингибиторов FXIIa, предлагаемых в настоящем изобретении, описанных в настоящем изобретении.

Первым объектом настоящего изобретения являются соединения формулы (I)



Формула (I)

где:

Z означает 6- или 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из N, S и O; или фенил; или,

Z означает 2-пиридон или 4-пиридон,

X выбран из  $SO_2$  и  $CR_1R_2$ ;

R1 выбран из H, алкила, алкокси, OH, галогена и  $NR_{13}R_{14}$ ; и

R2 выбран из H и небольшой алкил; или

R1 и R2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связаны алкиленом и образуют 3-, 4- или 5-членное насыщенное кольцо;

Y выбран из  $NR_{12}$ , O и  $CR_3R_4$ ;

R3 и R4 независимо выбраны из H и алкила; или

X означает  $CR_1R_2$  и Y означает  $CR_3R_4$ , и R1 и R3 вместе с атомом углерода, к которому присоединен R1, и атомом углерода, к которому присоединен R3, связаны алкиленом и образуют 3-, 4- или 5-членное насыщенное кольцо; или

X означает  $CR_1R_2$  и Y означает  $NR_{12}$ , и R1 и R12 вместе с атомом углерода, к которому присоединен R1, и атомом азота, к которому присоединен R12, связаны алкиленом и образуют 3-, 4- или 5-членный насыщенный гетероцикл;

B выбран из:

(i) гетероарила<sup>a</sup>;

(ii) арила;

(iii) 5-6-членного неароматического гетероциклического кольца, содержащего один элемент кольца N, которое, если возможно, может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями, где неароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила<sup>b</sup>, OH,  $OCF_3$ , галогена, оксо, CN и  $CF_3$ ; и

(iv) конденсированного 5,5-, 6,5- или 6,6-бициклического кольца, содержащего ароматическое кольцо, сконденсированное с неароматическим кольцом, где бициклическое кольцо необязательно содержит один или два элемента кольца N, где конденсированное 5,5-, 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH,  $OCF_3$ , галогена, оксо, CN и  $CF_3$ , где 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо;

n равно 0, 1 или 2;

если он содержится, каждый R5 независимо выбран из алкила, циклопропила,

алкокси, галогена, OH, CN,  $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{COOH}$  и  $\text{CF}_3$ ;

AW- выбран из:

$-(\text{CHR}_{12})\text{-A}$ ,  $-\text{O}-(\text{CHR}_{12})\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-O}-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NH}-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,

$-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NR}_{12}\text{-(CH}_2)_{1-6}\text{-C(=O)-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NH-C(=O)-}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-\text{C(=O)NR}_{12}\text{-(CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,

$-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-C(=O)-}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-(фенил)-}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-\text{NH-SO}_2\text{-A}$  и  $-\text{SO}_2\text{-NH-A}$ ;

A означает 4-15-членную моно-, би- или трициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C(=O)R}_{12}$ ,  $\text{C(=O)OR}_{13}$ ,  $\text{C(=O)NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ , CN;

где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной;

где, если A означает трициклическую кольцевую систему, каждое из трех колец трициклической кольцевой системы сконденсировано, содержит мостик или является спирсочлененным по меньшей мере с одним из других колец трициклической кольцевой системы;

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 10 атомов углерода ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ); алкил необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )алкокси, OH,  $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-\text{C(=O)OR}_{13}$ ,  $-\text{C(=O)NR}_{13}\text{R}_{14}$ , CN,  $\text{CF}_3$ , галогена;

алкил<sup>b</sup> представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 10 атомов углерода ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ); алкил<sup>b</sup> необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )алкокси, OH, CN,  $\text{CF}_3$ , галогена;

небольшой алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 4 атомов углерода ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 4 атомов углерода ( $\text{C}_3\text{-C}_4$ ); небольшой алкил необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )алкокси, OH,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{C(=O)OR}_{13}$ ,  $\text{C(=O)NR}_{13}\text{R}_{14}$ , CN,  $\text{CF}_3$ , галогена;

небольшой алкил<sup>b</sup> представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 4 атомов углерода ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 4 атомов углерода ( $\text{C}_3\text{-C}_4$ ); небольшой алкил<sup>b</sup> необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )алкокси, OH, CN,  $\text{CF}_3$ , галогена;

алкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий от 1 до 5 атомов углерода ( $\text{C}_1\text{-C}_5$ ); алкилен необязательно может быть

замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, ОН, CN, CF<sub>3</sub>, галогена;

арил представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, метилendiокси, этилендиокси, ОН, галогена, CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-О-гетероарила<sup>a</sup>, арила<sup>b</sup>, -О-арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-гетероарила<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sub>13</sub>, -C(=O)NR<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>;

арил<sup>b</sup> представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, ОН, галогена, CN и CF<sub>3</sub>;

циклоалкил представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо, содержащее до 3 до 6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); циклоалкил необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, ОН, CN, CF<sub>3</sub>, галогена;

алкокси представляет собой линейный связанный с О углеводород, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) или разветвленный связанный с О углеводород, содержащий от 3 до 6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); алкокси необязательно может быть замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из ОН, CN, CF<sub>3</sub> и фтора;

галоген означает F, Cl, Br или I;

гетероарил представляет собой 5- или 6-членное углеродсодержащее ароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, которые выбраны из N, NR<sub>8</sub>, S и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN и CF<sub>3</sub>;

гетероарил<sup>a</sup> представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2, 3 или 4 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S и O; гетероарил<sup>a</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> и CF<sub>3</sub>;

гетероарил<sup>b</sup> представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S и O; где гетероарил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, ОН, галогена, CN, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-арила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>;

гетероциклоалкил представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 элементов кольца, где 1 или 2 элемента кольца независимо выбраны из N, NR<sub>8</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O; где гетероциклоалкил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо и CN;

R<sub>8</sub> независимо выбран из H, алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила<sup>a</sup>;

гетероциклоалкил<sup>a</sup> представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5 или 6 элементов кольца, где по меньшей мере один элемент кольца независимо выбран из N, NR12, S и O; гетероциклоалкил<sup>a</sup> необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галогена;

R12 независимо выбран из H, алкила или циклоалкила;

R13 и R14 независимо выбраны из H, алкила<sup>b</sup>, арила<sup>b</sup> и гетероарила<sup>b</sup>, или R13 и R14 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют углеродсодержащее 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR12, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и которое необязательно может быть моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из оксо, алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена и CF<sub>3</sub>;

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

Соединения формулы (I) разработаны, как ингибиторы FXIIa, которые, как отмечено выше, обладают уникальным и специфичным центром связывания и необходимы малые молекулы - ингибиторы FXIIa. Кроме того, соединения формулы (I) тщательно разработаны, чтобы (i) обладать большей селективностью по отношению к FXIIa, чем другие серинпротеазы, что уменьшает опасность нецелевых воздействий и цитотоксичности, и (ii) обладать характеристиками, которые можно считать подходящими для пероральной доставки, например, подходящим пероральным профилем доступности. Соединения формулы (I) также могут не включать группы, связанные с ковалентной связывающей способностью, например, группы, способные ацилировать, такие как ацилированные аминотриазолы, и таким образом могут обеспечить соединения, которые являются обратимыми ингибиторами, чтобы дополнительно уменьшить опасность нецелевых воздействий и цитотоксичности.

Настоящее изобретение также относится к пролекарству соединения, определенного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату.

Настоящее изобретение также относится к N-оксиду соединения, определенного в настоящем изобретении, или его пролекарству, или фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату.

Следует понимать, что "его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты" означает "его фармацевтически приемлемые соли", "его фармацевтически приемлемые сольваты" и "фармацевтически приемлемые сольваты его солей".

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить в виде смесей более одного стереоизомера. При получении в виде смеси стереоизомеров один стереоизомер может содержаться в количестве >90% по сравнению с остальными

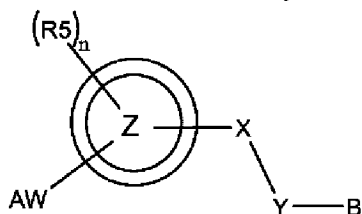
стереоизомерами. Более предпочтительно, если при получении в виде смеси стереоизомеров один стереоизомер может содержаться в количестве >95% по сравнению с остальными стереоизомерами.

Следует понимать, что заместители можно назвать в виде их свободной несвязанной структуры (например, пиперидин) или в виде их связанной структуры (например, пиперидинил). Не подразумевается никакого различия.

Следует понимать, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат разные заместители. Если любой из этих заместителей определен в настоящем изобретении, как более предпочтительный, заместители/оптимальные заместители, относящиеся к этим группам, описанным выше, также применимы, если не указано иное. Например, В может означать гетероарил<sup>a</sup>, который более предпочтительно может означать изохинолинил. В этом случае изохинолинил может быть необязательно замещенным таким же образом, как "гетероарил<sup>a</sup>".

Следует понимать, что "алкилен" содержит две свободные валентности, т. е. является двухвалентным, это означает, что может быть присоединен дважды. Например, если R1 и R2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связаны алкиленом и образуют 4-членное насыщенное кольцо, алкилен может представлять собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

Следует понимать, что линии, проведенные в кольцевых системах от заместителей, показывают, что указанная связь может быть соединена с любым из атомов кольца, способных к замещению. Например, в формуле (I) AW-, X и R5 (если содержатся) могут быть присоединены к любому из атомов кольца Z, способных к замещению.

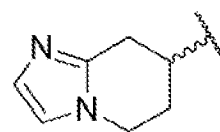


Формула (I)

Следует понимать, что, если n равно 0, то нет заместителей R5 у Z и только заместители AW- и X присоединены к Z.

Следует понимать, что, если Z означает 2-пиридон или 4-пиридон, то пиридон может находиться в любой ориентации и быть замещенным по любым способным к замещению атомам кольца, если это допускает формула (I).

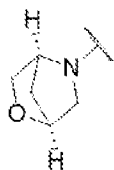
Следует понимать, что конденсированная кольцевая система означает кольцевую систему, в которой два кольца кольцевой системы обладают двумя общими соседними

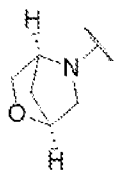


атомами (т. е. одной общей ковалентной связью). Например, означает конденсированную кольцевую систему (точнее конденсированную бициклическую

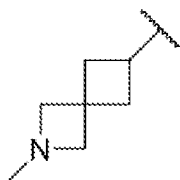
кольцевую систему), которую можно рассматривать, как имидазольное кольцо и пиперидиновое кольцо, обладающие общей связью.

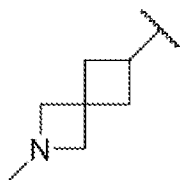
Следует понимать, что мостиковая кольцевая система означает кольцевую систему, в которой два кольца обладают тремя или большим количеством общих атомов.



Например,  означает мостиковую кольцевую систему (точнее, мостиковую бициклическую кольцевую систему), которую можно рассматривать, как тетрагидрофурановое кольцо и пирролидиновое кольцо, соединенные мостиком и обладающие тремя общими атомами.

Следует понимать, что спиросочлененная кольцевая система означает кольцевую систему, в которой два кольца кольцевой системы обладают одним общим атомом.



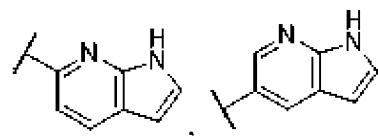
Например,  означает спиросочлененную кольцевую систему (точнее, спиросочлененную бициклическую кольцевую систему), которую можно рассматривать, как циклобутановое кольцо и азетициновое кольцо, обладающие общим атомом углерода.

Следует понимать, что кольцевая система А, определенная в формуле (I), может быть полностью насыщенным или обладать любой степенью ненасыщенности. Например, кольцевая система может быть полностью насыщенным, частично ненасыщенным, ароматической, неароматической или содержать ароматическое кольцо, соединенное мостиком, сконденсированное или спиросочлененное с неароматическим кольцом.

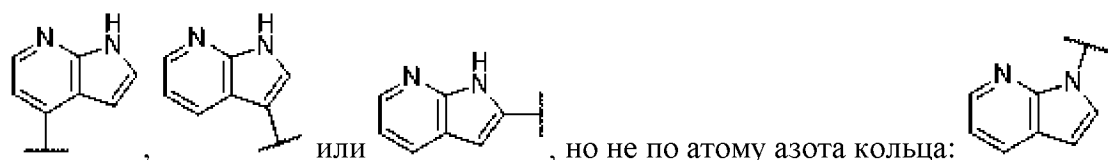
Следует понимать, что кольцевая система А может содержать не являющиеся углеродом элементы кольца и что эти не являющиеся углеродом элементы кольца могут, если это возможно, сами могут быть необязательно замещенными (также как являющиеся углеродом элементы кольца или в отличие от них) и с оптимальными заместителями, включенными в определение А.

Следует понимать, что в случае, если Y присоединен к В по атому углерода гетероарильного<sup>а</sup> кольца, присоединение Y к В может происходить по любому атому углерода гетероарильного<sup>а</sup> кольца, так что оставшая часть кольца все же представляет собой гетероарильное кольцо. Например, если В означает 7-азаиндол, присоединение к Y

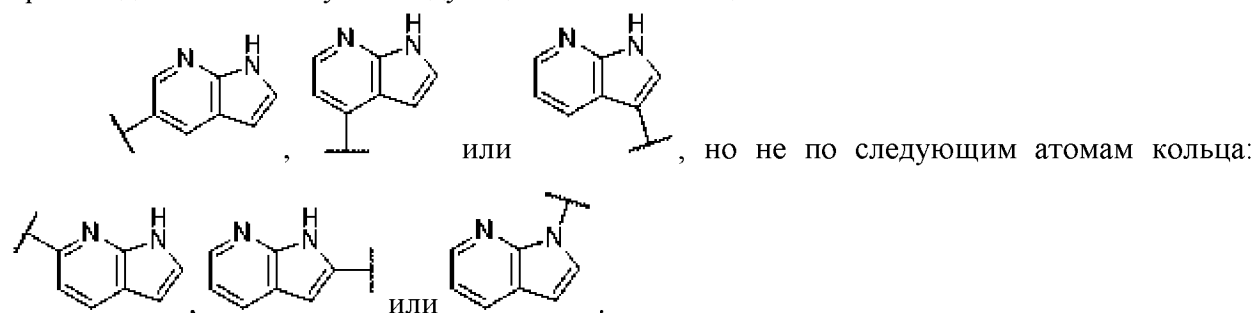
может происходить по любому из следующих атомов кольца:







Следует понимать, что в случае, если Y присоединен к В по атому углерода гетероарильного<sup>a</sup> кольца и два кольцевых атома, соседних с атомом углерода гетероарильного<sup>a</sup> кольца, к которому присоединен Y, оба являются атомами углерода, эти соседние атомы кольца могут, если это возможно, быть замещенными или незамещенными, как определено в варианте осуществления или формуле изобретения. Кроме того, например, если В означает 7-азаиндол, присоединение к Y может происходить по любому из следующих атомов кольца:



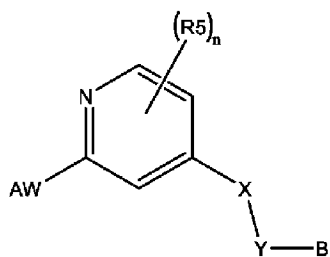
Следует понимать, что, если любая переменная (например, алкил) встречается более одного раза, ее определение в каждом случае не зависит от определения в любом другом случае.

Следует понимать, что комбинации заместителей и переменных допустимы только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

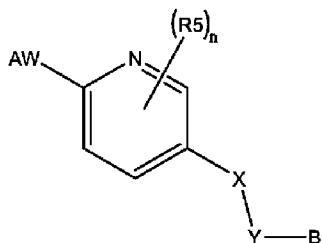
При использовании в настоящем изобретении термин "опосредуемый брадикинином ангионевротический отек" означает наследственный ангионевротический отек и любой наследственный опосредуемый брадикинином ангионевротический отек. Например, "опосредуемый брадикинином ангионевротический отек" включает наследственный ангионевротический отек и острый опосредуемый брадикинином ангионевротический отек неизвестной этиологии.

При использовании в настоящем изобретении термин "наследственный ангионевротический отек" означает любой опосредуемый брадикинином ангионевротический отек, вызванный наследственной генетической дисфункцией, дефектом или мутацией. В результате термин "НАЕ" включает по меньшей мере НАЕ типа 1, НАЕ типа 2 и НАЕ с нормальным содержанием ингибитора C1 (нормальный C1-Inh НАЕ).

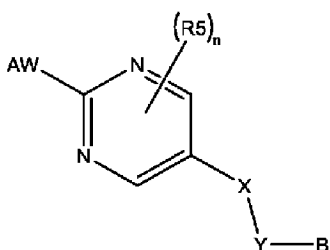
Некоторые предпочтительные субформулы соединений формулы (I) включают соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id) и формулы (Ie), указанные ниже:



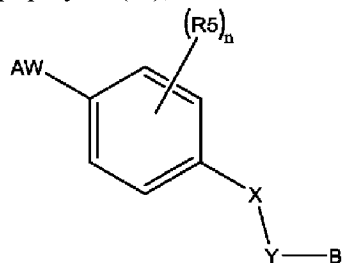
формула (Ia),



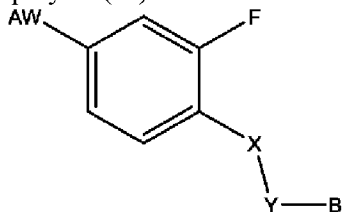
формула (Ib),



формула (Ic),



формула (Id) и



формула (Ie).

$Z$  может означать 6- или 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из N, S и O; или фенил; или  $Z$  может означать 2-пиридон или 4-пиридон. Более предпочтительно,  $Z$  можно выбрать из фенила, тиофена, фурана, пиррола, пиразола, имидазола, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, триазола, оксадиазола, тиадиазола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиазина, триазина, 2-пиридона и 4-пиридона.

$Z$  может означать 2-пиридон или 4-пиридон.  $Z$  может означать 2-пиридон.  $Z$  может

означать 4-пиридон.

Z означает 6- или 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из N, S и O; или фенил. Более предпочтительно, Z можно выбрать из фенила, тиофена, фурана, пиррола, пиразола, имидазола, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, триазола, оксадиазола, тиadiaзола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина и триазина.

Z может означать 6- или 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 элемента кольца, независимо выбранные из N и S; или фенил. Более предпочтительно, Z можно выбрать из фенила, тиофена, пиррола, пиразола, имидазола, тиазола, изотиазола, пиридина, пиридазина, пиримидина и пиразина.

Z может означать 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из N; или фенил; или Z может означать 2-пиридон или 4-пиридон. Более предпочтительно, Z можно выбрать из фенила, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина, триазина, 2-пиридона и 4-пиридона.

Z может означать 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из N. Более предпочтительно, Z можно выбрать из пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина, и триазина.

Z может означать 6- или 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 элемента кольца, которыми является N; или фенил. Более предпочтительно, Z можно выбрать из фенила, пиррола, пиразола, имидазола, пиридина, пиридазина, пиримидина и пиразина. Предпочтительно, Z можно выбрать из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола. Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина.

Z может означать фенил.

Z может означать 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из N, S и O. Более предпочтительно, Z можно выбрать из тиофена, фурана, пиррола, пиразола, имидазола, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, триазола, оксадиазола и тиadiaзола.

X можно выбрать из  $SO_2$  и  $CR_1R_2$ . X может означать  $SO_2$ . Если X означает  $SO_2$ , Y может означать NH. Предпочтительно, X означает  $CR_1R_2$ .

R1 можно выбрать из H, алкила, алкокси, OH, галогена и  $NR_{13}R_{14}$ . R1 можно выбрать из H и алкила. R1 можно выбрать из H, метила и  $CH(CH_2F)$ . Предпочтительно, R1 означает H.

R2 можно выбрать из H и небольшого алкила. R2 можно выбрать из H и метила. Предпочтительно, R2 означает H.

Альтернативно, R1 и R2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут быть связаны алкиленом и образовать 3-, 4- или 5-членное насыщенное кольцо. Предпочтительно, R1 и R2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связаны алкиленом и образуют 3- или 4-членное насыщенное кольцо.

Y можно выбрать из NR12, O и CR3R4. Y можно выбрать из NH, N(алкил), N(циклоалкил), O, CH<sub>2</sub>, CH(алкил) и C(алкил)(алкил). Y можно выбрать из NH, N(CH<sub>3</sub>), O и CH<sub>2</sub>. Y можно выбрать из NH и N(CH<sub>3</sub>). Предпочтительно Y означает NH.

Альтернативно, X может означать CR1R2 и Y может означать CR3R4, и R1 и R3 вместе с атомом углерода, к которому присоединен R1, и атомом углерода, к которому присоединен R3, могут быть связаны алкиленом и образовать 3-, 4- или 5-членное насыщенное кольцо. Например, X может означать CR1R2 и Y может означать CR3R4, и R1 и R3 вместе с атомом углерода, к которому присоединен R1, и атомом углерода, к которому присоединен R3, могут быть связаны алкиленом и образовать 3-членное насыщенное кольцо. Например, X может означать CR1R2 и Y может означать CR3R4, и R1 и R3 вместе с атомом углерода, к которому присоединен R1, и атомом углерода, к которому присоединен R3, могут быть связаны алкиленом и образовать 4-членное насыщенное кольцо. Например, X может означать CR1R2 и Y может означать CR3R4, и R1 и R3 вместе с атомом углерода, к которому присоединен R1, и атомом углерода, к которому присоединен R3, могут быть связаны алкиленом и образовать 5-членное насыщенное кольцо.

R3 и R4 можно независимо выбрать из H и алкила. Предпочтительно, по меньшей мере один из R3 и R4 означает H. Более предпочтительно, оба R3 и R4 означают H.

Альтернативно, X может означать CR1R2 и Y может означать NR12, и R1 и R12 вместе с атомом углерода, к которому присоединен R1, и атомом азота, к которому присоединен R12, могут быть связаны алкиленом и образовать 3-, 4- или 5-членный насыщенный гетероцикл. Например, X может означать CR1R2 и Y может означать NR12, и R1 и R12 вместе с атомом углерода, к которому присоединен R1, и атомом азота, к которому присоединен R12, могут быть связаны алкиленом и образовать 3-членный насыщенный гетероцикл. Например, X может означать CR1R2 и Y может означать NR12, и R1 и R12 вместе с атомом углерода, к которому присоединен R1, и атомом азота, к которому присоединен R12, могут быть связаны алкиленом и образовать 4-членный насыщенный гетероцикл. Например, X может означать CR1R2 и Y может означать NR12, и R1 и R12 вместе с атомом углерода, к которому присоединен R1, и атомом азота, к которому присоединен R12, могут быть связаны алкиленом и образовать 5-членный насыщенный гетероцикл.

Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиазина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H и Y означает NH. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H и Y означает NH.

Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H и Y означает NH. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H и Y означает NH.

Предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia),

формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H и Y означает NH.

В можно выбрать из:

(i) гетероарила<sup>a</sup>;

(ii) арила;

(iii) 5-6-членного неароматического гетероциклического кольца, содержащего один элемент кольца N, которое, если возможно, может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями, где неароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN и CF<sub>3</sub>; и

(iv) конденсированного 5,5-, 6,5- или 6,6-бициклического кольца, содержащего ароматическое кольцо, сконденсированное с неароматическим кольцом, где бициклическое кольцо необязательно содержит один или два элемента кольца N, где конденсированное 5,5-, 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN и CF<sub>3</sub>, где 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

В можно выбрать из:

(i) гетероарила<sup>a</sup>;

(ii) 5-6-членного неароматического гетероциклического кольца, содержащего один элемент кольца N, которое, если возможно, может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями, где неароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN и CF<sub>3</sub>; и

(iii) конденсированного 5,5-, 6,5- или 6,6-бициклического кольца, содержащего ароматическое кольцо, сконденсированное с неароматическим кольцом, где бициклическое кольцо необязательно содержит один или два элемента кольца N, где конденсированное 5,5-, 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN и CF<sub>3</sub>, где 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

В можно выбрать из:

(i) гетероарила<sup>a</sup>;

(ii) арила; и

(iii) 5-6-членного неароматического гетероциклического кольца, содержащего один элемент кольца N, которое, если возможно, может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями, где неароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN и CF<sub>3</sub>.

Точнее, В выбран из:

(i) гетероарила<sup>a</sup>; и

(ii) 5-6-членного неароматического гетероциклического кольца, содержащего один элемент кольца N, которое, если возможно, может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями, где неароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN и CF<sub>3</sub>.

Предпочтительно, В означает гетероарил<sup>a</sup>. Предпочтительно, если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В является предпочтительно замещенным с помощью NH<sub>2</sub>, и необязательно замещенным 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>

Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В может означать 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2, 3 или 4 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S и O; где В может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13R14</sub>, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13R14</sub> и CF<sub>3</sub>. В может означать 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2, 3 или 4 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S и O; где В может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13R14</sub>, гетероарила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>.

Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В может означать 9- или 10-членное бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2, 3 или 4 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S и O, необязательно замещенное, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать 9- или 10-членное бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2, 3 или 4 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S и O, где В может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13R14</sub>, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13R14</sub> и CF<sub>3</sub>. В может означать 9- или 10-членное бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2, 3 или 4 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S и O, где В может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13R14</sub>, гетероарила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>.

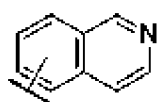
Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В может означать 9- или 10-членное бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1 или 2 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S и O, необязательно замещенное, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать 9- или 10-членное бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1 или 2 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S и O, где В может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13R14</sub>, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13R14</sub> и CF<sub>3</sub>. В может означать 9- или 10-членное бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1 или 2

элемента кольца, независимо выбранные из N, NR12, S и O, где В может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR13R14, гетероарила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>.

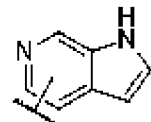
Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В может означать 9- или 10-членное бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1 или 2 элемента кольца, независимо выбранные из N и NR12, необязательно замещенное, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать 9- или 10-членное бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1 или 2 элемента кольца, независимо выбранные из N и NR12, где В может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR13R14, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR12, -C(=O)NR13R14 и CF<sub>3</sub>. В может означать 9- или 10-членное бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1 или 2 элемента кольца, независимо выбранные из N и NR12, где В может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR13R14, гетероарила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>.

Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, Y предпочтительно присоединен к В по атому углерода гетероарильного<sup>a</sup> кольца. В частности, если В означает гетероарил<sup>a</sup>, Y предпочтительно присоединен к В по атому углерода гетероарильного<sup>a</sup> кольца и два кольцевых атома, соседних с атомом углерода гетероарильного<sup>a</sup> кольца, к которому присоединен Y, оба являются атомами углерода.

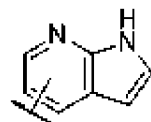
Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В предпочтительно выбран из изохинолинила



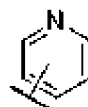
, необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила



необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила

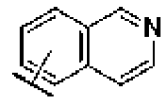


необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила

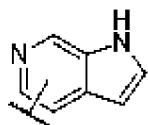


, необязательно

замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать изохинолинил

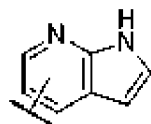


необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать 6-азаиндолил



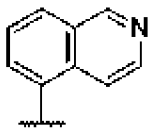
, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать 7-

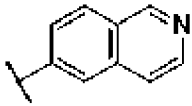
азаиндолил

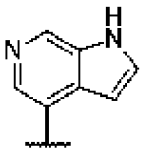
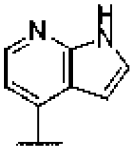


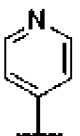
, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может

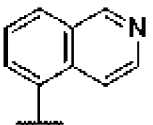
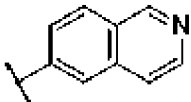
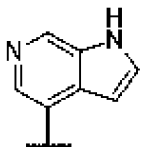
означать пиридил , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>.

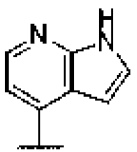
Более предпочтительно, В выбран из изохинолинила, выбранного из  и


, необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила

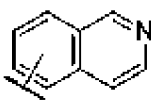
, необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила ,

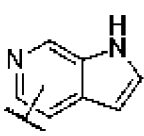
необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать изохинолинил, выбранный из

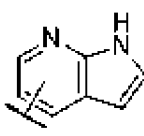
 и . В может означать 6-азаиндолил , необязательно

замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать 7-азаиндолил ,

необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать пиридил , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>.

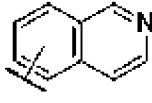
Более предпочтительно, В выбран из изохинолинила , замещенного с помощью NH<sub>2</sub>, необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как для

гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для

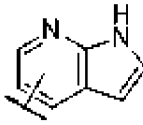
гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила , необязательно замещенного, как для

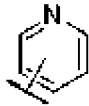


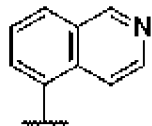
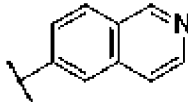
гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>. В

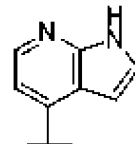
может означать изохинолинил , замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, необязательно дополнительно замещенный 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может

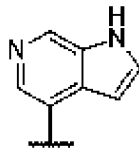
означать 6-азаиндолил , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>. В

может означать 7-азаиндолил , необязательно замещенный, как для

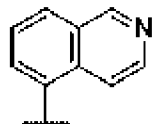
гетероарила<sup>a</sup>. В может означать пиридил , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>.

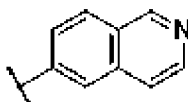
Более предпочтительно, В выбран из изохинолинила, выбранного из  и , замещенного с помощью NH<sub>2</sub>, необязательно дополнительно замещенный

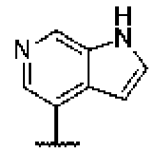
1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила , необязательно

замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила , необязательно

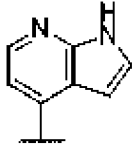
замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила , необязательно замещенного, как

для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать изохинолинил, выбранный из  и

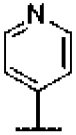
, замещенного с помощью NH<sub>2</sub>, необязательно дополнительно замещенного



1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать 6-азаиндолил ,  
необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать 7-азаиндолил

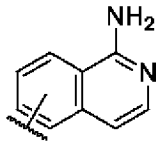


, обязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать пиридил

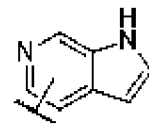


, обязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>.

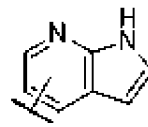
Еще более предпочтительно, В выбран из изохинолинила, замещенного



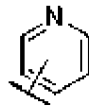
посредством NH<sub>2</sub> в положении 1 , обязательно дополнительно замещенного



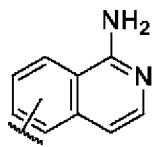
1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила , обязательно



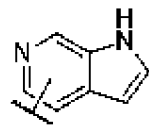
замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила , обязательно



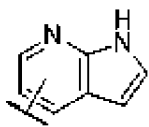
замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила , обязательно замещенного, как  
для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать изохинолинил, замещенный посредством NH<sub>2</sub> в



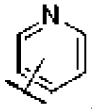
положении 1 , обязательно дополнительно замещенный 1 или 2



заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать 6-азаиндолил ,  
необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать 7-азаиндолил

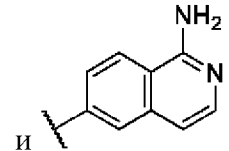


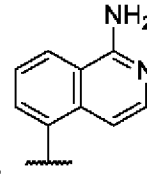
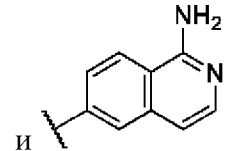
, обязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать пиридил

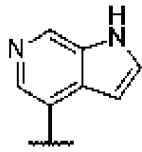


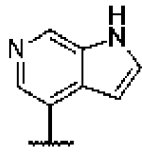
, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>.

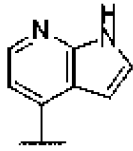
Предпочтительно, если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В выбран из: изохинолинила,

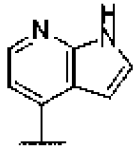


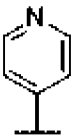
замещенного посредством NH<sub>2</sub> в положении 1, выбранного из  и , необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>;



6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-

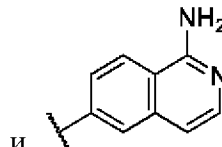
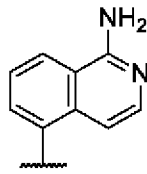


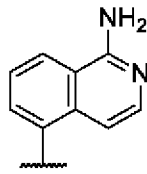
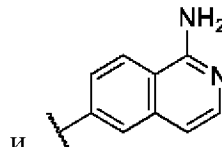
азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила

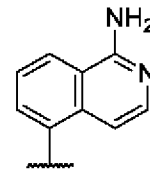


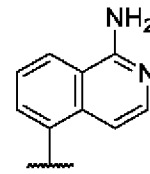
, необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>.

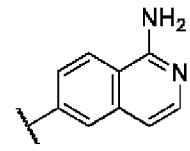
В частности, В может означать изохинолинил, замещенный посредством NH<sub>2</sub> в

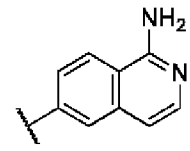


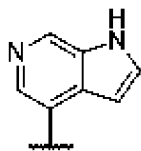
положении 1, выбранный из  и , необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать

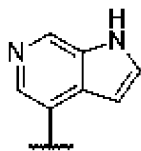


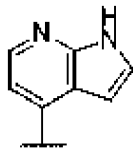
изохинолинил, замещенный посредством NH<sub>2</sub> в положении 1 , необязательно дополнительно замещенный 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может

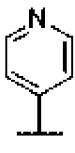


означать изохинолинил, замещенный посредством NH<sub>2</sub> в положении 1 , необязательно дополнительно замещенный 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>. В



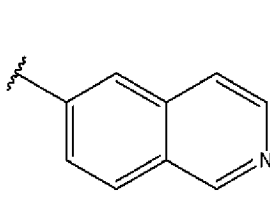
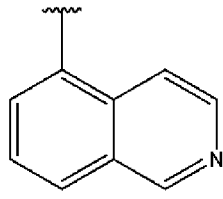
может означать 6-азаиндолил , необязательно замещенный, как для

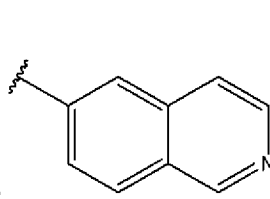
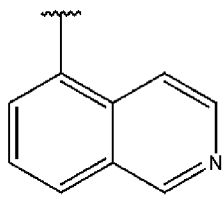
гетероарила<sup>a</sup>. В может означать 7-азаиндолил  , необязательно замещенный, как

для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать пиридил  , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>.

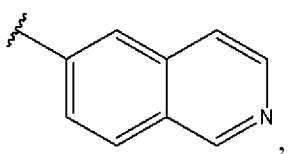
Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В предпочтительно означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>. В предпочтительно означает изохинолинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> и CF<sub>3</sub>. В предпочтительно означает изохинолинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>.

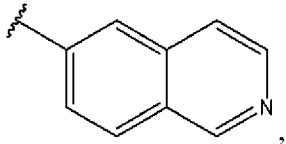
Если В означает изохинолинил, В можно выбрать из

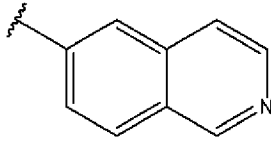
 и  , необязательно замещенный, как для

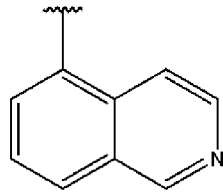
гетероарила<sup>a</sup>. В можно выбрать из  и  , необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> и

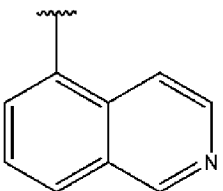
CF<sub>3</sub>. В можно выбрать из  и  , необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>.

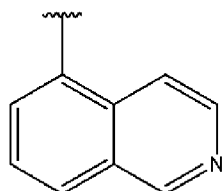
Если В означает изохинолинил, В может означать  ,

необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать ,  
необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила,  
алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sub>12</sub>, -

C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> и CF<sub>3</sub>. В может означать ,  
необязательно замещенный  
1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>,  
галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>.

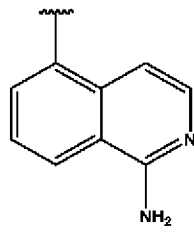
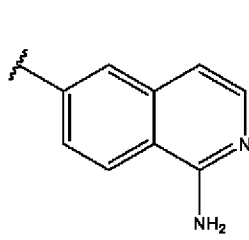
Если В означает изохинолинил, В может означать ,  
необязательно

замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать ,  
необязательно  
замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH,  
OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> и

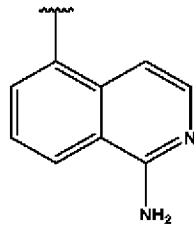
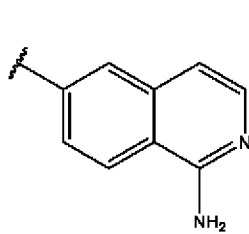
CF<sub>3</sub>. В может означать ,  
необязательно замещенный 1, 2 или 3  
заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>.

Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В предпочтительно означает изохинолинил,  
замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными  
заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>. В предпочтительно означает изохинолинил,  
замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными  
заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> и CF<sub>3</sub>. В предпочтительно  
означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, и необязательно замещенный 1 или  
2 дополнительными заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH,  
OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>.

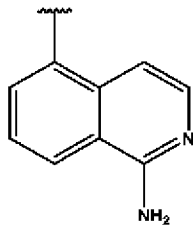
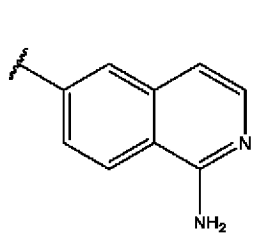
Если В означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, В можно выбрать из



и , необязательно замещенного 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>. В можно выбрать из

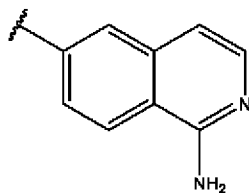


и , необязательно замещенного 1 или 2 дополнительными заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> и CF<sub>3</sub>. В

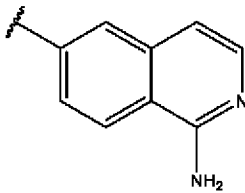


можно выбрать из и , необязательно замещенного 1 или 2 дополнительными заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, гетероарила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>.

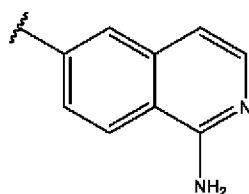
Если В означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, В может означать



, необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями,



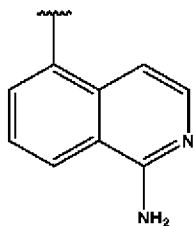
как для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать и , необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> и



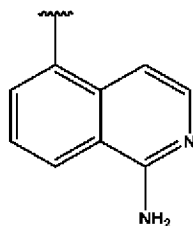
CF<sub>3</sub>. В может означать , необязательно замещенный 1 или 2

дополнительными заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>.

Если В означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, В может означать

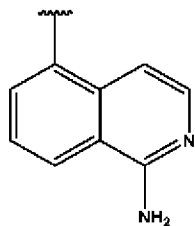


, необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как



для гетероарила<sup>a</sup>. В может означать

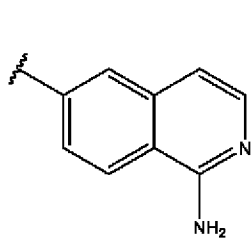
дополнительными заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> и CF<sub>3</sub>. В



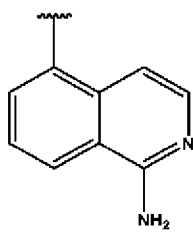
может означать

, необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>.

Если В означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, В можно выбрать из

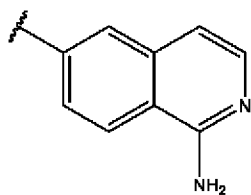


и



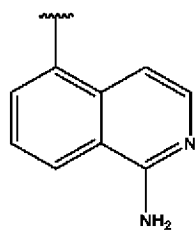
, необязательно замещенного дополнительным заместителем, выбранным из галогенов.

Если В означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, В может означать



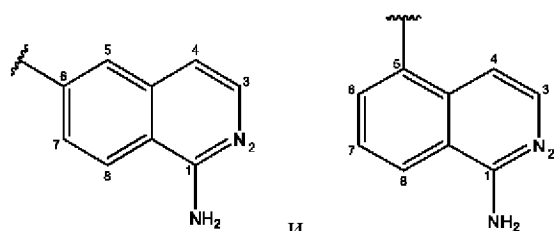
, необязательно замещенный дополнительным заместителем, выбранным из галогенов.

Если В означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, В может означать



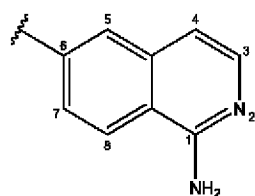
, необязательно замещенный дополнительным заместителем, выбранным из галогенов.

Если В означает изохинолинил, замещенный с помощью  $\text{NH}_2$ , В можно выбрать из



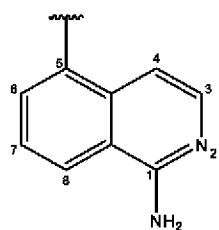
, необязательно замещенного дополнительным заместителем, выбранным из галогенов, по атому углерода, отмеченному, как 4.

Если В означает изохинолинил, замещенный с помощью  $\text{NH}_2$ , В может означать



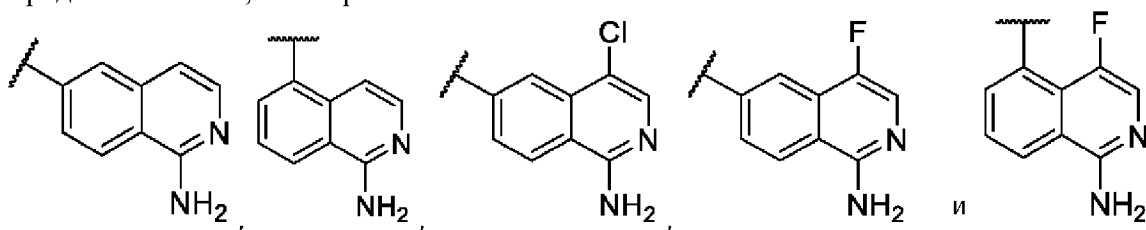
, необязательно замещенный дополнительным заместителем, выбранным из галогенов, по атому углерода, отмеченному, как 4.

Если В означает изохинолинил, замещенный с помощью  $\text{NH}_2$ , В может означать



, необязательно замещенный дополнительным заместителем, выбранным из галогенов, по атому углерода, отмеченному, как 4.

Предпочтительно, В выбран из:



Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В может означать 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2, 3 или 4 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S и O, которое замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN,





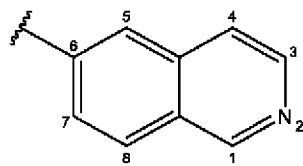
означать изохинолинил, который замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>.

Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В может означать изохинолинил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> и CF<sub>3</sub>.

Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В может означать изохинолинил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси.

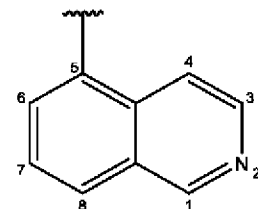
Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В может означать изохинолинил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранным из -ОМе.

Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В может означать изохинолинил, замещенный с



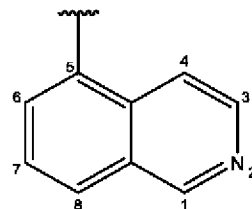
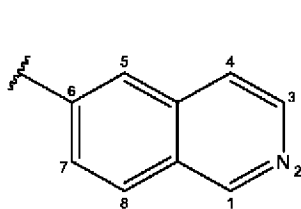
помощью -ОМе. В можно выбрать из:

, замещенного с помощью -



ОМе по одному из атомов углерода, отмеченных, как 3, 4, 5, 7 или 8; и

, замещенного с помощью -ОМе по одному из атомов углерода, отмеченных, как 3, 4, 6, 7

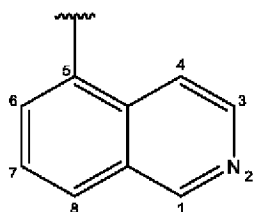


или 8. В можно выбрать из

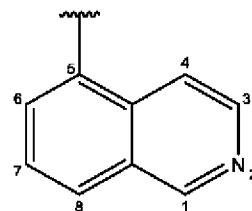
и

, замещенного с

помощью -ОМе, по атому углерода, отмеченному, как 8. В может означать



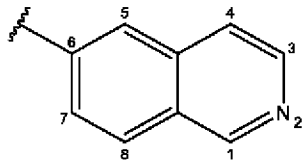
, замещенный с помощью -ОМе по одному из атомов углерода,



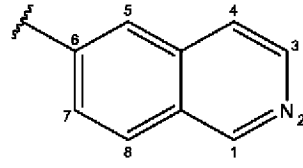
отмеченных, как 3, 4, 6, 7 или 8. В может означать

, замещенный с

помощью -ОМе, по атому углерода, отмеченному, как 8. В может означать



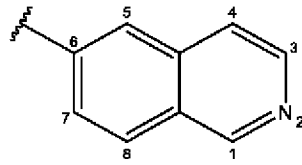
, замещенный с помощью -OMe по одному из атомов углерода,



отмеченных, как 3, 4, 5, 7 или 8. В может означать

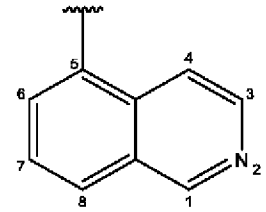
помощью -OMe, по атому углерода, отмеченному, как 8.

Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В может означать изохинолинил, замещенный с



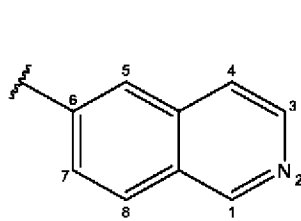
помощью -Me. В можно выбрать из:

, замещенного с помощью -Me

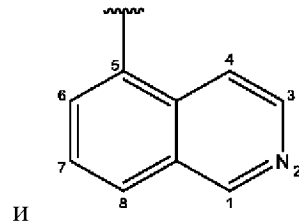


по одному из атомов углерода, отмеченных, как 3, 4, 5, 7 или 8; и

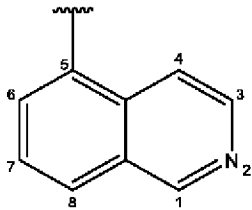
замещенного с помощью -Me по одному из атомов углерода, отмеченных, как 3, 4, 6, 7



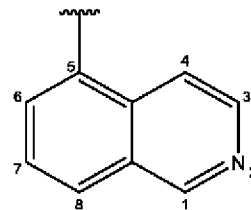
или 8. В можно выбрать из



помощью -Me, по атому углерода, отмеченному, как 8. В может означать

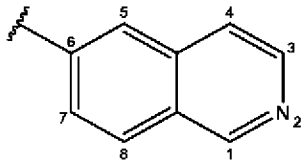


, замещенный с помощью -Me по одному из атомов углерода,

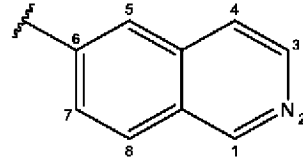


отмеченных, как 3, 4, 6, 7 или 8. В может означать

помощью -Me, по атому углерода, отмеченному, как 8. В может означать



, замещенный с помощью -Me по одному из атомов углерода,



отмеченных, как 3, 4, 5, 7 или 8. В может означать

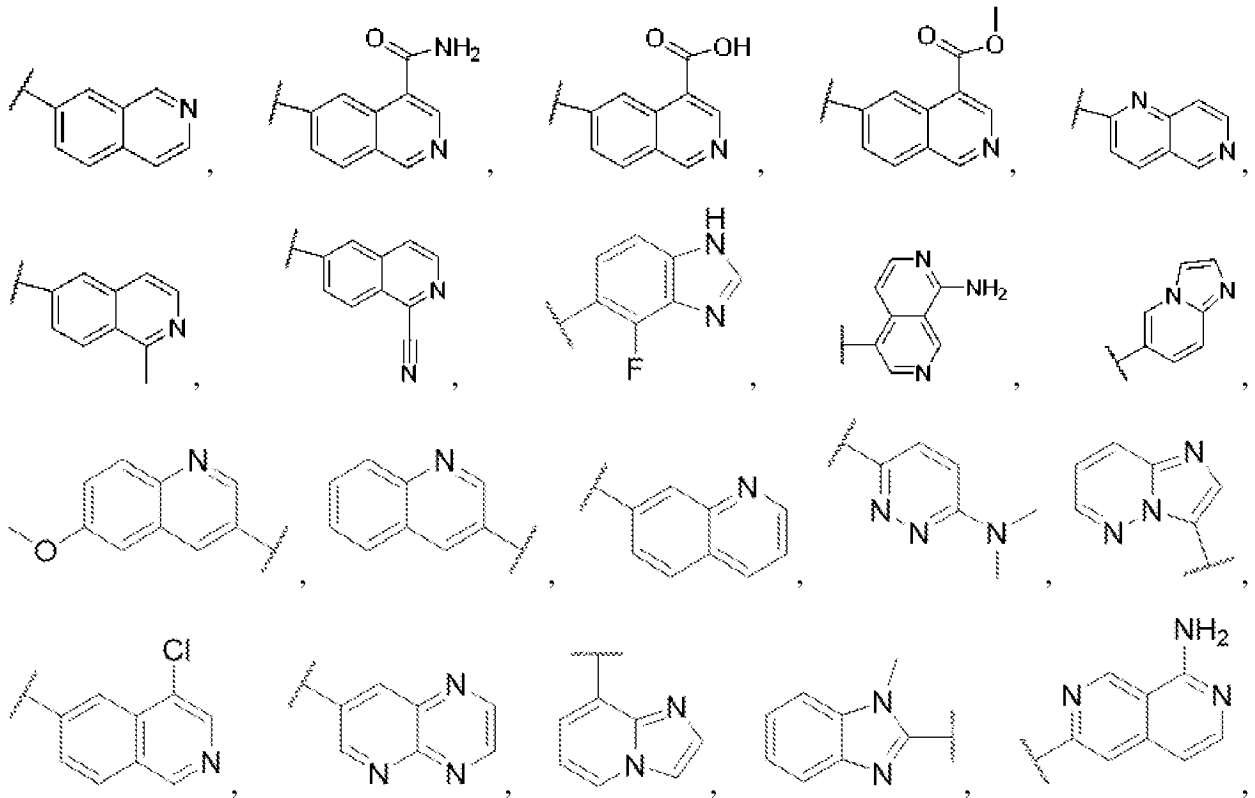
помощью -Me, по атому углерода, отмеченному, как 8.

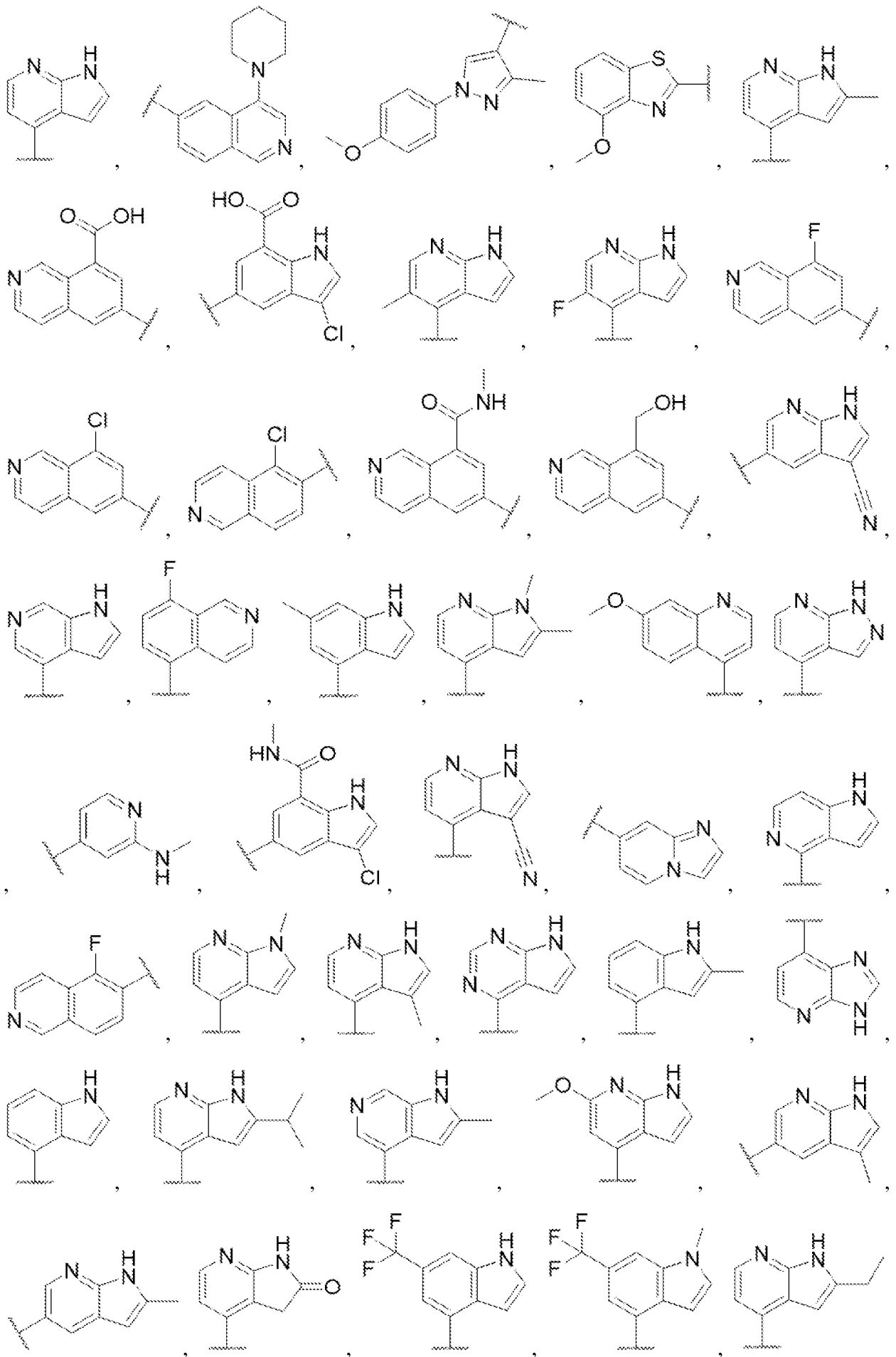
Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В может означать 9-членное бициклическое ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR12, S и O; где В может быть необязательно замещен, как для гетероарила<sup>a</sup>.

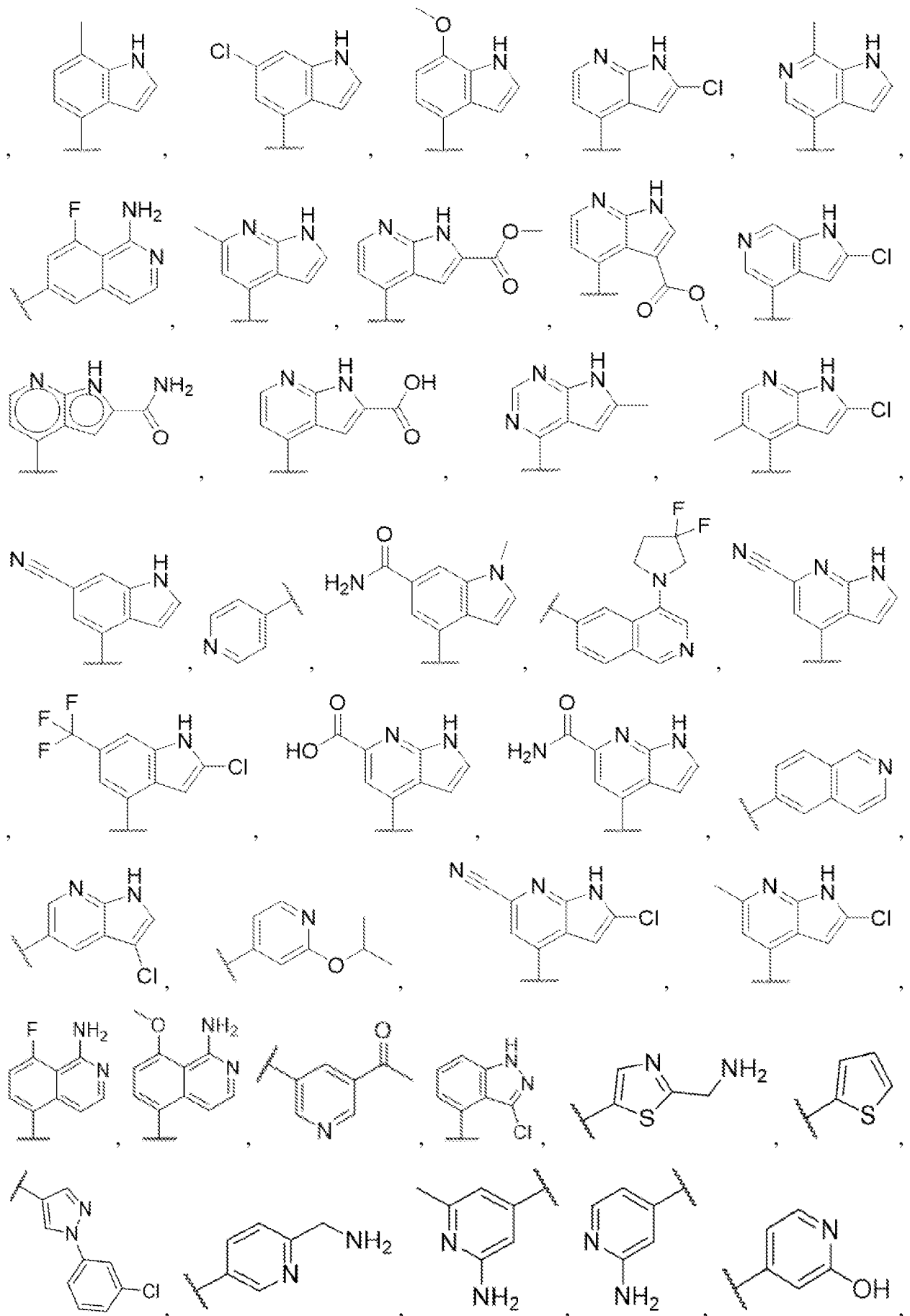
Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В может означать 9-членное бициклическое ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR12, S и O; где В замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR13R14, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR12, -C(=O)NR13R14 и CF<sub>3</sub>; где заместители В присоединены только к являющимся углеродом элементам кольца.

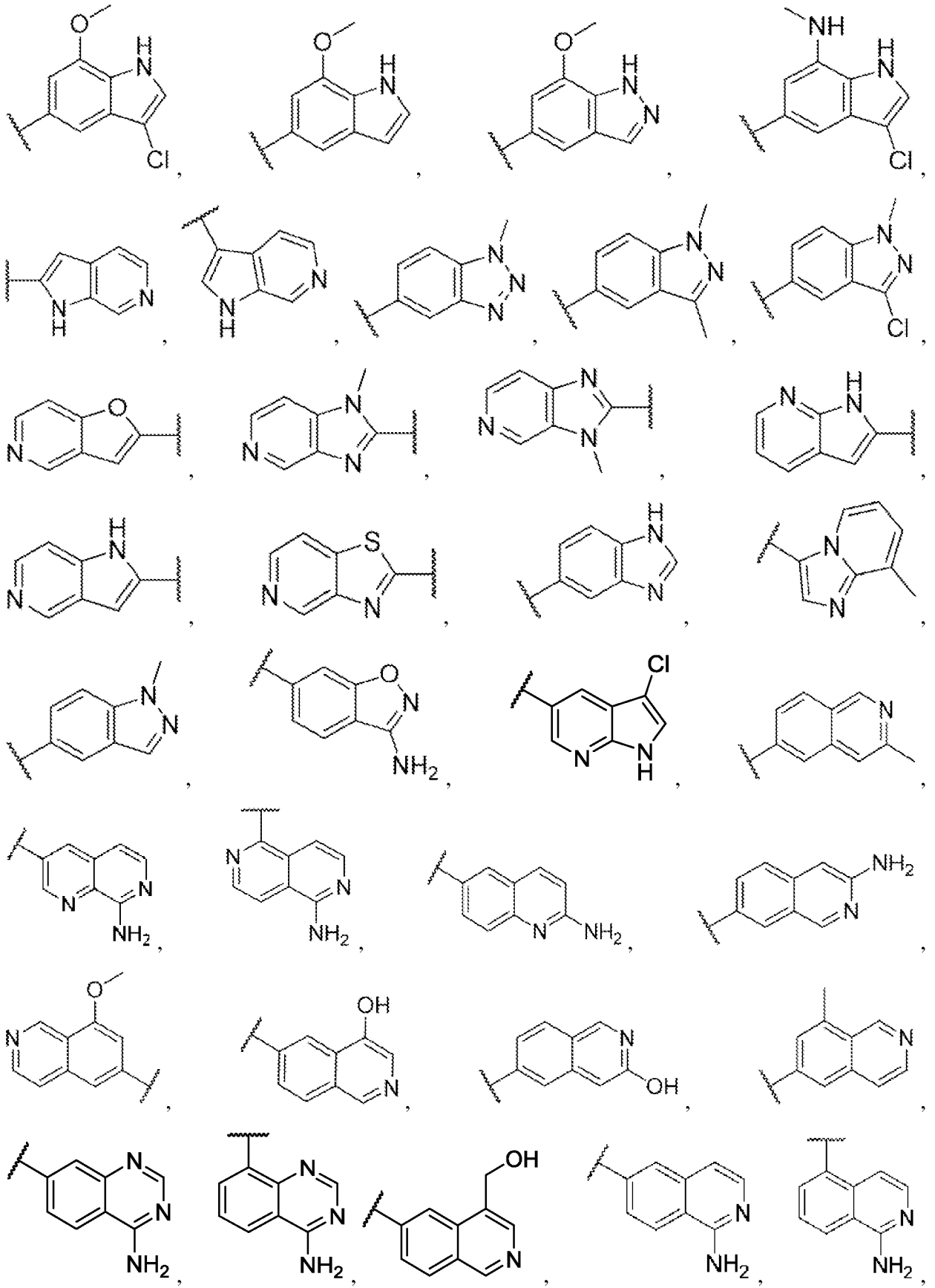
Предпочтительно, если В означает гетероарил<sup>a</sup>, оптимальные заместители в В, если это возможно, независимо выбраны из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR13R14, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR12, -C(=O)NR13R14 и CF<sub>3</sub>.

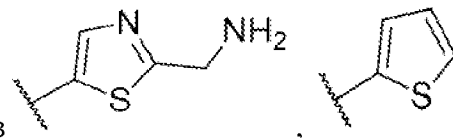
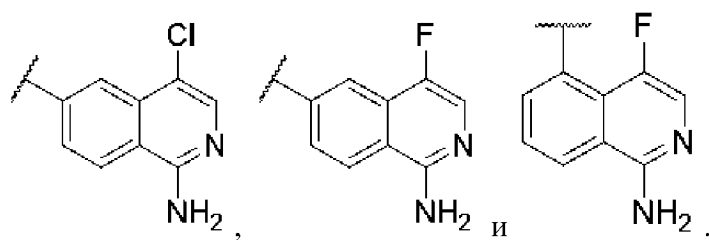
Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В можно выбрать из



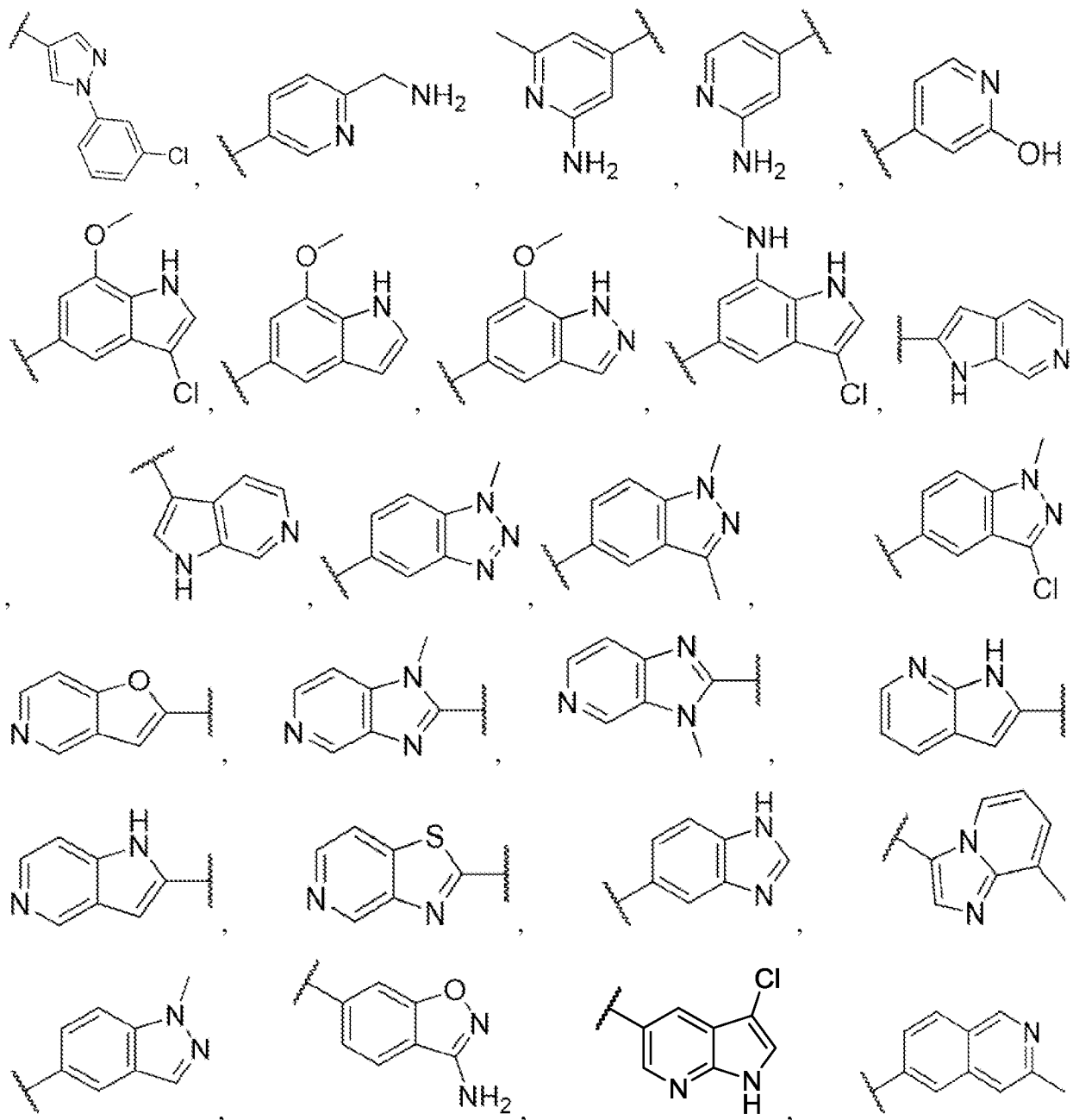




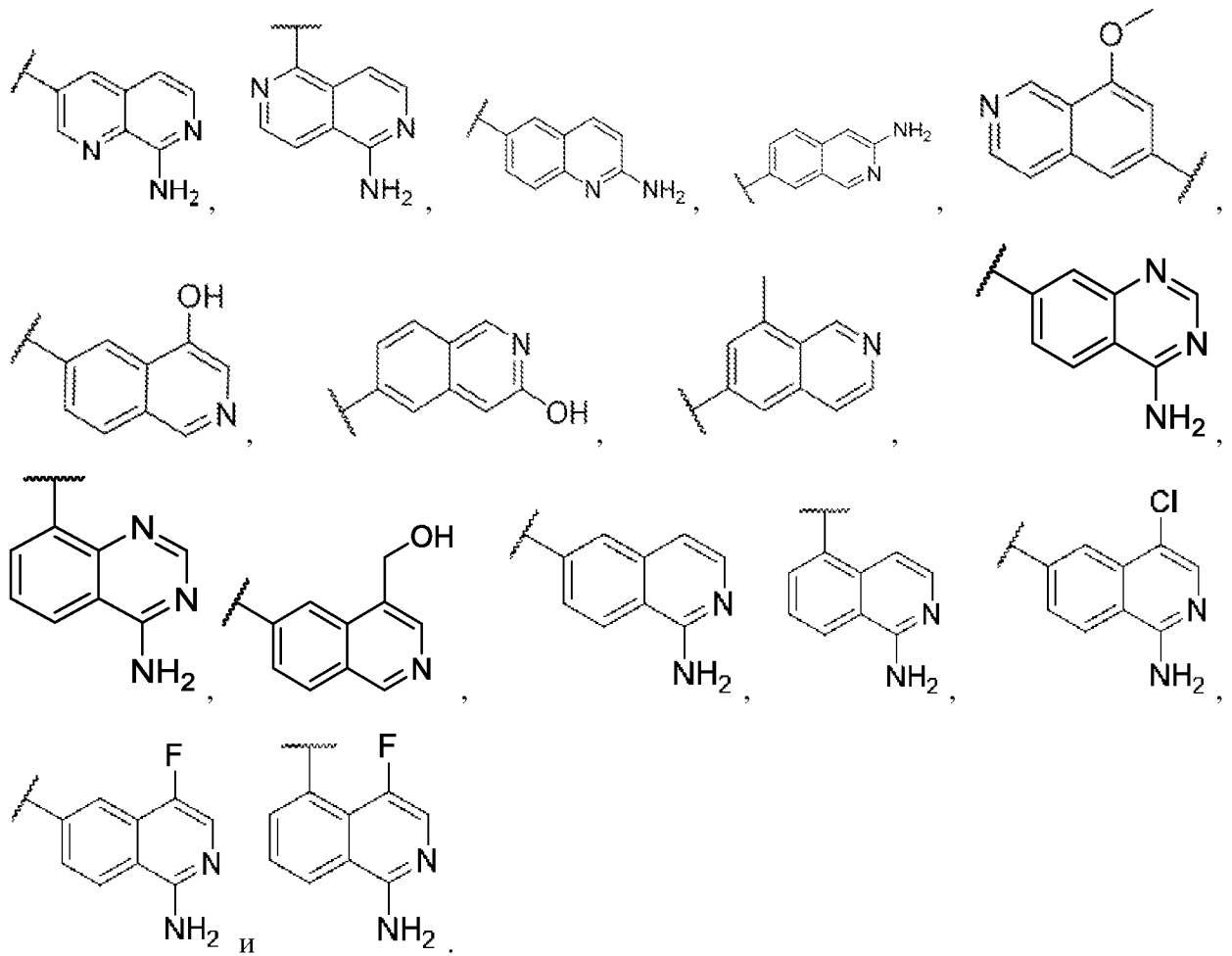




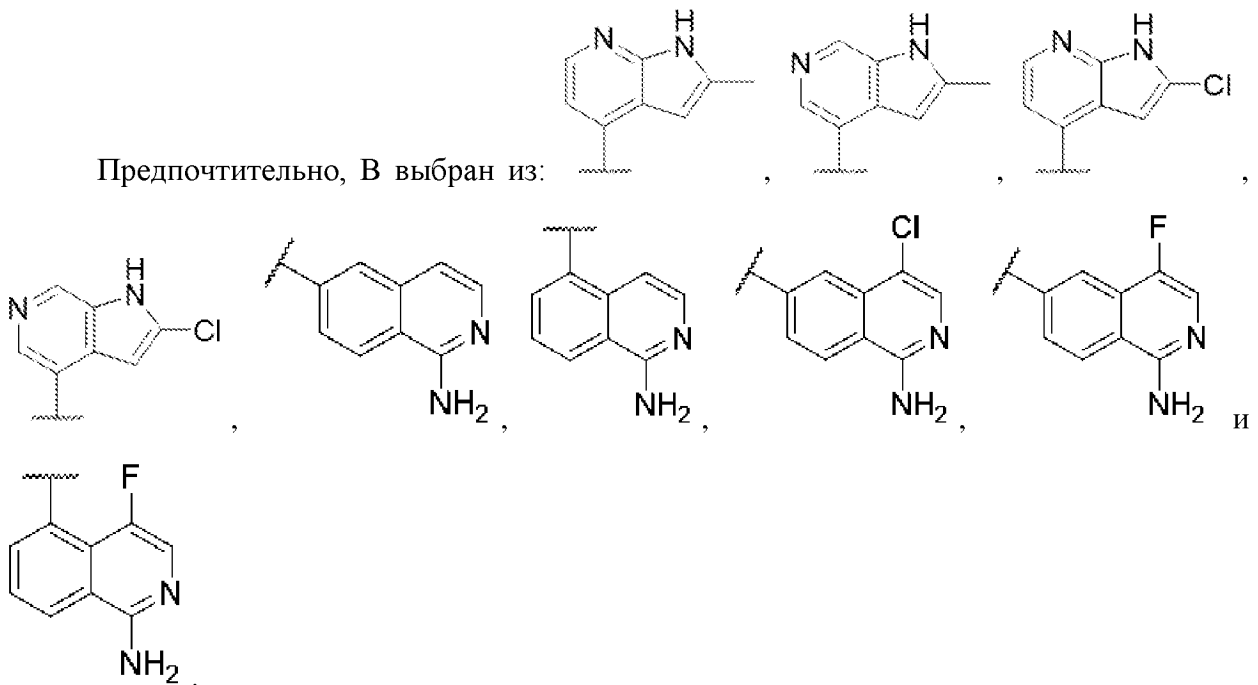
Если В означает гетероарил<sup>a</sup>, В можно выбрать из



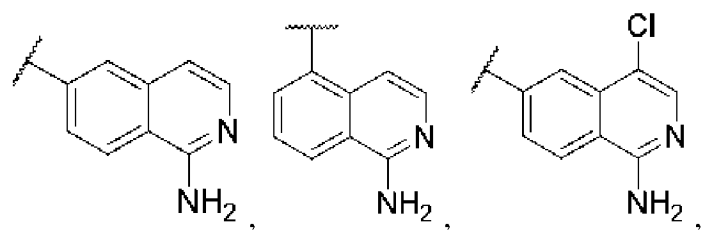


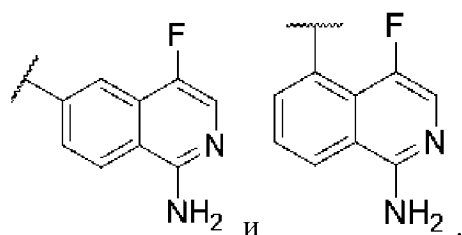


Предпочтительно, В выбран из:



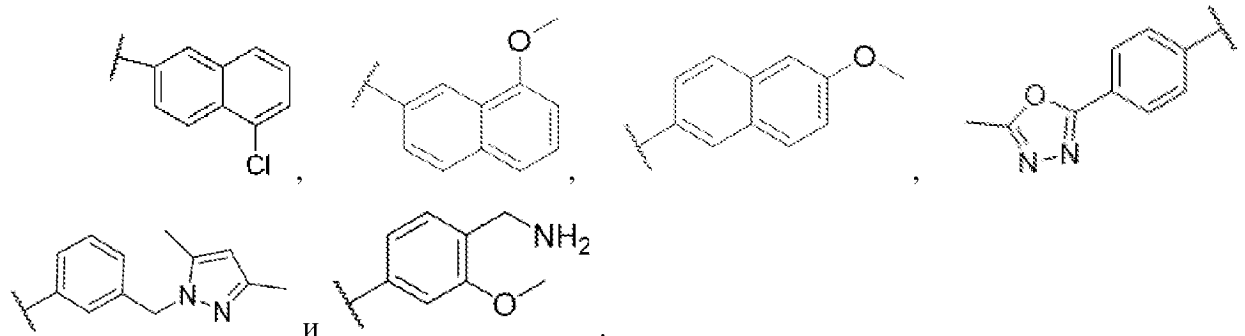
Предпочтительно, В выбран из:



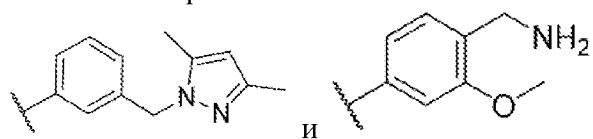


В может означать арил. В может означать фенил или нафтил, где В может быть необязательно замещен как для арила. Если В означает арил, предпочтительно В означает фенил, где В может быть необязательно замещен как для арила.

В можно выбрать из:



В можно выбрать из:



В может означать 5-6-членное неароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее один элемент кольца N, которое, если возможно, может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями, где неароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN и CF<sub>3</sub>.

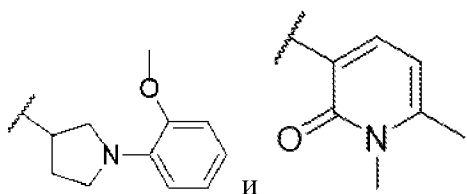
В может означать пирролидин, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN и CF<sub>3</sub>.

В может означать пирролидин, который может быть необязательно замещен 1 арилом<sup>b</sup>.

В может означать пиридон, который является ненасыщенным с 2 двойными связями, который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN и CF<sub>3</sub>.

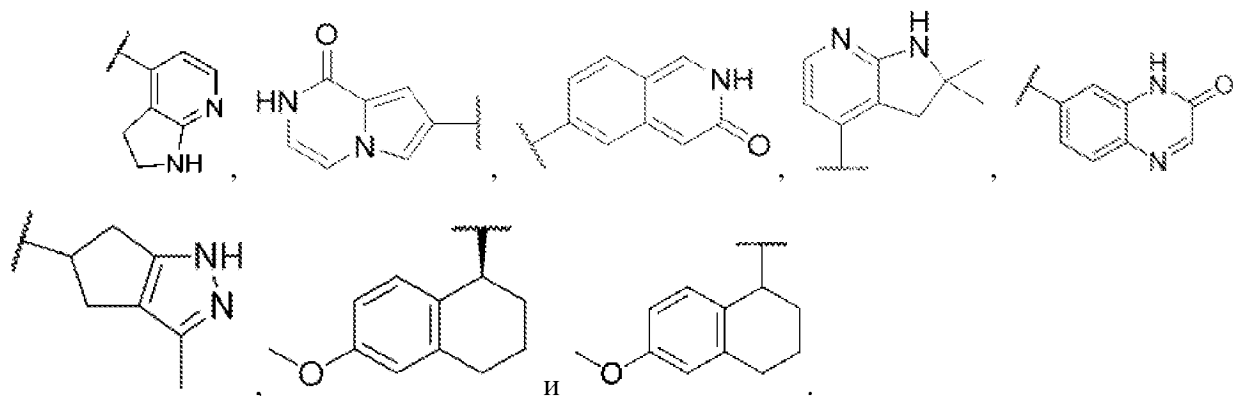
В может означать пиридон, который является ненасыщенным с 2 двойными связями, замещенный двумя алкильными группами.

В можно выбрать из:

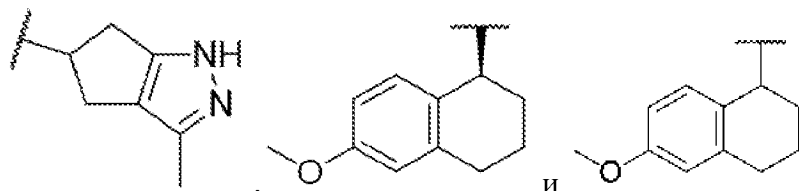


В может означать конденсированное 5,5-, 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо, содержащее ароматическое кольцо, сконденсированное с неароматическим кольцом, где бициклическое кольцо необязательно содержит один или два элемента кольца N, где конденсированное 5,5-, 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN и CF<sub>3</sub>, где 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

В можно выбрать из:



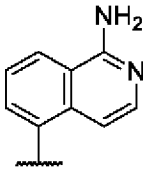
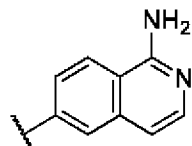
В можно выбрать из:

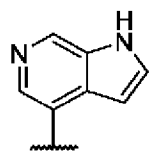


Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; и В означает гетероарил<sup>a</sup>.

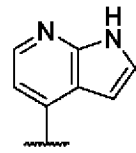
Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; и В означает гетероарил<sup>a</sup>. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; и В означает гетероарил<sup>a</sup>.

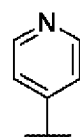
Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; и В выбран из: изохинолинила, замещенного посредством

$\text{NH}_2$  в положении 1, выбранного из  и , необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила

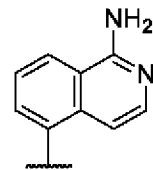


, необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила

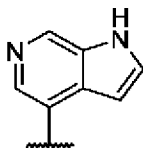


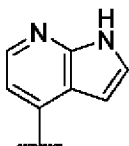
необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>.

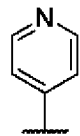
Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; и В выбран из:

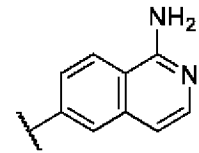
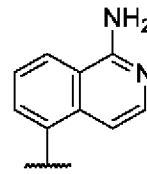
изохинолинила, замещенного посредством  $\text{NH}_2$  в положении 1, выбранного из 

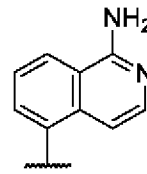
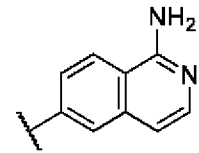
и , необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как

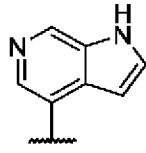
для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для

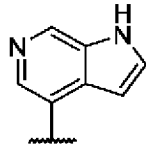
гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;

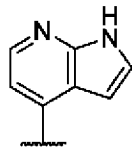
и пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; и В выбран из: изохинолинила, замещенного

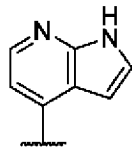


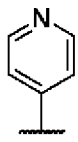
посредством  $\text{NH}_2$  в положении 1, выбранного из  и , необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>;



6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-



азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила



, необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>.

Более предпочтительно,  $Z$  выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола;  $X$  означает  $\text{CR}_1\text{R}_2$ ;  $\text{R}_1$  означает  $\text{H}$ ;  $\text{R}_2$  означает  $\text{H}$ ;  $\text{Y}$  означает  $\text{NH}$ ; и  $\text{B}$  означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>.

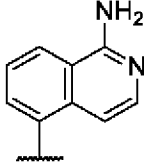
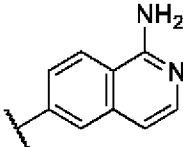
Более предпочтительно,  $Z$  выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола;  $X$  означает  $\text{CR}_1\text{R}_2$ ;  $\text{R}_1$  означает  $\text{H}$ ;  $\text{R}_2$  означает  $\text{H}$ ;  $\text{Y}$  означает  $\text{NH}$ ; и  $\text{B}$  означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>. Более предпочтительно,  $Z$  выбран из фенила, пиримидина и пиридина;  $X$  означает  $\text{CR}_1\text{R}_2$ ;  $\text{R}_1$  означает  $\text{H}$ ;  $\text{R}_2$  означает  $\text{H}$ ;  $\text{Y}$  означает  $\text{NH}$ ; и  $\text{B}$  означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>.

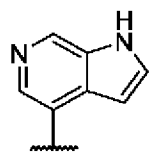
Еще более предпочтительно  $Z$  выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола;  $X$  означает  $\text{CR}_1\text{R}_2$ ;  $\text{R}_1$  означает  $\text{H}$ ;  $\text{R}_2$  означает  $\text{H}$ ;  $\text{Y}$  означает  $\text{NH}$ ; и  $\text{B}$  означает изохинолинил, замещенный с помощью  $\text{NH}_2$ , и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>.

Еще более предпочтительно  $Z$  выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола;  $X$  означает  $\text{CR}_1\text{R}_2$ ;  $\text{R}_1$  означает  $\text{H}$ ;  $\text{R}_2$  означает  $\text{H}$ ;  $\text{Y}$  означает  $\text{NH}$ ; и  $\text{B}$  означает изохинолинил, замещенный с помощью  $\text{NH}_2$ , и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>. Более предпочтительно,  $Z$  выбран из фенила, пиримидина и пиридина;  $X$  означает  $\text{CR}_1\text{R}_2$ ;  $\text{R}_1$  означает  $\text{H}$ ;  $\text{R}_2$  означает  $\text{H}$ ;  $\text{Y}$  означает  $\text{NH}$ ; и  $\text{B}$  означает изохинолинил, замещенный с помощью  $\text{NH}_2$ , и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>.

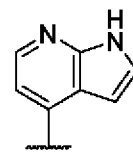
Предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia),

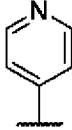
формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; и В означает гетероарил<sup>a</sup>. Более предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; и В выбран из: изохинолинила, замещенного посредством

NH<sub>2</sub> в положении 1, выбранного из  и , необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила



, необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила

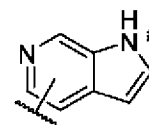


необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>. Более предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или

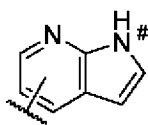
формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; и В означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>. Более предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; и В означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>.

Если В означает гетероарил<sup>a</sup> и представляет собой 9-членное бициклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное кольцо, сконденсированное с 6-членным кольцом, и В присоединен к Y через 6-членное кольцо, то 9-членное бициклическое ароматическое кольцо предпочтительно содержит 1 или 2 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S и O; и является необязательно замещенным, как для гетероарила<sup>a</sup>.

Если В означает гетероарил<sup>a</sup> и выбран из 6-азаиндолила



и 7-



азаиндолила . В предпочтительно является необязательно замещенным, как для гетероарила<sup>a</sup>, и любые оптимальные заместители находятся, если это возможно, у любого элемента кольца кроме элемента кольца, отмеченного с помощью #. Следует понимать, что элемент кольца, отмеченный с помощью #, представляет собой элемент кольца, представленный, как "NH", т. е. азот является частью 5-членного пиррольного кольца.

n может равняться 0, 1 или 2. n может равняться 0. n может равняться 1. n может равняться 2. n может равняться 1 или 2. Предпочтительно n равно 0 или 1.

Если n равно 0, R5 отсутствует.

Если содержится (т. е. если n не равно 0), R5 можно независимо выбрать из алкила, циклопропила, алкокси, галогена, OH, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>COOH и CF<sub>3</sub>.

R5 можно независимо выбрать из алкила, алкокси, галогена, OH, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>COOH и CF<sub>3</sub>.

R5 можно независимо выбрать из CH<sub>3</sub>, OH, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, Cl, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-</sub>

<sub>6</sub>COOH, CN, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> и .

R5 можно независимо выбрать из алкила, алкокси, галогена, CN и CF<sub>3</sub>.

R5 можно независимо выбрать из небольшого алкила, O-(небольшой алкил), галогена, CN и CF<sub>3</sub>.

Предпочтительно, R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl.

Предпочтительно, R5 независимо выбран из OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F и Cl.

R5 может означать CH<sub>3</sub>. R5 может означать CH<sub>2</sub>OH. R5 может означать OCH<sub>3</sub>. R5 может означать OiPr. R5 может означать CF<sub>3</sub>. R5 может означать F. R5 может означать CN. R5 может означать Cl.

Если Z означает 6-членное кольцо, R5 предпочтительно находится в орто- или мета-положении по отношению к заместителю X.

Предпочтительно, n равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl.

Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; n равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl.

Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; n равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub>

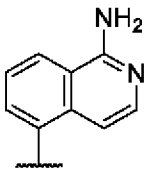
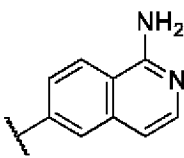
означает H; Y означает NH; n равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl.

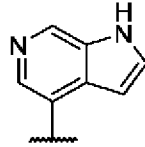
Предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; n равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl.

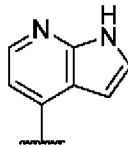
Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В означает гетероарил<sup>a</sup> и n равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl.

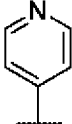
Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В означает гетероарил<sup>a</sup> и n равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; и В означает гетероарил<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl.

Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В выбран из: изохинолинила, замещенного посредством NH<sub>2</sub> в

положении 1, выбранного из  и , необязательно дополнительно

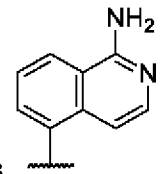
замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила ,

необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила , необязательно

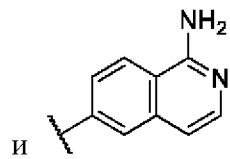
замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl.

Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В выбран из:

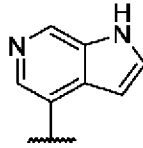




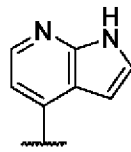
изохинолинила, замещенного посредством  $\text{NH}_2$  в положении 1, выбранного из



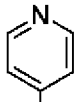
и , необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как



для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для



гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;

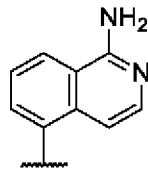


и пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; и R5

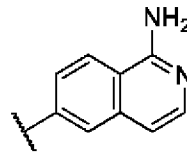
независимо выбран из  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OiPr}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{CN}$  и  $\text{Cl}$ . Более предпочтительно,

Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает  $\text{CR}_1\text{R}_2$ ; R1 означает H; R2

означает H; Y означает NH; В выбран из: изохинолинила, замещенного посредством  $\text{NH}_2$  в



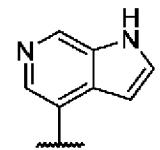
положении 1, выбранного из



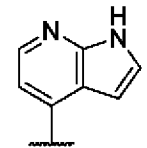
и

, необязательно дополнительно

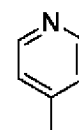
замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила



необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила



необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила



замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из  $\text{CH}_3$ ,

$\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OiPr}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{CN}$  и  $\text{Cl}$ .

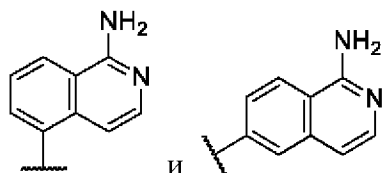
Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиазина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; B означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl.

Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; B означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; B означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl.

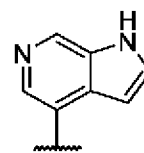
Еще более предпочтительно Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиазина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; B означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl.

Еще более предпочтительно Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; B означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; B означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl.

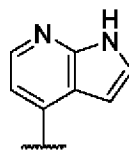
Предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; B означает гетероарил<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl. Более предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; B выбран из: изохинолинилла, замещенного посредством NH<sub>2</sub> в положении 1,



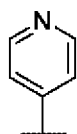
выбранного из и , необязательно дополнительно замещенного 1



или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила



замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила



как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила

, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>;  $n$  равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl. Более предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>;  $n$  равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl. Более предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>;  $n$  равно 0 или 1; и R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl.

AW- можно выбрать из:

$-(CHR)_{12}-A$ ,  $-O-(CHR)_{12}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-6}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-6}-O-(CH_2)_{0-6}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-6}-NH-(CH_2)_{0-6}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-6}-NR_{12}-(CH_2)_{1-6}-C(=O)-A$ ,  $-(CH_2)_{0-6}-NH-C(=O)-(CH_2)_{0-6}-A$ ,  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-6}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-6}-C(=O)-(CH_2)_{0-6}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-6}-(\text{фенил})-(CH_2)_{0-6}-A$ ,  $-NH-SO_2-A$  и  $-SO_2-NH-A$ .

Если A- означает  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-6}-A$ , или  $-(CH_2)_{0-6}-C(=O)-(CH_2)_{0-6}-A$ , AW- предпочтительно присоединен к являющемуся углеродом элементу кольца Z.

AW- можно выбрать из:

$-(CHR)_{12}-A$ ,  $-O-(CHR)_{12}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-5}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-5}-O-(CH_2)_{0-5}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-5}-NH-(CH_2)_{0-5}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-5}-NR_{12}-(CH_2)_{1-5}-C(=O)-A$ ,  $-(CH_2)_{0-5}-NH-C(=O)-(CH_2)_{0-5}-A$ ,  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-5}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-5}-C(=O)-(CH_2)_{0-5}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-5}-(\text{фенил})-(CH_2)_{0-5}-A$ ,  $-NH-SO_2-A$  и  $-SO_2-NH-A$ .

AW- можно выбрать из:

$-(CHR)_{12}-A$ ,  $-O-(CHR)_{12}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-4}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-4}-O-(CH_2)_{0-4}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-4}-NH-(CH_2)_{0-4}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{12}-(CH_2)_{1-4}-C(=O)-A$ ,  $-(CH_2)_{0-4}-NH-C(=O)-(CH_2)_{0-4}-A$ ,  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-4}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-4}-C(=O)-(CH_2)_{0-4}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-4}-(\text{фенил})-(CH_2)_{0-4}-A$ ,  $-NH-SO_2-A$  и  $-SO_2-NH-A$ .

AW- можно выбрать из:

$-(CHR)_{12}-A$ ,  $-O-(CHR)_{12}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NH-(CH_2)_{0-3}-A$

$^3\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-NR}_{12}\text{-(CH}_2)_{1-3}\text{-C(=O)-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-NH-C(=O)-(CH}_2)_{0-3}\text{-A}$ ,  $-\text{C(=O)NR}_{12}\text{-(CH}_2)_{0-3}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-C(=O)-(CH}_2)_{0-3}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-(фенил)-(CH}_2)_{0-3}\text{-A}$ ,  $-\text{NH-SO}_2\text{-A}$  и  $-\text{SO}_2\text{-NH-A}$ .

Предпочтительно, AW- можно выбрать из:

$-\text{O-(CHR)}_{12}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-O-(CH}_2)_{0-3}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-NH-(CH}_2)_{0-3}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-NR}_{12}\text{-(CH}_2)_{1-3}\text{-C(=O)-A}$  и  $-\text{C(=O)NR}_{12}\text{-(CH}_2)_{0-3}\text{-A}$ .

Более предпочтительно, AW- можно выбрать из:

$-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-O-(CH}_2)_{0-3}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-NH-(CH}_2)_{0-3}\text{-A}$  и  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-NR}_{12}\text{-(CH}_2)_{1-3}\text{-C(=O)-A}$ .

Более предпочтительно AW- выбран из  $-\text{O-(CH(CH}_3))\text{-A}$ ,  $-\text{A}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{-A}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O-A}$ ,  $-\text{C(=O)-(CH}_2)\text{-A}$ ,  $-\text{O-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-A}$ ,  $-\text{NH-CH}_2\text{-A}$  и  $-\text{NH-(CH}_2)_2\text{-C(=O)-A}$ .

Более предпочтительно AW- выбран из  $-\text{A}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{-A}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O-A}$ ,  $-\text{O-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-A}$ ,  $-\text{NH-CH}_2\text{-A}$  и  $-\text{NH-(CH}_2)_2\text{-C(=O)-A}$ .

A может означать 4-15-членную моно-, би- или трициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C(=O)R}_{12}$ ,  $\text{C(=O)OR}_{13}$ ,  $\text{C(=O)NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ , CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной; где, если A означает трициклическую кольцевую систему, каждое из трех колец трициклической кольцевой системы сконденсировано, содержит мостик или является спирсочлененным по меньшей мере с одним из других колец трициклической кольцевой системы.

A может означать 4-15-членную моно-, би- или трициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C(=O)R}_{12}$ ,  $\text{C(=O)OR}_{13}$ ,  $\text{C(=O)NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ , CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной; где, если A означает трициклическую кольцевую систему, каждое из трех колец трициклической кольцевой системы сконденсировано, содержит мостик или является спирсочлененным по меньшей мере с одним из других колец трициклической кольцевой системы.

A может означать 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C(=O)R}_{12}$ ,  $\text{C(=O)OR}_{13}$ ,  $\text{C(=O)NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ , CN; где, если A означает

бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

А может означать 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно один или два дополнительных элемента кольца, независимо выбранные из N, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. А может означать 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно один или два дополнительных элемента кольца, независимо выбранные из N, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила и циклоалкила; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. А может означать 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно один дополнительный элемент кольца, независимо выбранные из N, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила и циклоалкила; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

А может означать 4-7-членную моноциклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно один или два дополнительных элемента кольца, независимо выбранные из N, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN. А может означать 4-7-членную моноциклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно один или два дополнительных элемента кольца, независимо выбранные из N, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила и циклоалкила. А может означать 4-7-членную моноциклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно один дополнительный элемент кольца, независимо выбранные из N, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила и циклоалкила.

А означает 6-членную моноциклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N, где кольцевая система замещена 1 заместителем, выбранным из алкила и циклоалкила. Более предпочтительно, А означает 6-членную моноциклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N, где кольцевая система замещена

1 алкильным заместителем, выбранным из метила, этила, изопропила и циклопропила. Предпочтительно, 6-членная моноциклическая кольцевая система, содержащая один элемент кольца N, присоединена к W через атом углерода в пара-положении к атому азота.

A может означать 4-12-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN;

где бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

A может означать 6-12-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN;

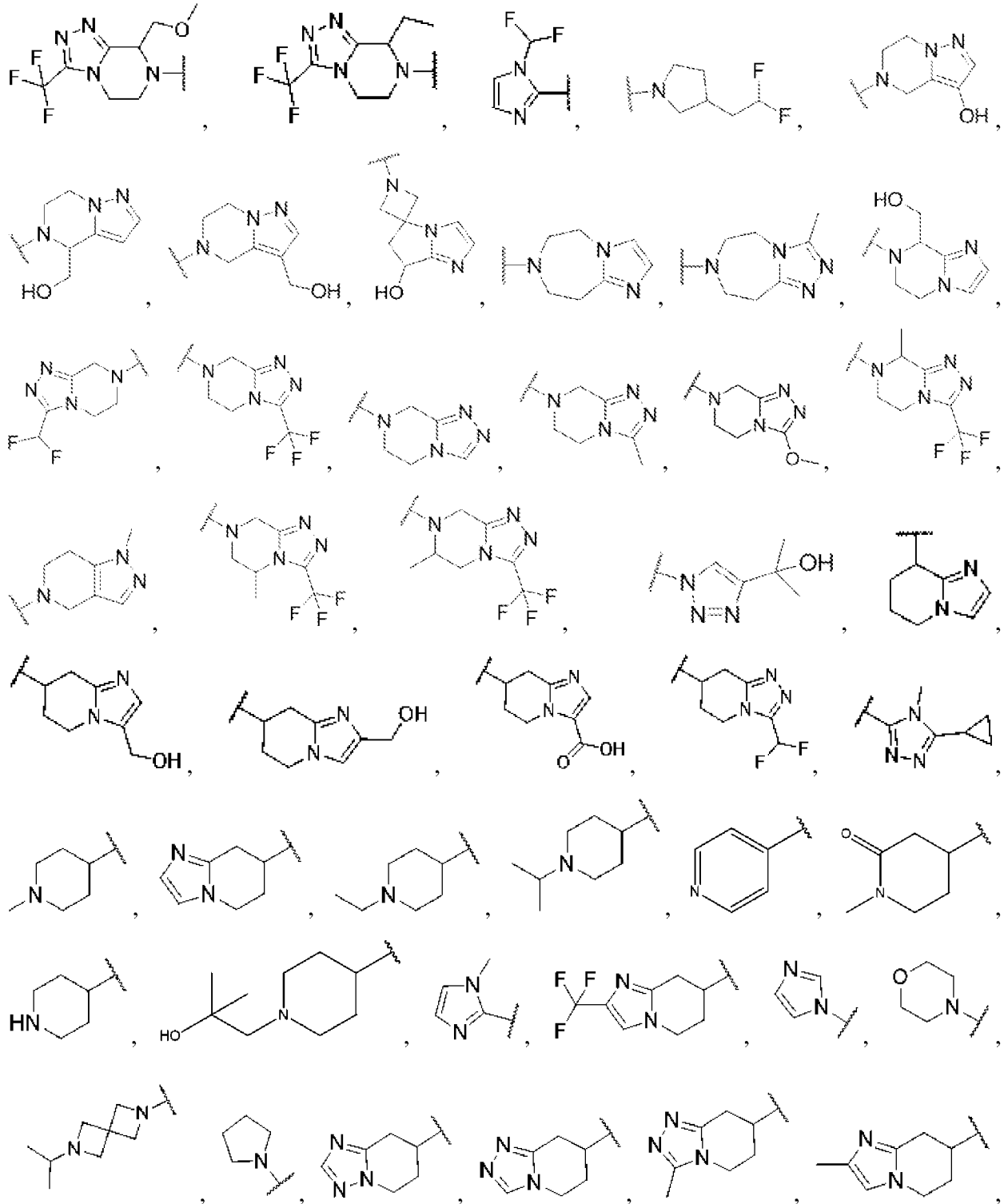
где бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

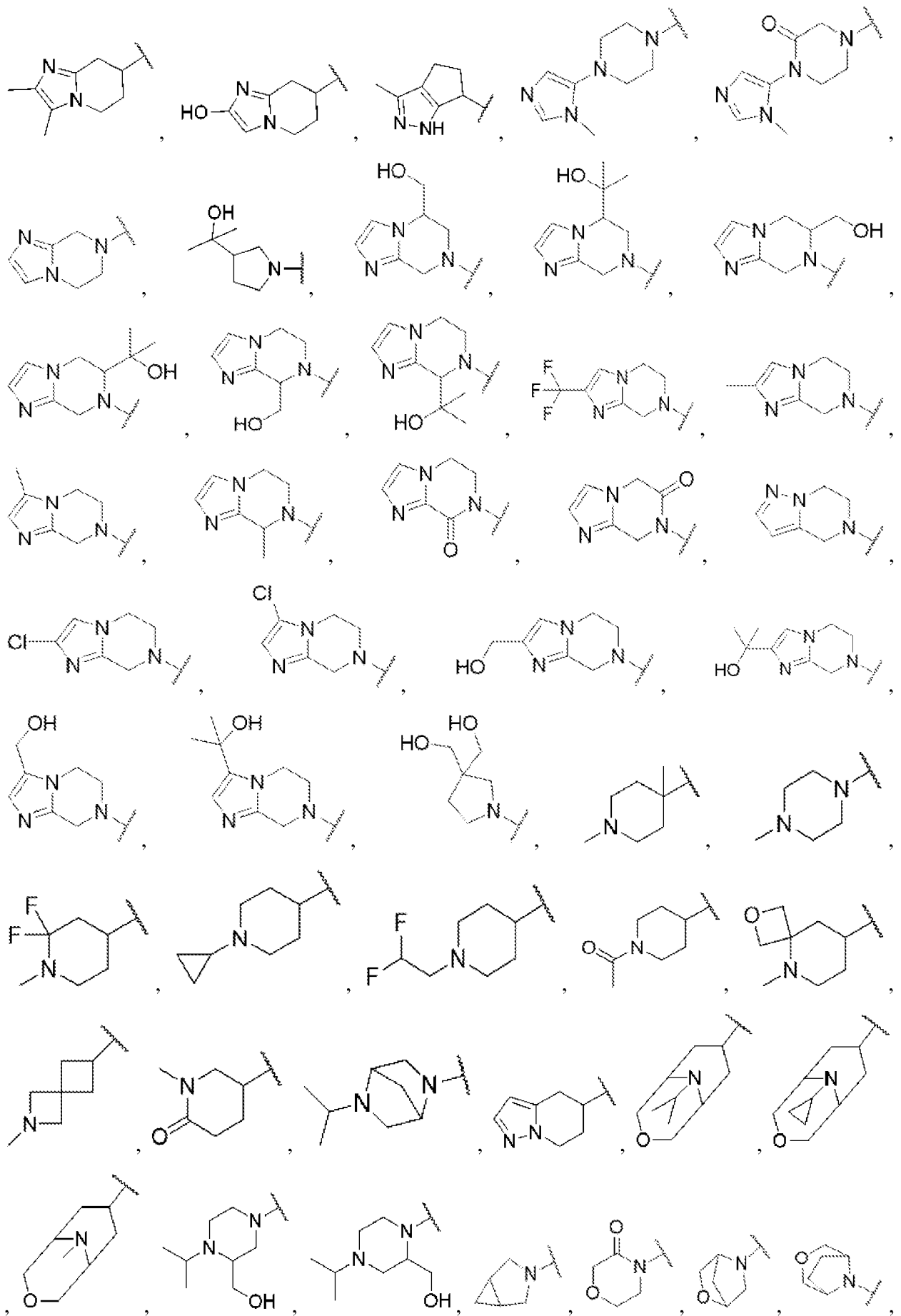
A может означать конденсированную 6-12-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где конденсированная кольцевая система состоит из ароматического кольца, сконденсированного с неароматическим кольцом, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN. A может означать конденсированную 6-12-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где конденсированная кольцевая система состоит из ароматического кольца, сконденсированного с неароматическим кольцом, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила и CF<sub>3</sub>.

A может означать конденсированную 6-12-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где конденсированная кольцевая система состоит из 5-членного ароматического кольца, сконденсированного с 6-членным неароматическим кольцом, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо,

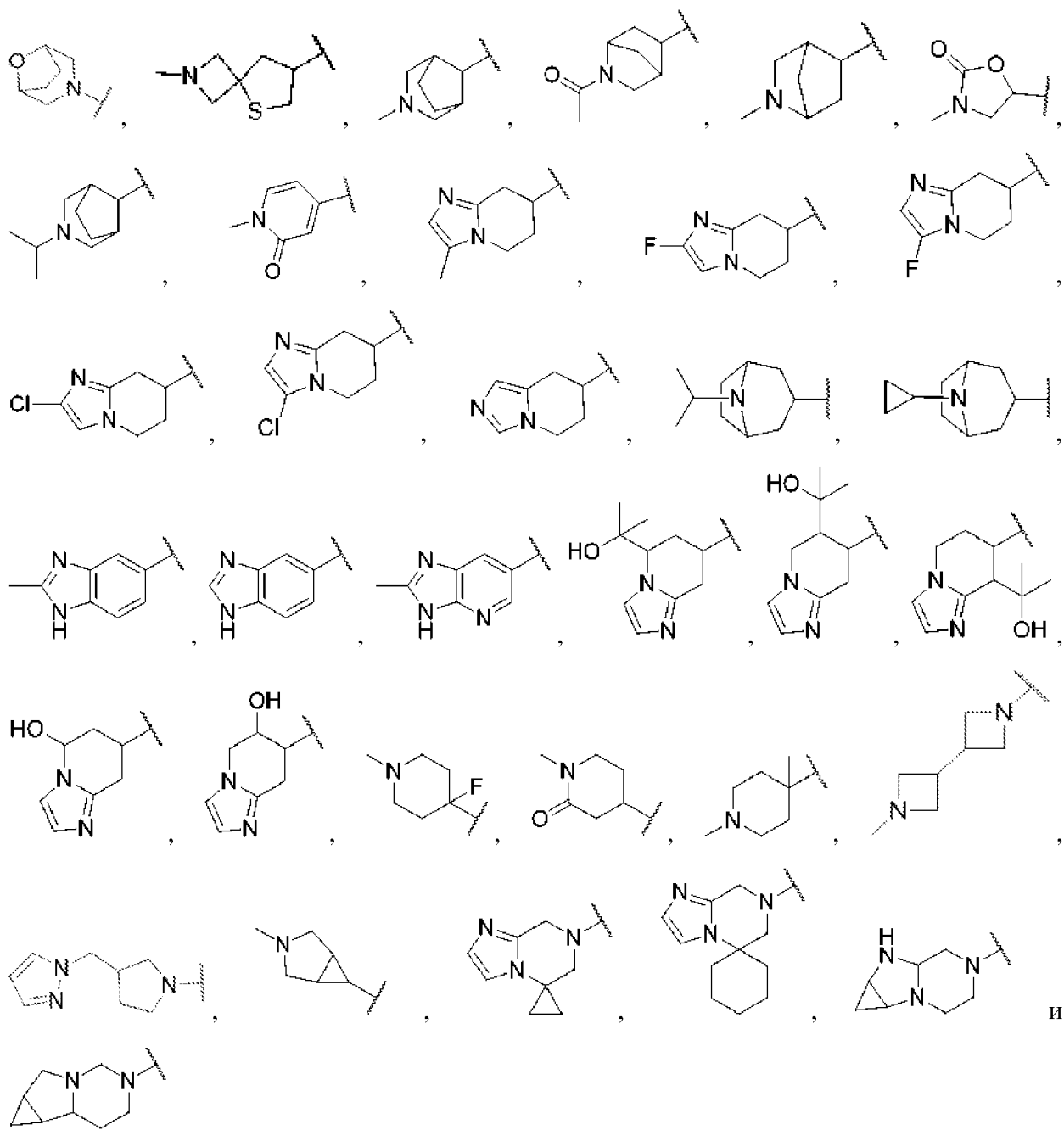
циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ . А может означать конденсированную 6-12-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительных элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где конденсированная кольцевая система состоит из 5-членного ароматического кольца, сконденсированного с 6-членным неароматическим кольцом, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из алкила и  $\text{CF}_3$ .

А можно выбрать из:

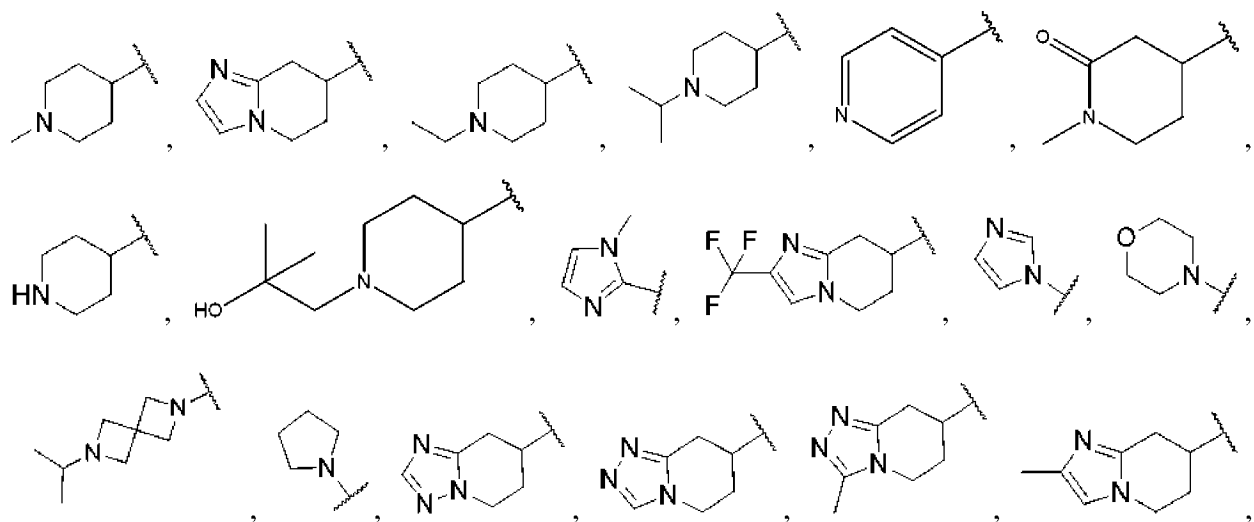


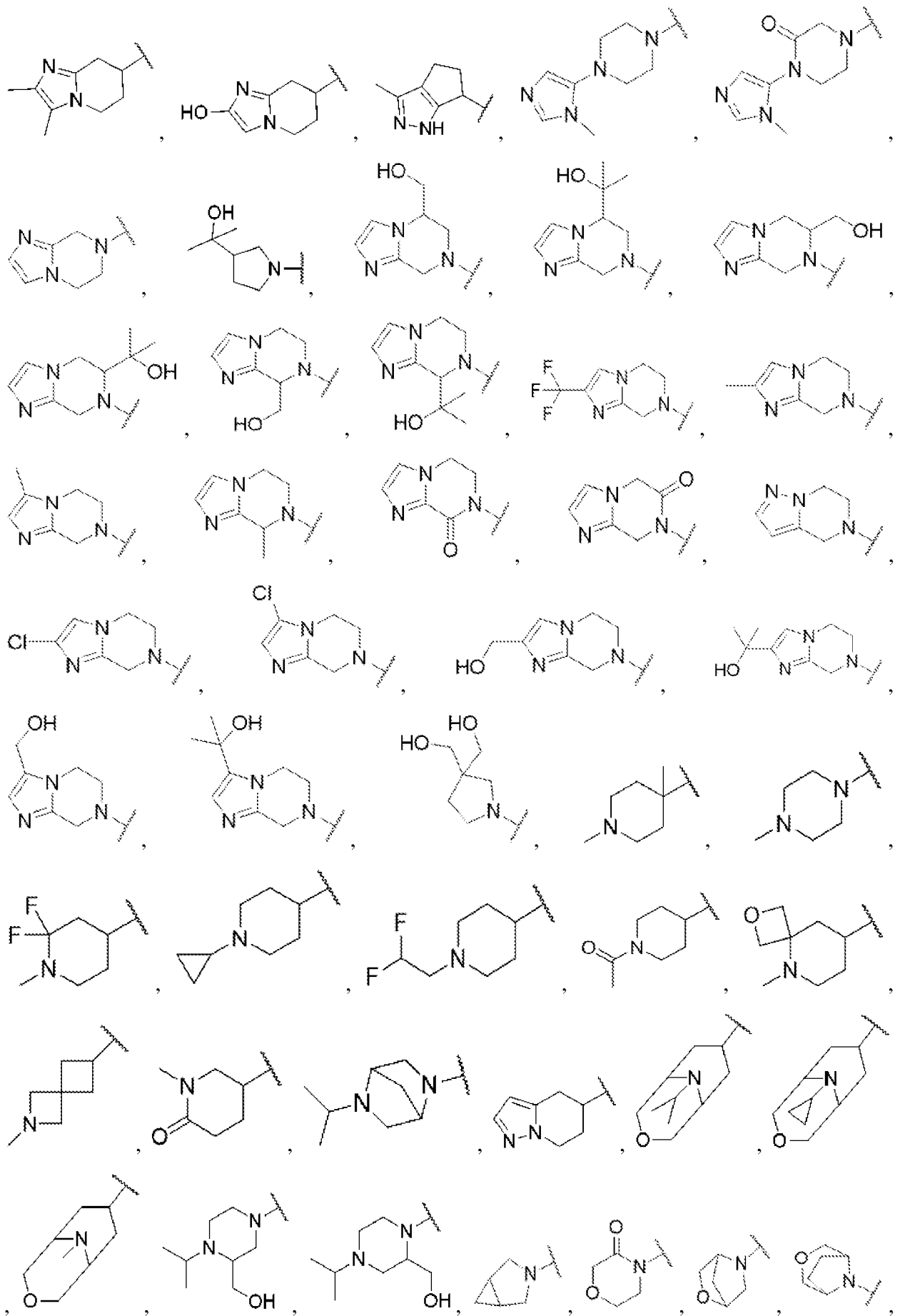


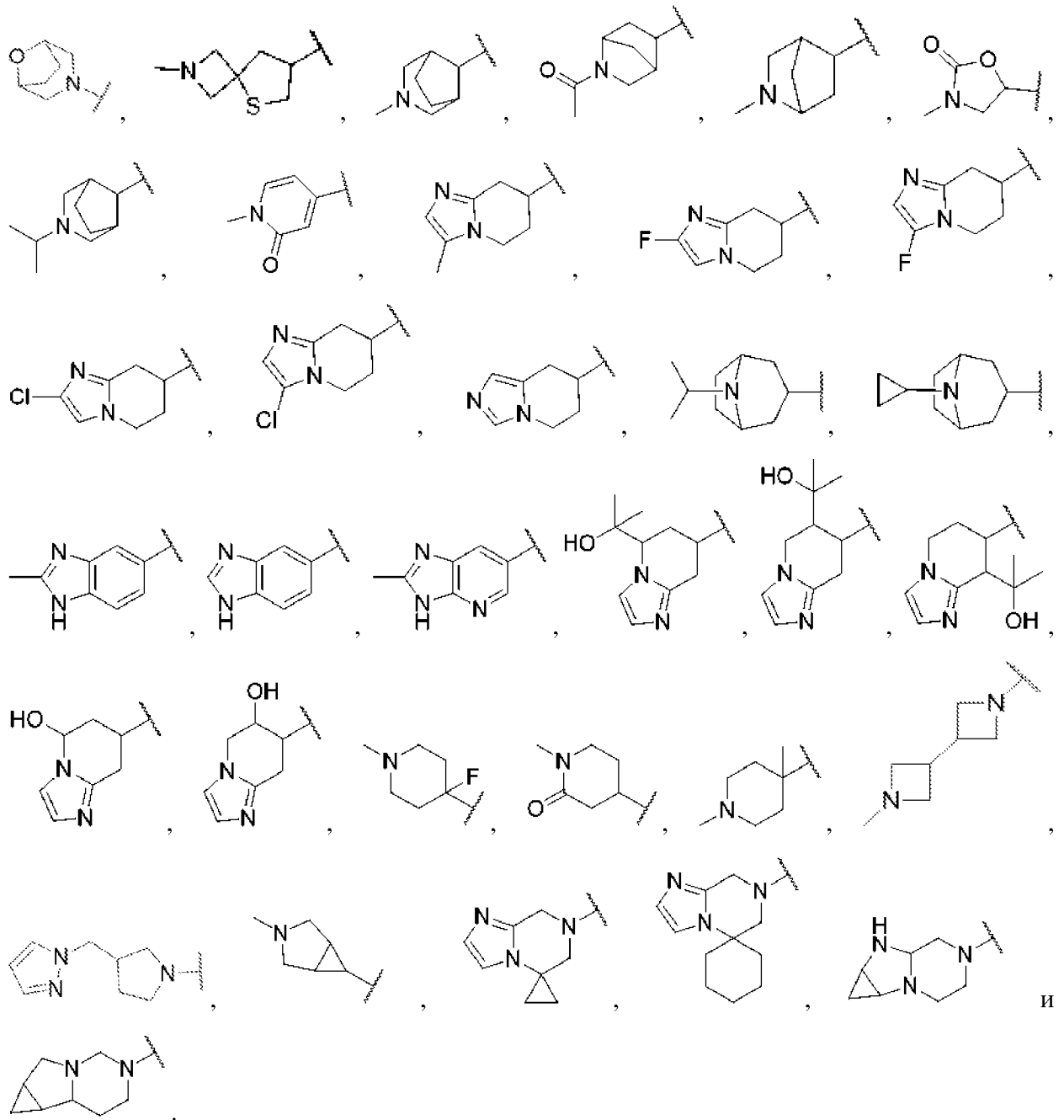




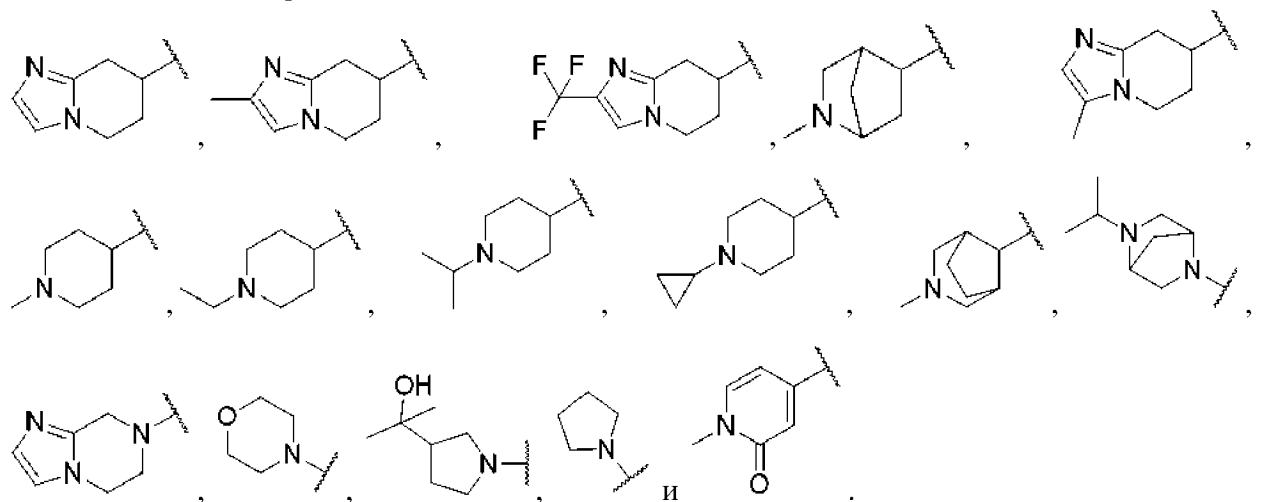
А можно выбрать из:



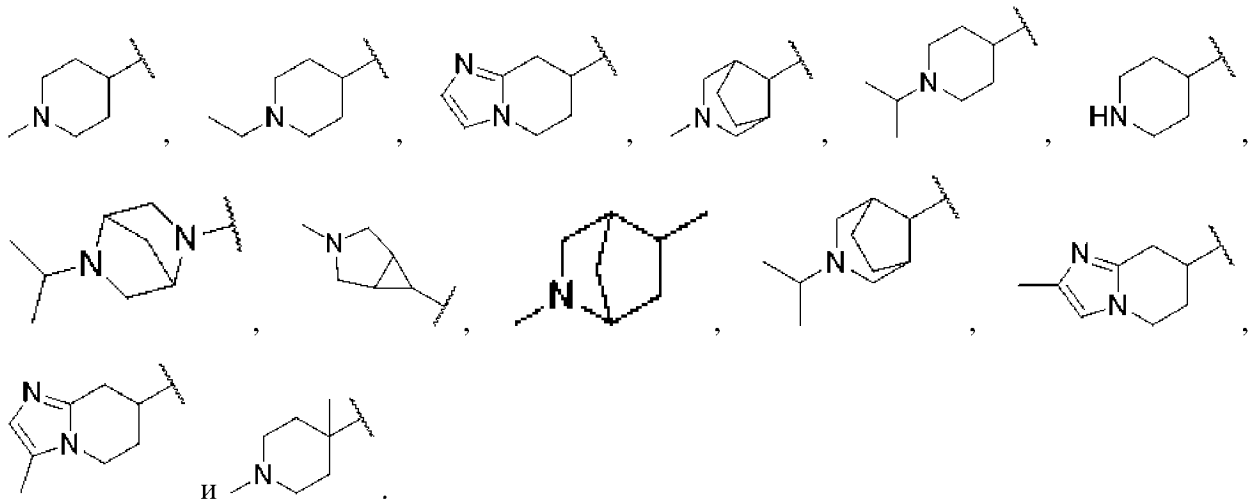




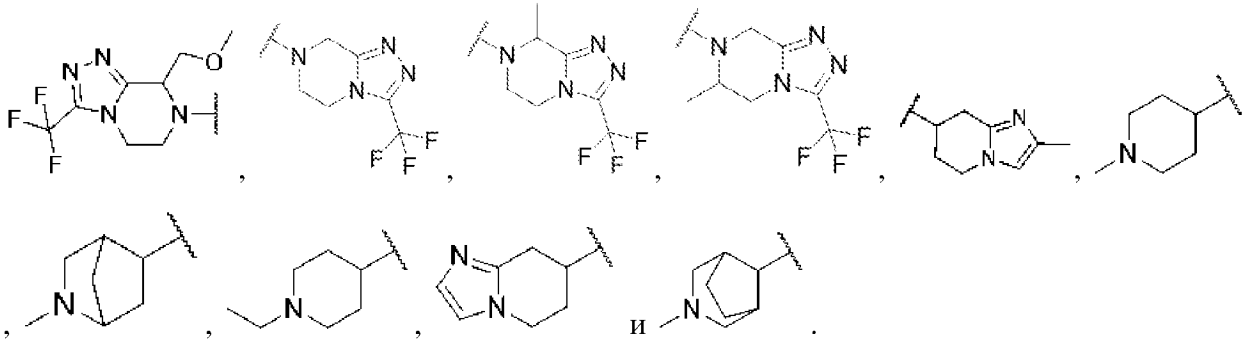
А можно выбрать из:



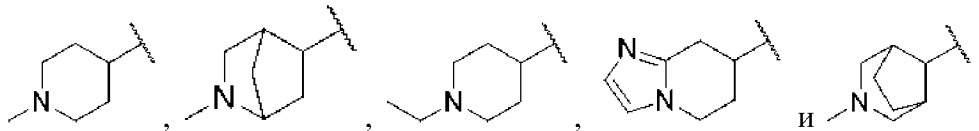




Более предпочтительно, А выбран из:



Более предпочтительно, А выбран из:



Предпочтительно AW- выбран из:

$-O-(CHR_{12})-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NH-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{12}-(CH_2)_{1-3}-C(=O)-A$  и  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-3}-A$ ; и А означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ , CN; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Более предпочтительно AW- выбран из:

$-O-(CH(CH_3))-A$ ,  $-A$ ,  $-OCH_2-A$ ,  $-CH_2O-A$ ,  $-C(=O)-(CH_2)-A-O-A$ ,  $-(CH_2)_2-A$ ,  $-NH-CH_2-A$  и  $-NH-(CH_2)_2-C(=O)-A$ ; и А означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно

кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, ОН, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиазина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает  $\text{CR}_{1}\text{R}_2$ ;  $\text{R}_1$  означает H;  $\text{R}_2$  означает H; Y означает NH; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CHR}_{12})-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ; и А означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, ОН, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает  $\text{CR}_{1}\text{R}_2$ ;  $\text{R}_1$  означает H;  $\text{R}_2$  означает H; Y означает NH; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CHR}_{12})-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ; и А означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, ОН, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает  $\text{CR}_{1}\text{R}_2$ ;  $\text{R}_1$  означает H;  $\text{R}_2$  означает H; Y означает NH; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CHR}_{12})-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ; и А означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, ОН, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или

спирсочлененной.

Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиазина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; AW- выбран из:

-O-(CHR<sub>12</sub>)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(=O)-A и -C(=O)NR<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A; и A означает 4-12-

членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ , CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает  $\text{CR}_{1}\text{R}_{2}$ ; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CH}(\text{CH}_3))-\text{A}$ ,  $-\text{A}$ ,  $-\text{OCH}_2-\text{A}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{A}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)-\text{A}$   $-\text{O}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{A}$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{A}$  и  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$ ; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ , CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает  $\text{CR}_{1}\text{R}_{2}$ ; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; B означает гетероарил<sup>a</sup>; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CHR}_{12})-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ , CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает  $\text{CR}_{1}\text{R}_{2}$ ; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; B означает гетероарил<sup>a</sup>; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CHR}_{12})-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо



выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ , CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает  $\text{CR}_{1}\text{R}_2$ ; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; B означает гетероарил<sup>a</sup>; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CHR}_{12})-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ , CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает  $\text{CR}_{1}\text{R}_2$ ; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; B означает гетероарил<sup>a</sup>; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CH}(\text{CH}_3))-\text{A}$ ,  $-\text{A}$ ,  $-\text{OCH}_2-\text{A}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{A}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)-\text{A}-\text{O}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{A}$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{A}$  и  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$ ; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ , CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

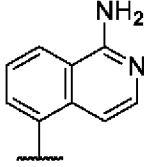
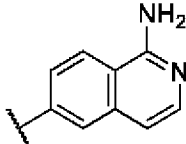
Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает  $\text{CR}_{1}\text{R}_2$ ; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; B означает гетероарил<sup>a</sup>; AW- выбран из:

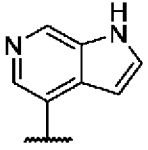
$-\text{O}-(\text{CH}(\text{CH}_3))-\text{A}$ ,  $-\text{A}$ ,  $-\text{OCH}_2-\text{A}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{A}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)-\text{A}-\text{O}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{A}$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{A}$  и  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$ ; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ , CN; где, если

A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В означает гетероарил<sup>a</sup>; AW- выбран из:

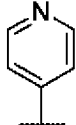
-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и триазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В выбран из: изохинолинила, замещенного посредством NH<sub>2</sub> в

положении 1, выбранного из  и , необязательно дополнительно

замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила ,

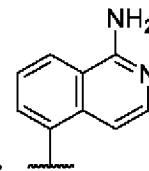
необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила ,

необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

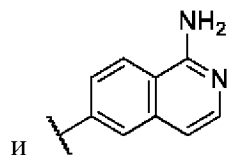
-O-(CHR<sub>12</sub>)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(=O)-A и -C(=O)NR<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>,

$C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

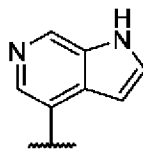
Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает  $CR_{1}R_{2}$ ; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В выбран из:



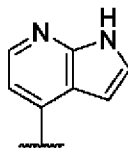
изохинолинила, замещенного посредством  $NH_2$  в положении 1, выбранного из



и , необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как



для гетероарила<sup>а</sup>; 6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для

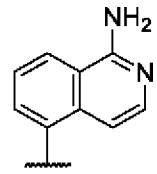


гетероарила<sup>а</sup>; 7-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>а</sup>;

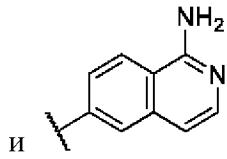


и пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>а</sup>; AW- выбран из:

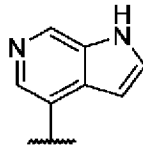
$-O-(CHR_{12})-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NH-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{12}-(CH_2)_{1-3}-C(=O)-A$  и  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-3}-A$ ; и А означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>а</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает  $CR_{1}R_{2}$ ; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В выбран из:



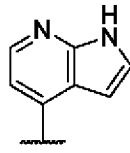
изохинолинила, замещенного посредством  $\text{NH}_2$  в положении 1, выбранного из



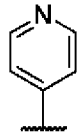
и , необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как



для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для



гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;



и пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CHR}_{12})-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ; и А означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ , CN; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсоочлененной.

Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает  $\text{CR}_1\text{R}_2$ ; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CHR}_{12})-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ; и А означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо,

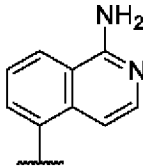
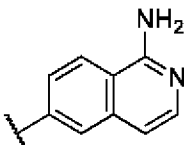
циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

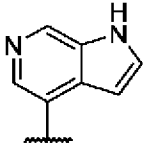
Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает  $\text{CR}_1\text{R}_2$ ; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CHR}_{12})-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ; и А означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает  $\text{CR}_1\text{R}_2$ ; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

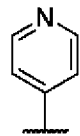
$-\text{O}-(\text{CHR}_{12})-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ; и А означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает  $\text{CR}_1\text{R}_2$ ; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В выбран из: изохинолинилла, замещенного посредством  $\text{NH}_2$  в

положении 1, выбранного из  и  , необязательно дополнительно

замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила  ,

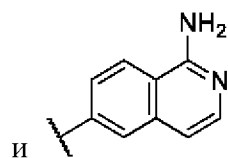
необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила ,

необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила , обязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и optionally 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где optionally кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирочлененной.

Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; B выбран из:

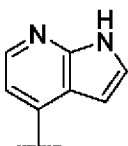
изохинолинила, замещенного посредством NH<sub>2</sub> в положении 1, выбранного из



, optionally дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как

для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила ,

optionally замещенного, как для

гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила ,

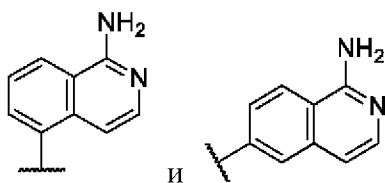
optionally замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;

и пиридила ,

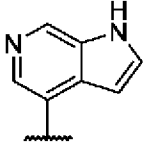
optionally замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-

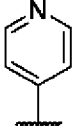
A и  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$ ; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ , CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирочлененной. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает  $\text{CR}_1\text{R}_2$ ; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В выбран из: изохинолинила, замещенного посредством  $\text{NH}_2$  в



положении 1, выбранного из

замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила ,

необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила ,

необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CH}(\text{CH}_3))-\text{A}$ ,  $-\text{A}$ ,  $-\text{OCH}_2-\text{A}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{A}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)-\text{A}$   $-\text{O}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{A}$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{A}$  и  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$ ; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ , CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирочлененной.

Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и триазола; X означает  $\text{CR}_1\text{R}_2$ ; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, необязательно замещенный, как

для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CH}(\text{CH}_3))-A$ ,  $-A$ ,  $-\text{OCH}_2-A$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-A$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)-A$   $-\text{O}-A$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-A$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-A$  и  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-A$ ; и  $A$  означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца  $N$  и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила,  $\text{OH}$ , оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ; где, если  $A$  означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирочлененной.

Более предпочтительно,  $Z$  выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола;  $X$  означает  $\text{CR}_1\text{R}_2$ ;  $\text{R}_1$  означает  $\text{H}$ ;  $\text{R}_2$  означает  $\text{H}$ ;  $Y$  означает  $\text{NH}$ ;  $V$  означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CH}(\text{CH}_3))-A$ ,  $-A$ ,  $-\text{OCH}_2-A$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-A$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)-A$   $-\text{O}-A$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-A$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-A$  и  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-A$ ; и  $A$  означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца  $N$  и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила,  $\text{OH}$ , оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ; где, если  $A$  означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирочлененной. Более предпочтительно,  $Z$  выбран из фенила, пиримидина и пиридина;  $X$  означает  $\text{CR}_1\text{R}_2$ ;  $\text{R}_1$  означает  $\text{H}$ ;  $\text{R}_2$  означает  $\text{H}$ ;  $Y$  означает  $\text{NH}$ ;  $V$  означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CH}(\text{CH}_3))-A$ ,  $-A$ ,  $-\text{OCH}_2-A$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-A$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)-A$   $-\text{O}-A$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-A$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-A$  и  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-A$ ; и  $A$  означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца  $N$  и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила,  $\text{OH}$ , оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ; где, если  $A$  означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирочлененной.

Еще более предпочтительно  $Z$  выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиазина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола;  $X$  означает  $\text{CR}_1\text{R}_2$ ;  $\text{R}_1$  означает  $\text{H}$ ;  $\text{R}_2$  означает  $\text{H}$ ;  $Y$  означает  $\text{NH}$ ;  $V$  означает изохинолинил, замещенный с помощью  $\text{NH}_2$ , и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CHR}_{12})-A$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-A$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-A$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-A$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_0-$



$3-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{12}-(CH_2)_{1-3}-C(=O)-A$  и  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-3}-A$ ; и  $A$  означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца  $N$  и необязательно 1, 2 или 3 дополнительных элемента кольца, независимо выбранные из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила,  $OH$ , оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ; где, если  $A$  означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Еще более предпочтительно  $Z$  выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола;  $X$  означает  $CR_{12}$ ;  $R_1$  означает  $H$ ;  $R_2$  означает  $H$ ;  $Y$  означает  $NH$ ;  $B$  означает изохинолинил, замещенный с помощью  $NH_2$ , и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>;  $AW$ - выбран из:

$-O-(CHR_{12})-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NH-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{12}-(CH_2)_{1-3}-C(=O)-A$  и  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-3}-A$ ; и  $A$  означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца  $N$  и необязательно 1, 2 или 3 дополнительных элемента кольца, независимо выбранные из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила,  $OH$ , оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ; где, если  $A$  означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно,  $Z$  выбран из фенила, пиримидина и пиридина;  $X$  означает  $CR_{12}$ ;  $R_1$  означает  $H$ ;  $R_2$  означает  $H$ ;  $Y$  означает  $NH$ ;  $B$  означает изохинолинил, замещенный с помощью  $NH_2$ , и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>;  $AW$ - выбран из:

$-O-(CHR_{12})-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NH-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{12}-(CH_2)_{1-3}-C(=O)-A$  и  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-3}-A$ ; и  $A$  означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца  $N$  и необязательно 1, 2 или 3 дополнительных элемента кольца, независимо выбранные из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила,  $OH$ , оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ; где, если  $A$  означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Еще более предпочтительно  $Z$  выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола;  $X$  означает  $CR_{12}$ ;  $R_1$  означает  $H$ ;  $R_2$  означает  $H$ ;  $Y$  означает  $NH$ ;  $B$  означает изохинолинил, замещенный с помощью  $NH_2$ , и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для

гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирочлененной.

Еще более предпочтительно Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

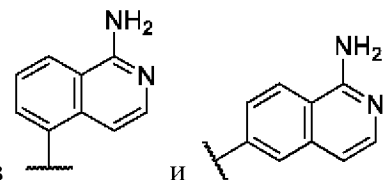
-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирочлененной. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:



-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирочлененной.

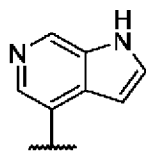
Предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В означает гетероарил<sup>a</sup>; AW- выбран из:

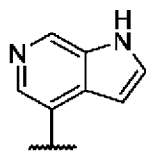
-O-(CHR<sub>12</sub>)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-</sub>

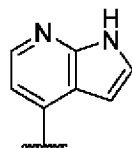
$3-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{12}-(CH_2)_{1-3}-C(=O)-A$  и  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-3}-A$ ; и  $A$  означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца  $N$  и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила,  $OH$ , оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ; где, если  $A$  означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie);  $X$  означает  $CR_1R_2$ ;  $R_1$  означает  $H$ ;  $R_2$  означает  $H$ ;  $Y$  означает  $NH$ ;  $B$  выбран из: изохинолинила,



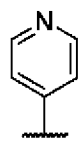
замещенного посредством  $NH_2$  в положении 1, выбранного из  и , необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>;

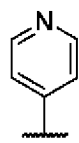


6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-



азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила



, необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;  $AW$ - выбран из:

$-O-(CHR_{12})-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NH-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{12}-(CH_2)_{1-3}-C(=O)-A$  и  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-3}-A$ ; и  $A$  означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца  $N$  и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила,  $OH$ , оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ; где, если  $A$  означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением

формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

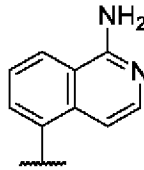
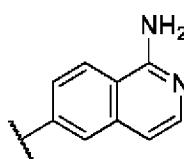
$-O-(CHR_{12})-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NH-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{12}-(CH_2)_{1-3}-C(=O)-A$  и  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-3}-A$ ; и А означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ , CN; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, замещенный с помощью  $NH_2$ , и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

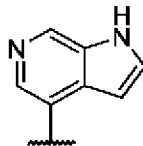
$-O-(CHR_{12})-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NH-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{12}-(CH_2)_{1-3}-C(=O)-A$  и  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-3}-A$ ; и А означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ , CN; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В означает гетероарил<sup>a</sup>; AW- выбран из:

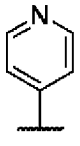
$-O-(CH(CH_3))-A$ ,  $-A$ ,  $-OCH_2-A$ ,  $-CH_2O-A$ ,  $-C(=O)-(CH_2)-A$   $-O-A$ ,  $-(CH_2)_2-A$ ,  $-NH-CH_2-A$  и  $-NH-(CH_2)_2-C(=O)-A$ ; и А означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ , CN; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно,

соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В выбран из: изохинолинила, замещенного посредством NH<sub>2</sub> в положении 1,

выбранного из  и , необязательно дополнительно замещенного 1

или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила , необязательно

замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила , необязательно замещенного,

как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если

A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, n равно 0 или 1; R<sub>5</sub> независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CHR<sub>12</sub>)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(=O)-A и -C(=O)NR<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, n равно 0 или 1; R<sub>5</sub> независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина,

пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CHR12)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR12-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(=O)-A и -C(=O)NR12-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительных элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CHR12)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR12-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(=O)-A и -C(=O)NR12-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительных элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CHR12)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR12-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(=O)-A и -C(=O)NR12-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительных элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкил<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает CR1R2; R1 означает H; R2

означает H; Y означает NH; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13R14</sub>, NR<sub>13R14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR<sub>1R2</sub>; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13R14</sub>, NR<sub>13R14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает CR<sub>1R2</sub>; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13R14</sub>, NR<sub>13R14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1R2</sub>; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CHR<sub>12</sub>)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-</sub>



$_{3-A}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{12}-(CH_2)_{1-3}-C(=O)-A$  и  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-3}-A$ ; и  $A$  означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца  $N$  и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила,  $OH$ , оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ; где, если  $A$  означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie);  $X$  означает  $CR_{1R2}$ ;  $R_1$  означает  $H$ ;  $R_2$  означает  $H$ ;  $Y$  означает  $NH$ ;  $n$  равно 0 или 1;  $R_5$  независимо выбран из  $CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $OCH_3$ ,  $OiPr$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $CN$  и  $Cl$ ;  $AW$ - выбран из:

$-O-(CH(CH_3))-A$ ,  $-A$ ,  $-OCH_2-A$ ,  $-CH_2O-A$ ,  $-C(=O)-(CH_2)-A$   $-O-A$ ,  $-(CH_2)_2-A$ ,  $-NH-CH_2-A$  и  $-NH-(CH_2)_2-C(=O)-A$ ; и  $A$  означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца  $N$  и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила,  $OH$ , оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ; где, если  $A$  означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно,  $Z$  выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола;  $X$  означает  $CR_{1R2}$ ;  $R_1$  означает  $H$ ;  $R_2$  означает  $H$ ;  $Y$  означает  $NH$ ;  $B$  означает гетероарил<sup>a</sup> и  $n$  равно 0 или 1;  $R_5$  независимо выбран из  $CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $OCH_3$ ,  $OiPr$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $CN$  и  $Cl$ ;  $AW$ - выбран из:

$-O-(CHR_{12})-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NH-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{12}-(CH_2)_{1-3}-C(=O)-A$  и  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-3}-A$ ; и  $A$  означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца  $N$  и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила,  $OH$ , оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ; где, если  $A$  означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно,  $Z$  выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола;  $X$  означает  $CR_{1R2}$ ;  $R_1$  означает  $H$ ;  $R_2$  означает  $H$ ;  $Y$  означает  $NH$ ;  $B$  означает гетероарил<sup>a</sup> и  $n$  равно 0 или 1;  $R_5$  независимо выбран из  $CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $OCH_3$ ,  $OiPr$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $CN$  и  $Cl$ ;  $AW$ - выбран из:

$-O-(CHR)_{12}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NH-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{12}-(CH_2)_{1-3}-C(=O)-A$  и  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-3}-A$ ; и  $A$  означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца  $N$  и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила,  $OH$ , оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ; где, если  $A$  означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно,  $Z$  выбран из фенила, пиримидина и пиридина;  $X$  означает  $CR_1R_2$ ;  $R_1$  означает  $H$ ;  $R_2$  означает  $H$ ;  $Y$  означает  $NH$ ; и  $B$  означает гетероарил<sup>a</sup>;  $n$  равно 0 или 1;  $R_5$  независимо выбран из  $CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $OCH_3$ ,  $OiPr$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $CN$  и  $Cl$ ;  $AW$ - выбран из:

$-O-(CHR)_{12}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NH-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{12}-(CH_2)_{1-3}-C(=O)-A$  и  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-3}-A$ ; и  $A$  означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца  $N$  и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила,  $OH$ , оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ; где, если  $A$  означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно,  $Z$  выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола;  $X$  означает  $CR_1R_2$ ;  $R_1$  означает  $H$ ;  $R_2$  означает  $H$ ;  $Y$  означает  $NH$ ;  $B$  означает гетероарил<sup>a</sup> и  $n$  равно 0 или 1;  $R_5$  независимо выбран из  $CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $OCH_3$ ,  $OiPr$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $CN$  и  $Cl$ ;  $AW$ - выбран из:

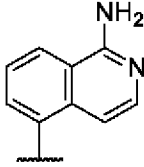
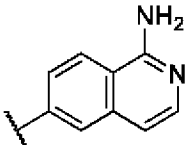
$-O-(CH(CH_3))_2-A$ ,  $-A$ ,  $-OCH_2-A$ ,  $-CH_2O-A$ ,  $-C(=O)-(CH_2)_2-A$ ,  $-O-A$ ,  $-(CH_2)_2-A$ ,  $-NH-CH_2-A$  и  $-NH-(CH_2)_2-C(=O)-A$ ; и  $A$  означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца  $N$  и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила,  $OH$ , оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ; где, если  $A$  означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

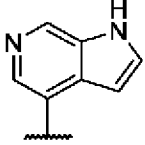
Предпочтительно,  $Z$  выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола;  $X$  означает  $CR_1R_2$ ;  $R_1$  означает  $H$ ;  $R_2$  означает  $H$ ;  $Y$  означает  $NH$ ;  $B$  означает гетероарил<sup>a</sup> и  $n$  равно 0 или 1;  $R_5$  независимо выбран из  $CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $OCH_3$ ,  $OiPr$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $CN$  и  $Cl$ ;  $AW$ - выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В означает гетероарил<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; и R<sub>5</sub> независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и триазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В выбран из: изохинолинила, замещенного посредством NH<sub>2</sub> в

положении 1, выбранного из  и , необязательно дополнительно

замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила ,

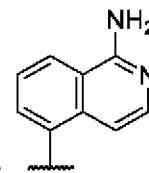
необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила ,

необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила , необязательно

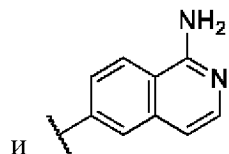
замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;  $n$  равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CHR12)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR12-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(=O)-A и -C(=O)NR12-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

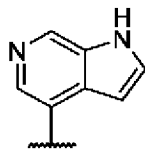
Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В выбран из:



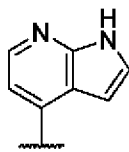
изохинолинила, замещенного посредством NH<sub>2</sub> в положении 1, выбранный из



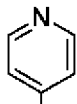
и , необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как



для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для



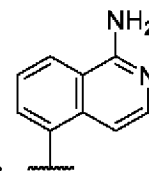
гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;



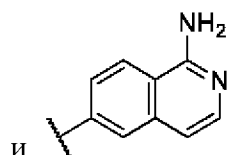
и пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;  $n$  равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CHR12)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR12-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(=O)-A и -C(=O)NR12-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо

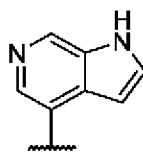
выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ , CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает  $CR_{1}R_2$ ; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В выбран из:



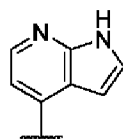
изохинолинила, замещенного посредством  $NH_2$  в положении 1, выбранного из



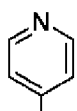
и , необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как



для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для



гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;

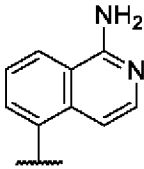
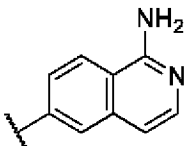


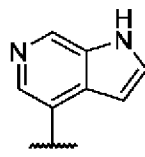
и пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из  $CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $OCH_3$ , OiPr,  $CF_3$ , F, CN и Cl; AW- выбран из:

$-O-(CHR_{12})-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NH-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{12}-(CH_2)_{1-3}-C(=O)-A$  и  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-3}-A$ ; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ , CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

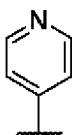
Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и триазола; X означает  $CR_{1}R_2$ ; R1 означает H; R2

означает H; Y означает NH; В выбран из: изохинолинила, замещенного посредством NH<sub>2</sub> в

положении 1, выбранного из  и , необязательно дополнительно

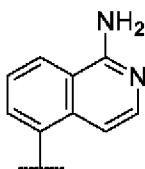
замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила ,

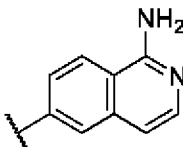
необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила ,

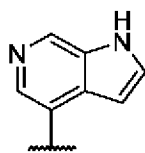
необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирочлененной.

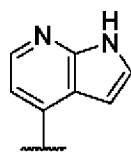
Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В выбран из:

изохинолинила, замещенного посредством NH<sub>2</sub> в положении 1, выбранного из 

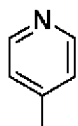
и , необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как



для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для

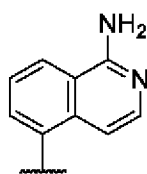


гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;

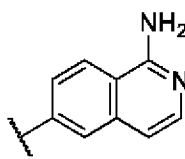


и пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В выбран из: изохинолинила, замещенного посредством NH<sub>2</sub> в



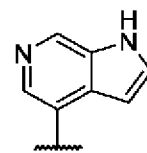
положении 1, выбранного из



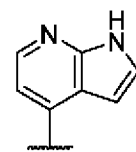
и

, необязательно дополнительно

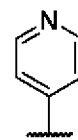
замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила



необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила



необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила



замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;  $n$  равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl, AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирочлененной.

Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; B означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>;  $n$  равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CHR<sub>12</sub>)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(=O)-A и -C(=O)NR<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирочлененной.

Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; B означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>;  $n$  равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CHR<sub>12</sub>)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(=O)-A и -C(=O)NR<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирочлененной. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина;



X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CHR12)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR12-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(=O)-A и -C(=O)NR12-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Более предпочтительно, Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, Z

выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; B означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl, AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Еще более предпочтительно Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; B означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CHR12)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR12-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(=O)-A и -C(=O)NR12-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Еще более предпочтительно Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; B означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CHR12)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR12-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(=O)-A и -C(=O)NR12-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо,

циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает  $\text{CR}_{1}\text{R}_2$ ; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, замещенный с помощью  $\text{NH}_2$ , и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{O}i\text{Pr}$ ,  $\text{CF}_3$ , F,  $\text{CN}$  и Cl; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CHR}_{12})-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ; и А означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Еще более предпочтительно Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола; X означает  $\text{CR}_{1}\text{R}_2$ ; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, замещенный с помощью  $\text{NH}_2$ , и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{O}i\text{Pr}$ ,  $\text{CF}_3$ , F,  $\text{CN}$  и Cl; AW- выбран из:

$-\text{O}-(\text{CH}(\text{CH}_3))-\text{A}$ ,  $-\text{A}$ ,  $-\text{OCH}_2-\text{A}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{A}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)-\text{A}-\text{O}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{A}$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{A}$  и  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$ ; и А означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ; где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Еще более предпочтительно Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола; X означает  $\text{CR}_{1}\text{R}_2$ ; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, замещенный с помощью  $\text{NH}_2$ , и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{O}i\text{Pr}$ ,  $\text{CF}_3$ , F,  $\text{CN}$  и Cl; AW- выбран из:

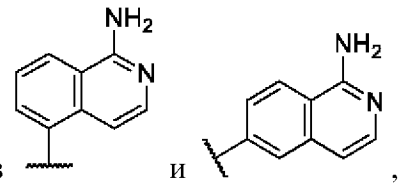
$-\text{O}-(\text{CH}(\text{CH}_3))-\text{A}$ ,  $-\text{A}$ ,  $-\text{OCH}_2-\text{A}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{A}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)-\text{A}-\text{O}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{A}$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{A}$  и  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$ ; и А означает 4-12-членную моно- или бициклическую

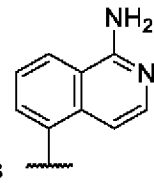
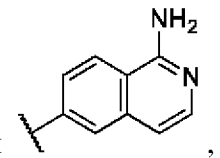
кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина; X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; B означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

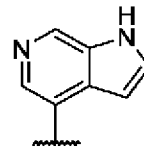
$-O-(CH(CH_3))-A$ ,  $-A$ ,  $-OCH_2-A$ ,  $-CH_2O-A$ ,  $-C(=O)-(CH_2)-A$ ,  $-O-A$ ,  $-(CH_2)_2-A$ ,  $-NH-CH_2-A$  и  $-NH-(CH_2)_2-C(=O)-A$ ; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

Предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; B означает гетероарил<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

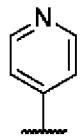
$-O-(CHR12)-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NH-(CH_2)_{0-3}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR12-(CH_2)_{1-3}-C(=O)-A$  и  $-C(=O)NR12-(CH_2)_{0-3}-A$ ; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR1R2; R1 означает H; R2 означает H; Y означает NH; B выбран из: изохинолинила,

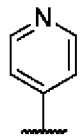


замещенного посредством  $\text{NH}_2$  в положении 1, выбранного из  и , обязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>;

6-азаиндолила , обязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-

азаиндолила , обязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила



, обязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;  $n$  равно 0 или 1;  $R_5$  независимо выбран из  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OiPr}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{CN}$  и  $\text{Cl}$ ;  $\text{AW}$ - выбран из:

$-\text{O}-(\text{CHR}_{12})-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ; и  $\text{A}$  означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца  $\text{N}$  и обязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из  $\text{N}$ ,  $\text{O}$  и  $\text{S}$ , где обязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила,  $\text{OH}$ , оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ; где, если  $\text{A}$  означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирочлененной. Более предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie);  $\text{X}$  означает  $\text{CR}_1\text{R}_2$ ;  $\text{R}_1$  означает  $\text{H}$ ;  $\text{R}_2$  означает  $\text{H}$ ;  $\text{Y}$  означает  $\text{NH}$ ;  $\text{B}$  означает изохинолинил, обязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>;  $n$  равно 0 или 1;  $R_5$  независимо выбран из  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OiPr}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{CN}$  и  $\text{Cl}$ ;  $\text{AW}$ - выбран из:

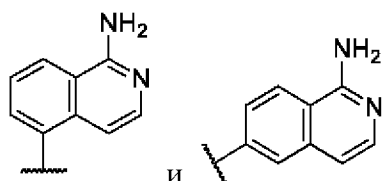
$-\text{O}-(\text{CHR}_{12})-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{A}$ ; и  $\text{A}$  означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца  $\text{N}$  и обязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из  $\text{N}$ ,  $\text{O}$  и  $\text{S}$ , где обязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила,  $\text{OH}$ , оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{13}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ; где, если  $\text{A}$  означает бициклическую кольцевую

систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; R<sub>5</sub> независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

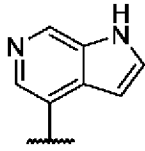
-O-(CHR<sub>12</sub>)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(=O)-A и -C(=O)NR<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

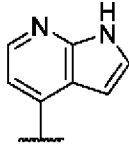
Предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В означает гетероарил<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; R<sub>5</sub> независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

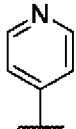
-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В выбран из: изохинолинила, замещенного посредством NH<sub>2</sub> в положении 1,



выбранного из и , необязательно дополнительно замещенного 1

или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила  , обязательно

замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 7-азаиндолила  , обязательно замещенного,

как для гетероарила<sup>a</sup>; и пиридила  , обязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;  $n$  равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW-выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и обязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где обязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, обязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>;  $n$  равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW-выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и обязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где обязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной. Более предпочтительно, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), или формулы (Ie); X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означает H; R<sub>2</sub> означает H; Y означает NH; В означает изохинолинил, замещенный с помощью NH<sub>2</sub>, и обязательно

замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; n равно 0 или 1; R5 независимо выбран из CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, OiPr, CF<sub>3</sub>, F, CN и Cl; AW- выбран из:

-O-(CH(CH<sub>3</sub>))-A, -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-A -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A; и A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирочлененной.

Для соединений, приведенных в таблицах 1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4a, 4b, 5a, 5b, 6, 7, 8a, 8b, 8c, 9 и 10 ниже, если указана стереохимическая конфигурация, соединение включает все его возможные стереоизомеры.

Поэтому настоящее изобретение относится к соединениям, приведенным ниже в таблицах 1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4a, 4b, 5a, 5b, 6, 7, 8a, 8b, 8c, 9 и 10, и их фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам. Поэтому настоящее изобретение также относится к стереоизомерам соединений, приведенных ниже в таблицах 1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4a, 4b, 5a, 5b, 6, 7, 8a, 8b, 8c, 9 и 10, и их фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам.

Поэтому настоящее изобретение относится к соединениям, приведенным ниже в таблицах 1a, 2a, 3, 4a, 5a, 6, 7 и 8a, и их фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам. Поэтому настоящее изобретение также относится к стереоизомерам соединений, приведенных ниже в таблицах 1a, 2a, 3, 4a, 5a, 6, 7 и 8a, и их фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам.

Настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из таблицы 1a, и их фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам. Настоящее изобретение также относится к стереоизомерам соединений, выбранных из таблицы 1a, и их фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам.

Настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из таблицы 1b, и их фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам. Настоящее изобретение также относится к стереоизомерам соединений, выбранных из таблицы 1b, и их фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам.

Настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из таблицы 2a, и их фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам. Настоящее изобретение также относится к стереоизомерам соединений, выбранных из таблицы 2a, и их фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам.

Настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из таблицы 2b, и их фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам. Настоящее изобретение также относится к стереоизомерам соединений, выбранных из таблицы 2b, и их



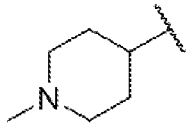


фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам.

Настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из таблицы 9, и их фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам. Настоящее изобретение также относится к стереоизомерам соединений, выбранных из таблицы 9, и их фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам.

Настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из таблицы 10, и их фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам. Настоящее изобретение также относится к стереоизомерам соединений, выбранных из таблицы 10, и их фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам.

Следует понимать, что при рассмотрении соединений в таблицах 1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4a, 4b, 5a, 5b, 6, 7, 8a, 8b, 8c, 9 и 10 ниже, заместители следует рассматривать слева направо. Например, соединение примера 2185 в таблице 2a содержит группу Q<sub>1</sub>:



и группу Q<sub>2</sub> "OCH<sub>2</sub>". Поэтому группа Q<sub>1</sub> присоединена к "O" фрагмента

"OCH<sub>2</sub>" группы Q<sub>2</sub> следующим образом:

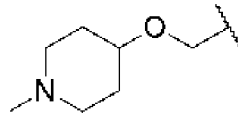
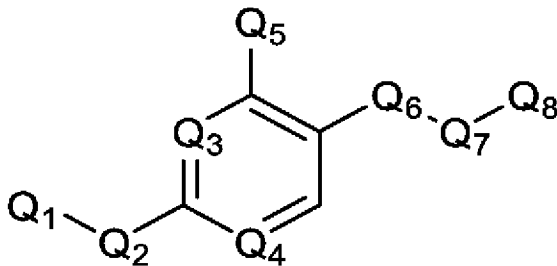
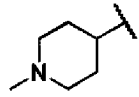
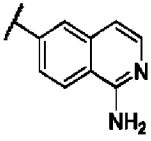
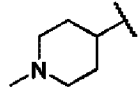
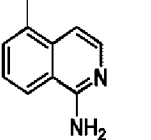
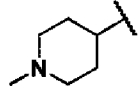
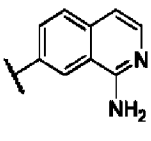
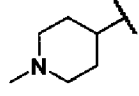
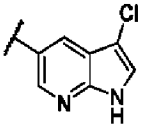
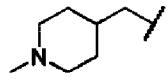
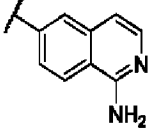
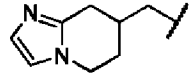
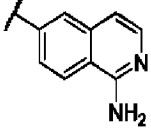
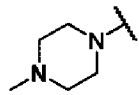
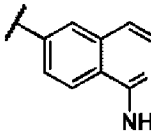
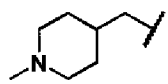
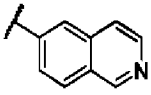
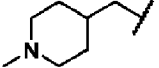
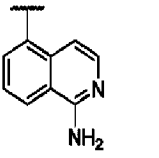
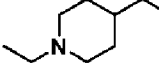
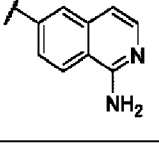
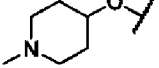
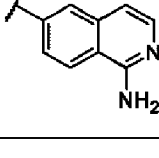
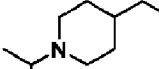
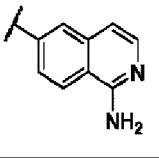
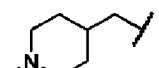
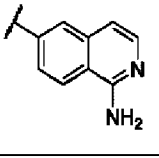
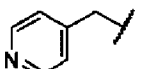
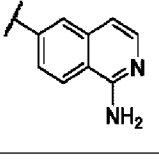
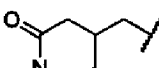
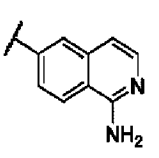
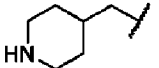
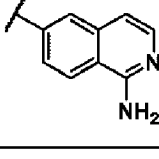

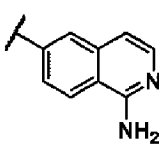
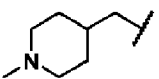
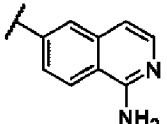
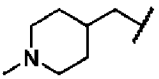
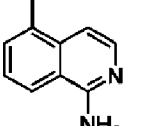
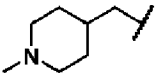
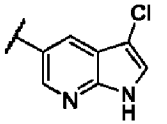
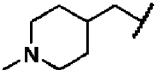
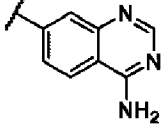
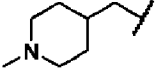
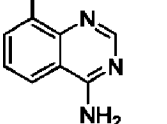
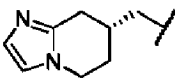
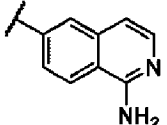
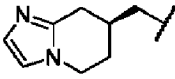
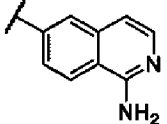
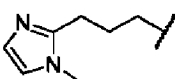
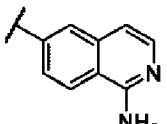
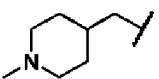
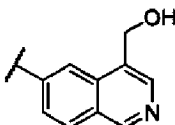


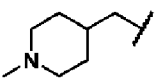
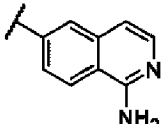
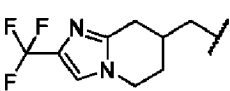
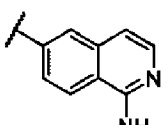
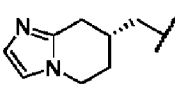
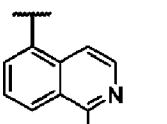
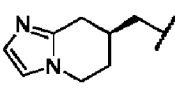
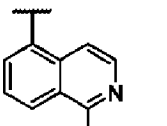
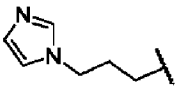
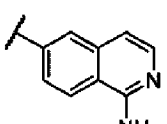
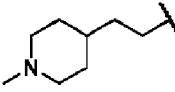
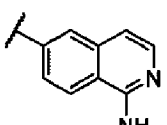
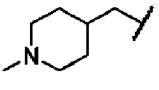
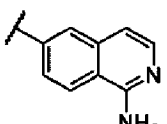
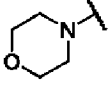
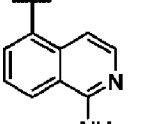
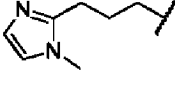
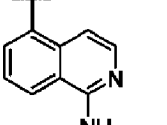
Таблица 1a

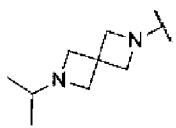
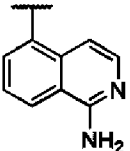
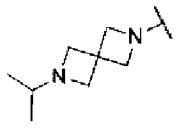
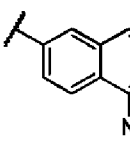
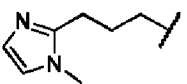
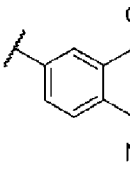
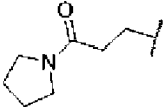
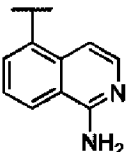
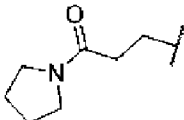
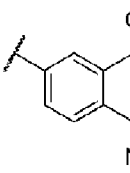
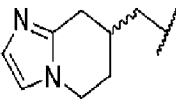
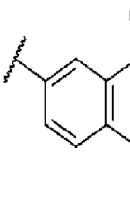
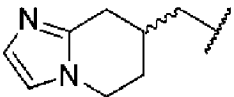
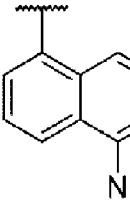
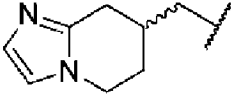
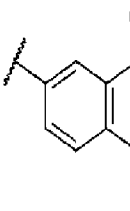


Пример №	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	Q <sub>3</sub>	Q <sub>4</sub>	Q <sub>6</sub>	Q <sub>7</sub>	Q <sub>8</sub>	Q <sub>5</sub>
1001		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1002		O	CH	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1003		O	CH	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1004		O	CH	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1005		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1006		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1007		CH <sub>2</sub>	CH	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1008		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

1009		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1010		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1011		CH <sub>2</sub>	CH	CH	CH <sub>2</sub>	O		H
1012		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1013		O	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1014		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1015		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1016		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1017		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

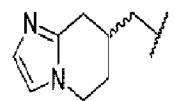
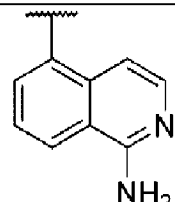
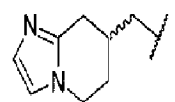
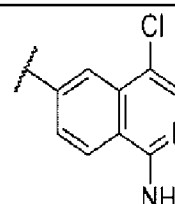
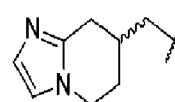
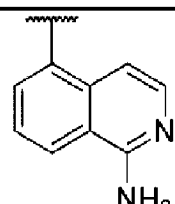
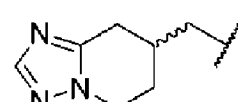
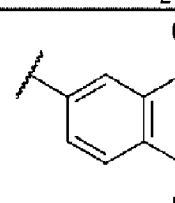
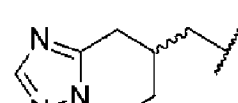
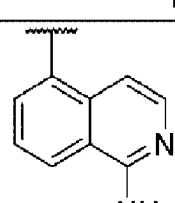
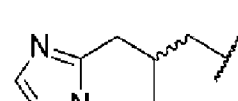
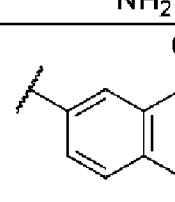
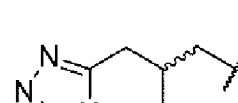
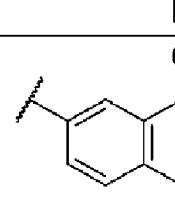
1018		O	N	CH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>		H
1019		O	N	CH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>		H
1020		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1021		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1022		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1023		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1024		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1025		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1026		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

1027		O	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		OCH 3
1028		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1029		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1030		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1031		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1032		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1033		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1034		CH <sub>2</sub>	CH	CH	CH <sub>2</sub>	NH		F
1035		O	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

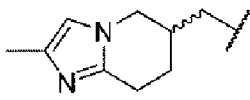
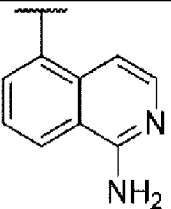
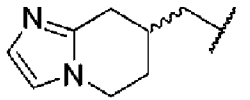
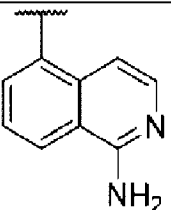
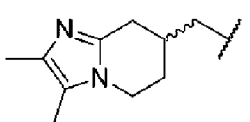
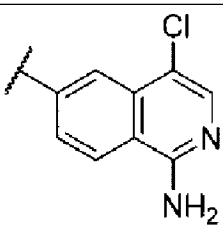
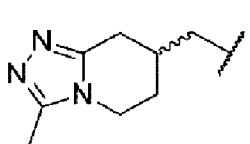
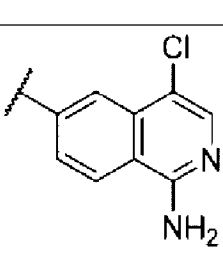
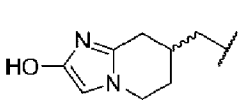
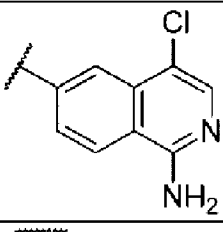
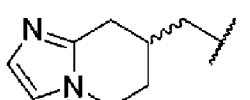
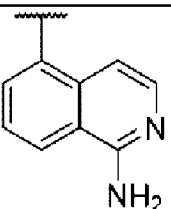
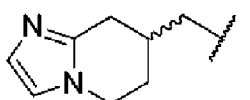
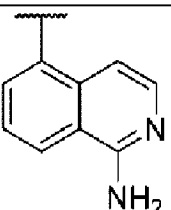
1036		CH <sub>2</sub>	CH	CH	CH <sub>2</sub>	NH		F
1037		CH <sub>2</sub>	CH	CH	CH <sub>2</sub>	NH		F
1038		NH	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1039		NH	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1040		NH	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1041		O	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1042		O	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1043		NH	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

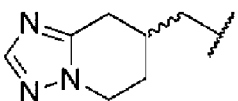
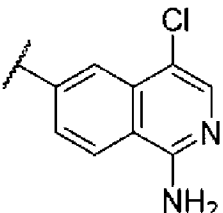
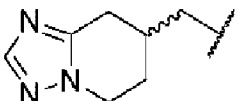
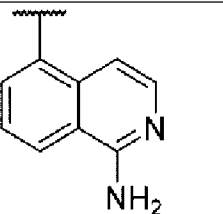
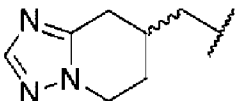
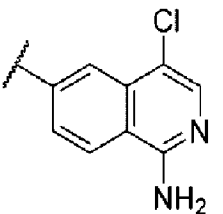
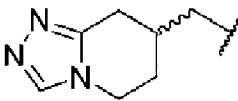
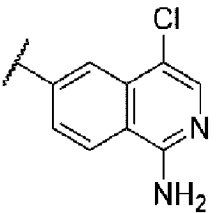
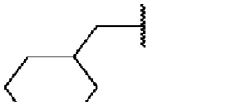
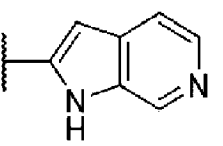
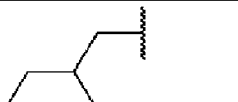
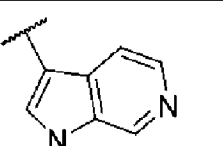
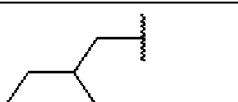
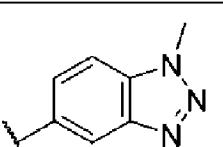
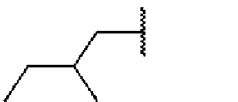
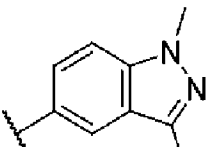
1044		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1045		NH	N	CH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH		H
1046		NH	N	CH	CHCH <sub>3</sub>	NH		H
1047		NH	N	CH		NH		H
1048		NH	N	CH		NH		H
1049		O	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1050		O	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

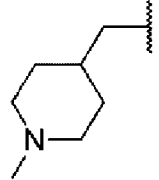
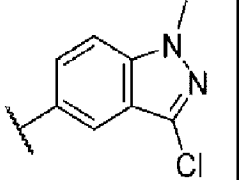
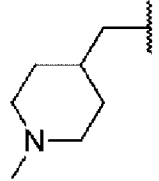
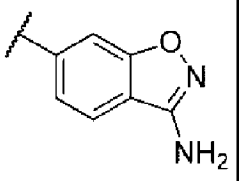
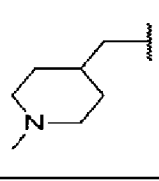
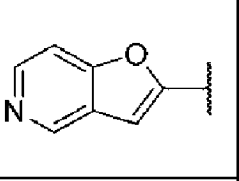
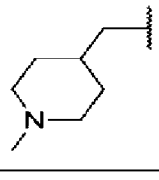
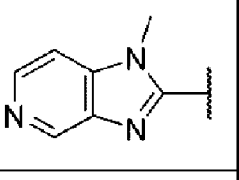
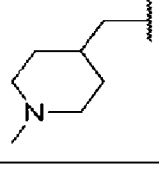
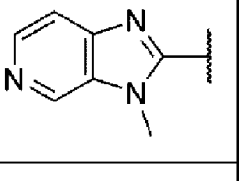
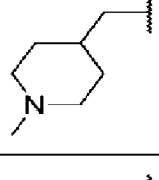
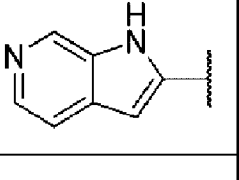
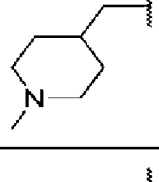
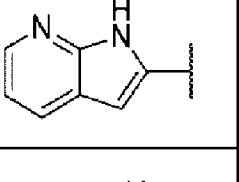
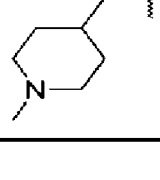
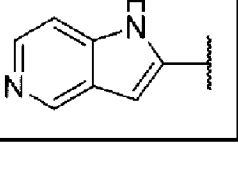


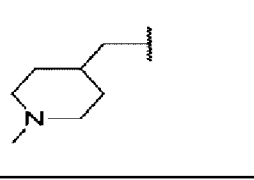
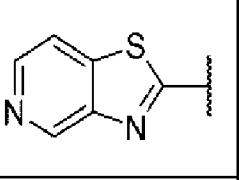
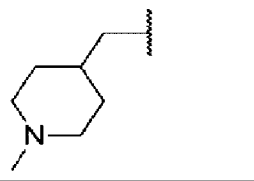
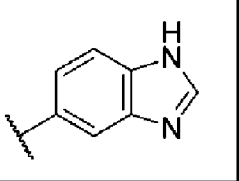
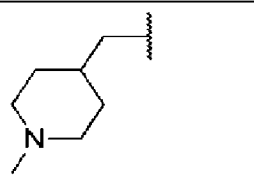
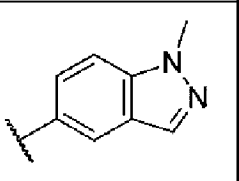
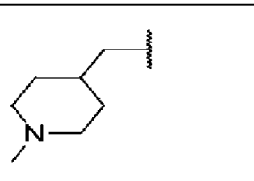
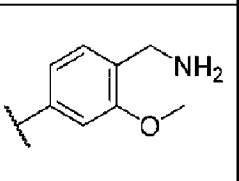
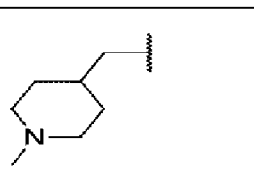
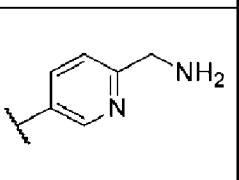
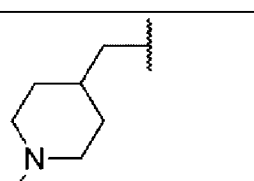
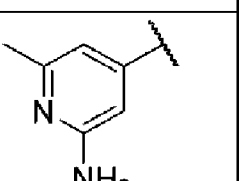
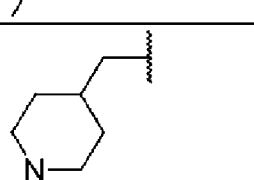
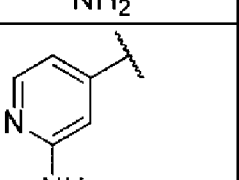
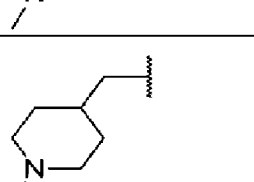
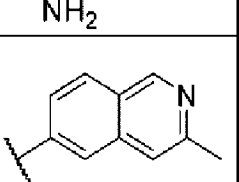
1051		NH	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1052		O	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1053		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1054		O	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1055		O	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1056		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1057		O	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

1058		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1059		O	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1060		O	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1061		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1062		O	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1063		O	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1064		O	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

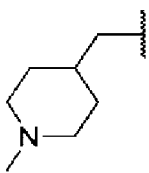
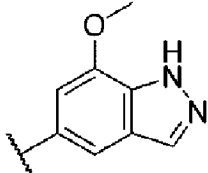
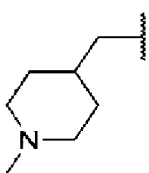
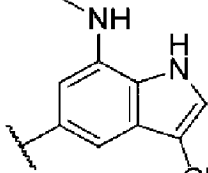
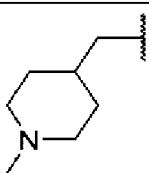
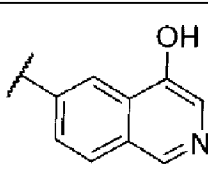
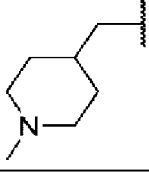
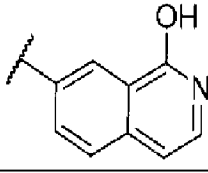
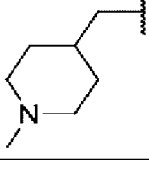
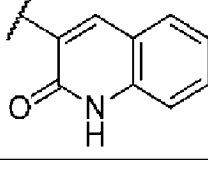
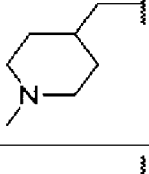
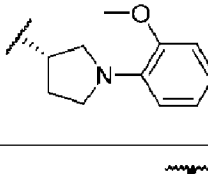
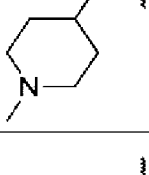
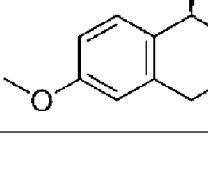
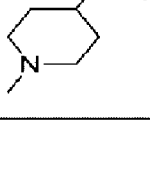
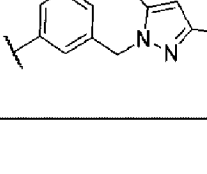
1065		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1068		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1069		O	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1070		O	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1071		O	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1072		NH	N	CH	SO <sub>2</sub>	NH		H
1073		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

1074		O	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1075		O	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1076		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1077		O	N	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1078		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1079		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1080		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1081		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

1082		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1083		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1084		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1085		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1086		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1087		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1088		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1089		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

1090		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1091		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1092		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1093		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1094		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1095		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1096		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1097		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

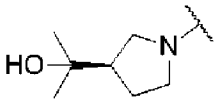
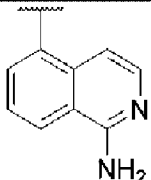
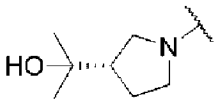
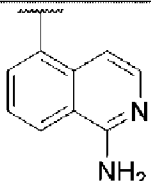
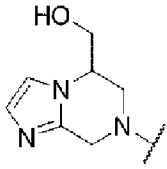
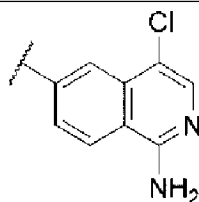
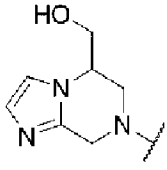
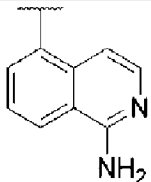
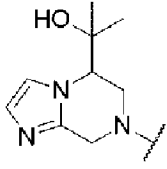
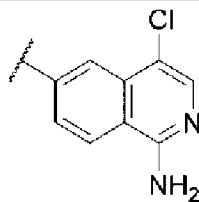
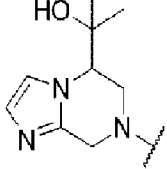
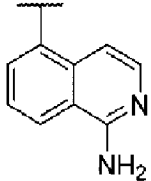
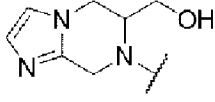
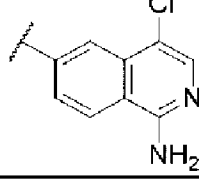
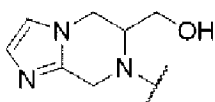
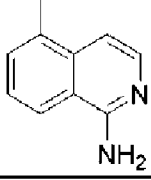
1098		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1099		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1100		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1101		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1102		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1103		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1104		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1105		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

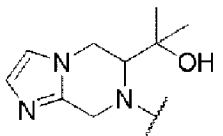
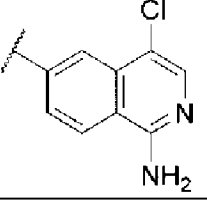
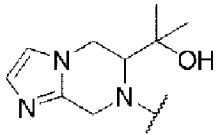
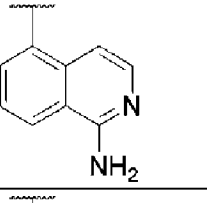
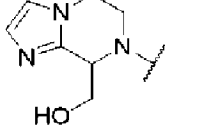
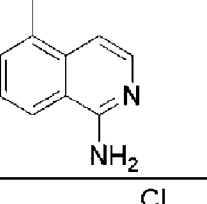
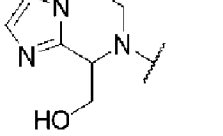
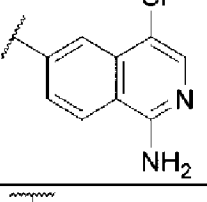
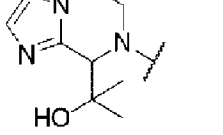
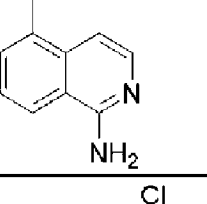
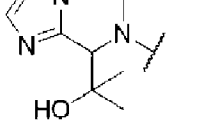
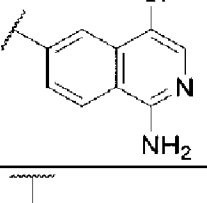
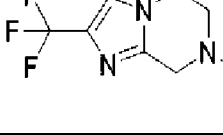
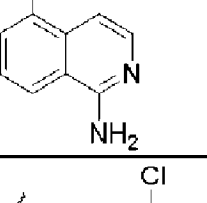
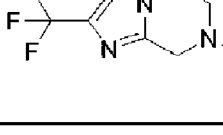
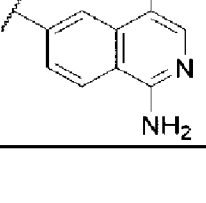
1106		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1107		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1108		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1109		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1110		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1111		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1112		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1113		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

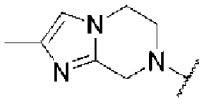
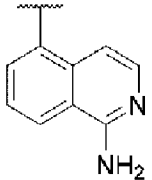
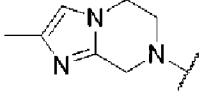
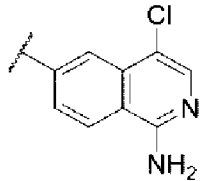
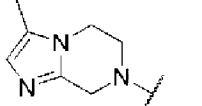
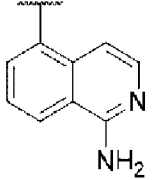
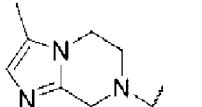
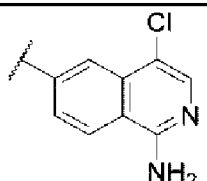
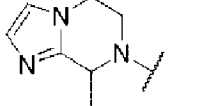
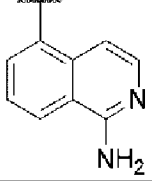
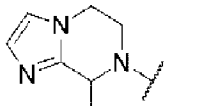
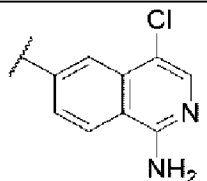
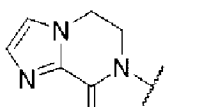
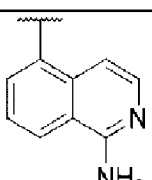
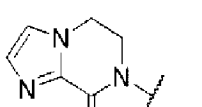
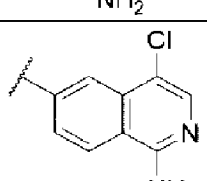


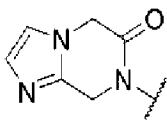
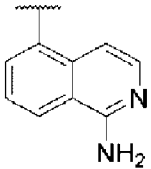
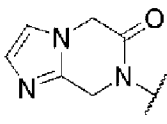
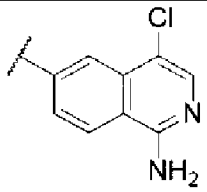
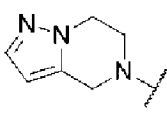
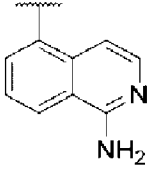
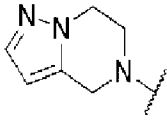
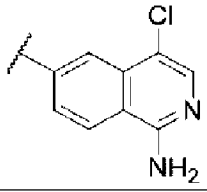
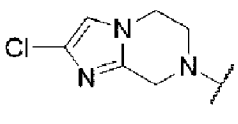
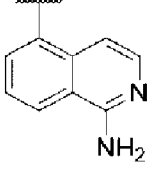
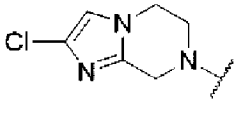
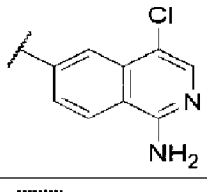
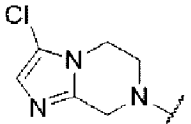
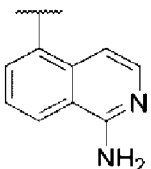
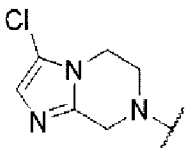
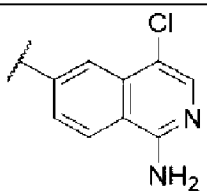
1114		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1115		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1116		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1117		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1118		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1119		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1120		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		OCH <sub>3</sub>
1121		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		OiP r

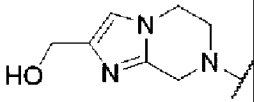
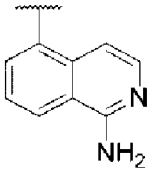
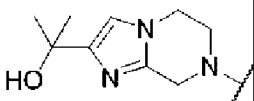
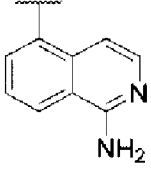
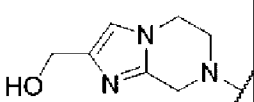
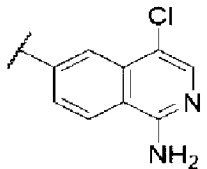
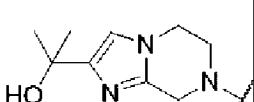
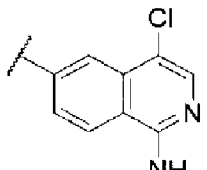
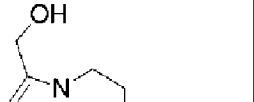
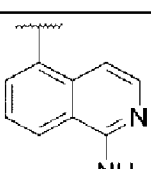
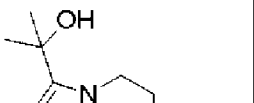
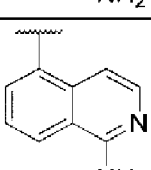
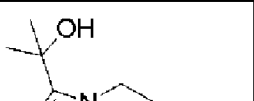
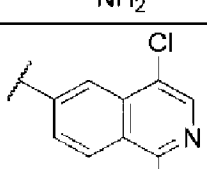
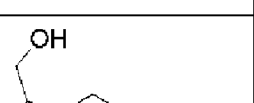
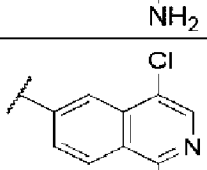
1122		O	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		OCH <sub>3</sub>
1123		O	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1124		NH	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1125		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1126		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1127		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1128		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1129		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

1130		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1131		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1132		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1133		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1134		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1135		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1136		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1137		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

1138		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1139		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1140		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1141		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1142		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1143		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1144		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1145		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

1146		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1147		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1148		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1149		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1150		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1151		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1152		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1153		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

1154		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1155		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1156		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1157		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1158		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1159		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1160		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1161		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

1162		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1163		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1164		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1165		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1166		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1167		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1168		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1169		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

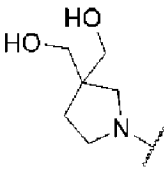
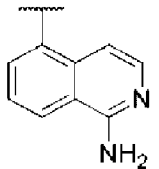
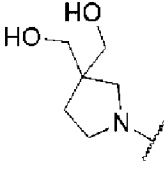
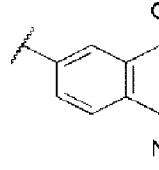
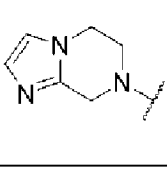
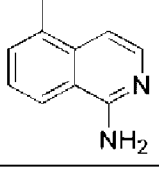
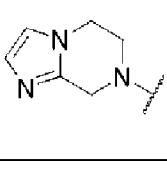
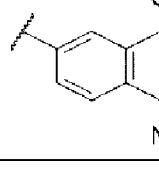
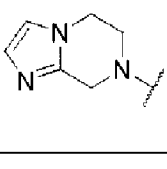
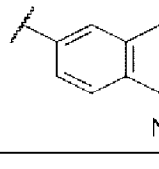
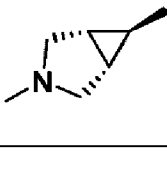
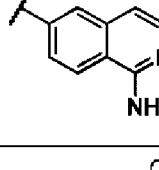
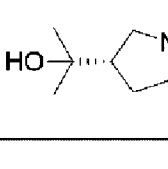
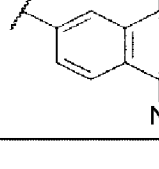
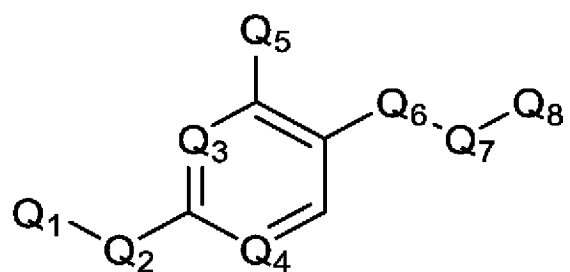
1170		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1171		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1172		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		OCH <sub>3</sub>
1173		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		OCH <sub>3</sub>
1174		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		Or
1175		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1176		Hет	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

Таблица 1b





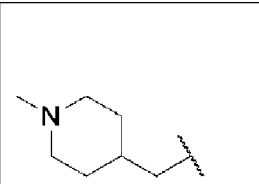
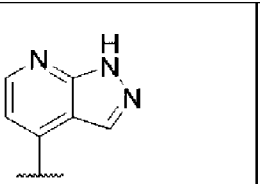
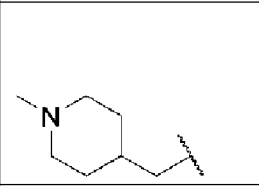
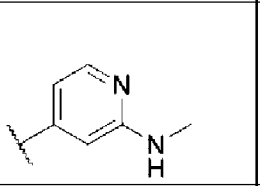
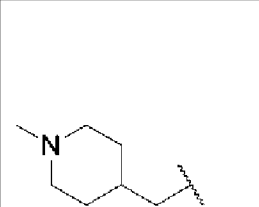
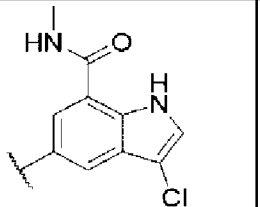
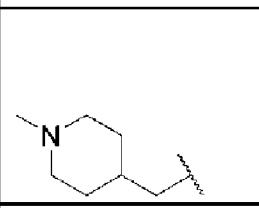
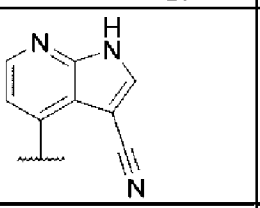
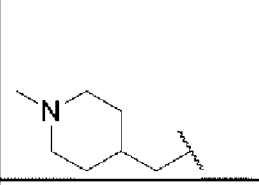
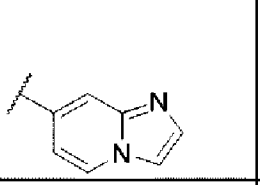
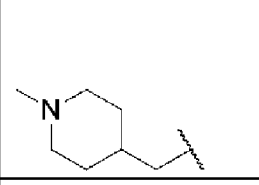
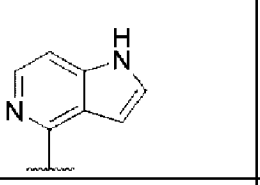
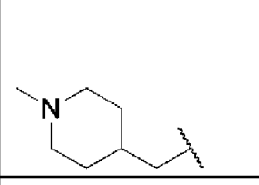
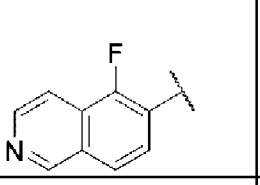
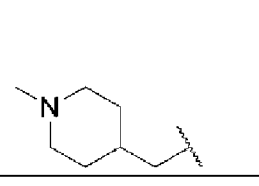
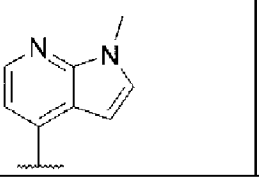
Пример №	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	Q <sub>3</sub>	Q <sub>4</sub>	Q <sub>6</sub>	Q <sub>7</sub>	Q <sub>8</sub>	Q <sub>5</sub>
1177		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1178		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1180		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1181		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1182		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1183		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1184		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1185		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

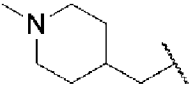
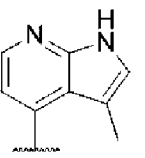
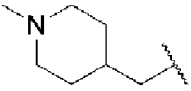
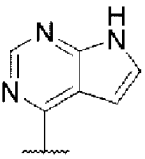
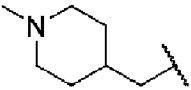
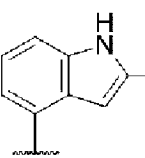
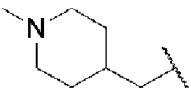
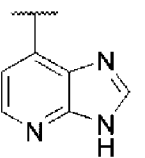
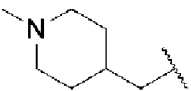
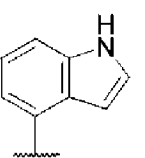
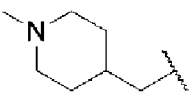
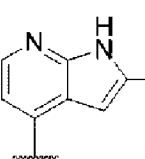
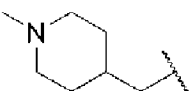
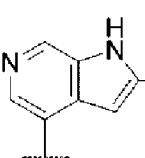
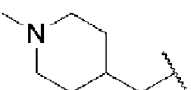
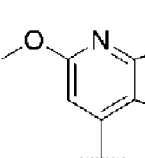
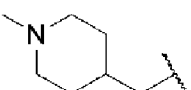
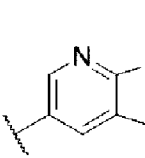
1186		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1187		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1188		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1189		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1190		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1191		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1192		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1193		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

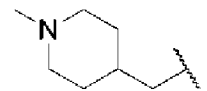
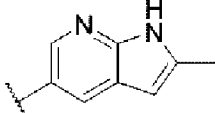
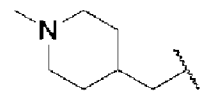
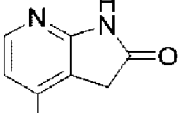
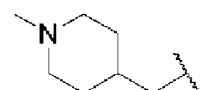
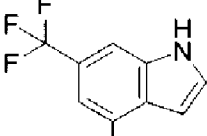
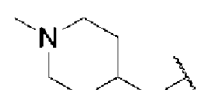
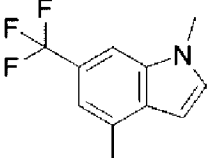
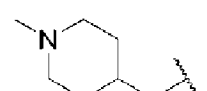
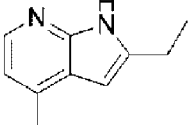
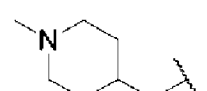
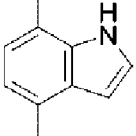
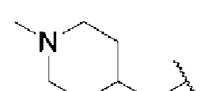
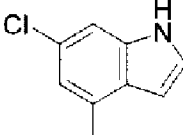

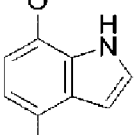
1194		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1195		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1196		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1197		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1198		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1199		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1200		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1201		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

1202		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1203		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1204		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1205		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1206		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1207		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1208		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1209		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

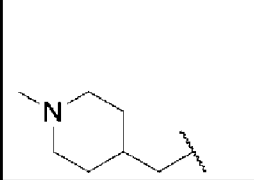
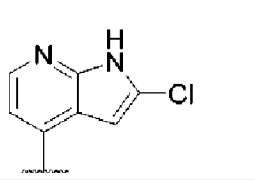
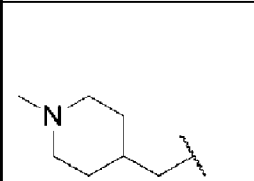
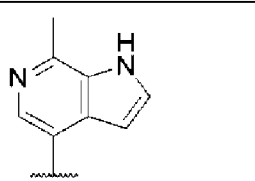
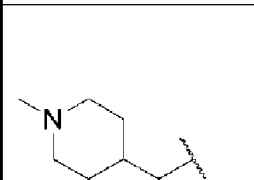
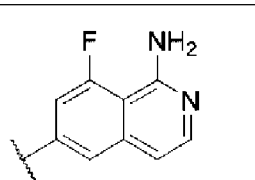
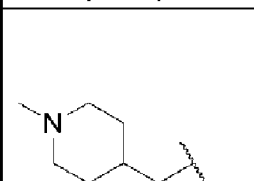
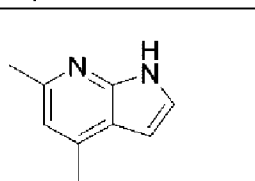
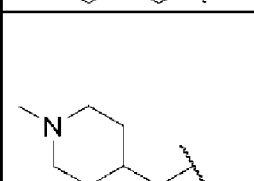
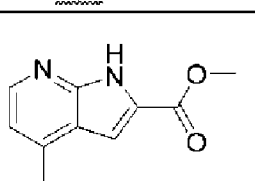
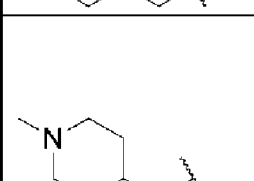
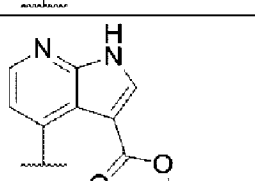
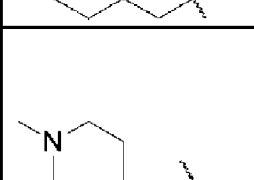
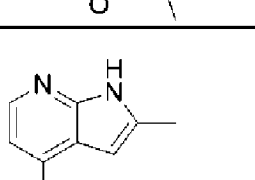
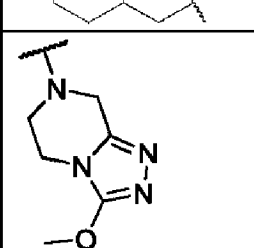
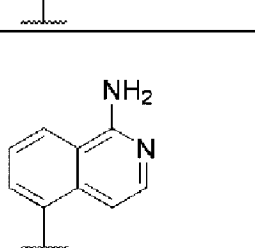
1210		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1211		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1212		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1213		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1214		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1215		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1216		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1217		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

1218		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1219		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1220		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1221		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1222		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1223		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1224		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1225		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

1226		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1227		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1228		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1229		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1230		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1231		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1232		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1233		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1234		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

1235		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1236		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1237		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1238		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1239		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1240		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1241		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1242		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H



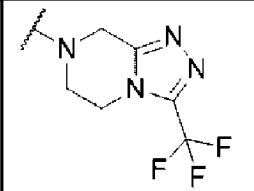
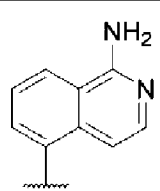
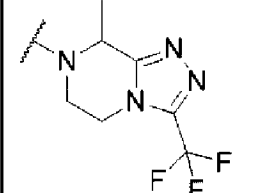
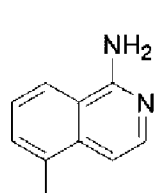
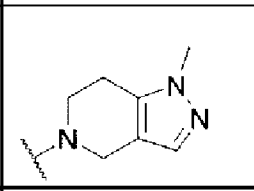
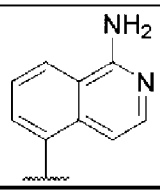
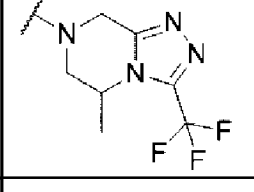
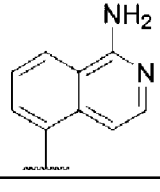
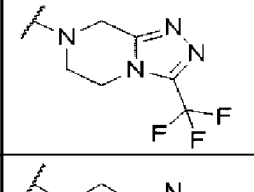
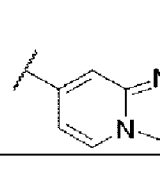
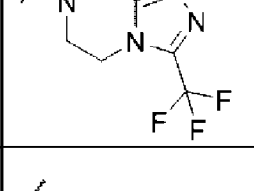
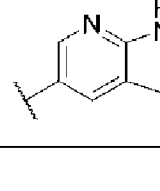
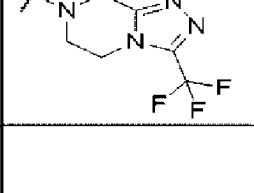
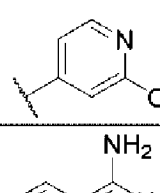
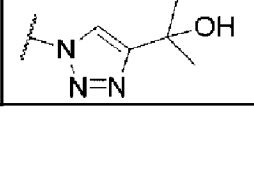
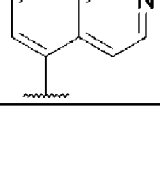
1243		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1244		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1245		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1246		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1247		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1248		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1249		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1250		Het	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

1251		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1252		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1253		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1254		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1255		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1256		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1257		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1258		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1259		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

1260		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1261		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1262		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1263		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1264		NH	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1265		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1266		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1267		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

1268		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1269		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1270		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1271		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1272		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1273		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1274		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1275		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

1276		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1277		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1278		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1279		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1280		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1281		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1282		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1283		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

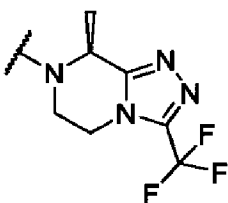
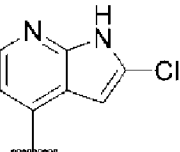
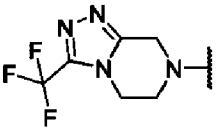
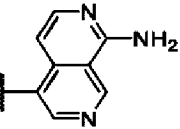
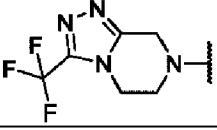
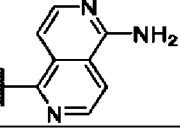
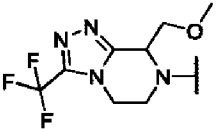
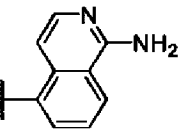
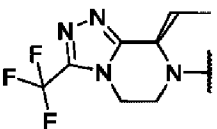
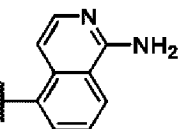
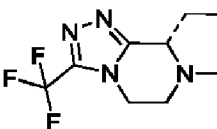
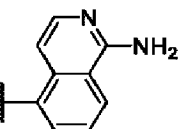
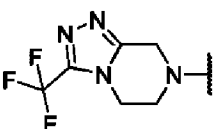
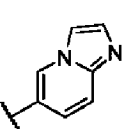
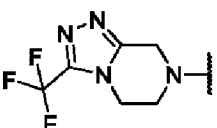
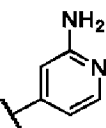
1284		Het	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1285		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1286		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1287		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1288		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1289		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1290		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1291		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

1292		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1293		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1294		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1295		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1296		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1297		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1298		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		CF <sub>3</sub>
1299		Het	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		Cl

1300		Her	CH	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1301		Her	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CF <sub>3</sub>
1302		Her	N	CCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	NH		H
1303		Her	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1304		Her	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1305		Her	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1306		Her	N	CCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	NH		H
1307		Her	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		



1308		Het	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		iPr
1309		Het	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		Et
1310		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1311		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1312		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1313		Het	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1314		Het	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1315		Het	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>

1316		Het	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1317		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1318		Het	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
1319		Het	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1320		Het	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1321		Het	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1322		Het	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1323		Het	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>

1324		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1325		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1326		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1327		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1328		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1329		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1330		O	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1331		HerT	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1332		HerT	CH	N	CH <sub>2</sub>	NC H <sub>3</sub>		H

1333		HeT	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1334		HeT	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1335		HeT	N	CCH <sub>2</sub> O H	CH <sub>2</sub>	NH		H
1336		HeT	N	CH	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>2</sub> C H <sub>3</sub>
1337		HeT	CH	N	SO <sub>2</sub>	NH		H
1338		HeT	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
1339		HeT	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1341		HeT	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1342		HeT	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>

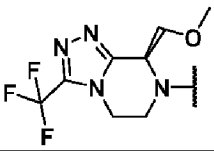
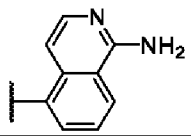
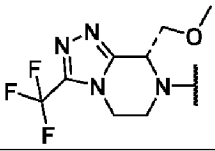
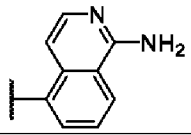
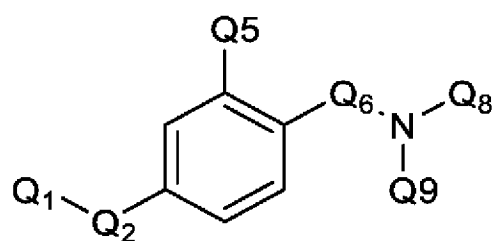
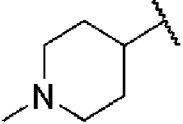
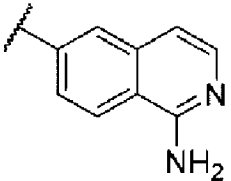
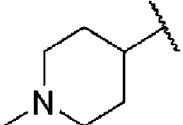
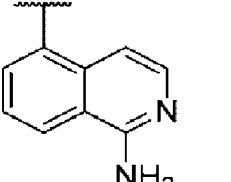
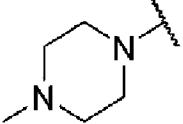
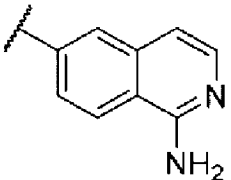
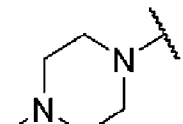
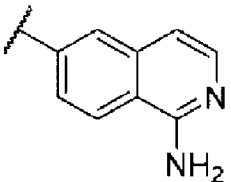
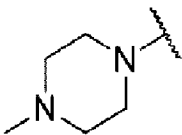
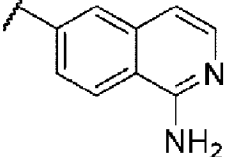
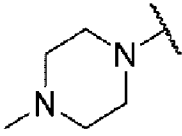
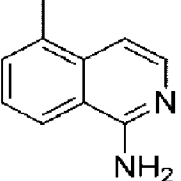
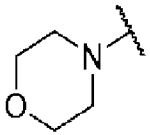
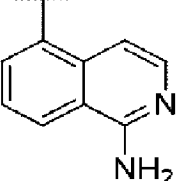
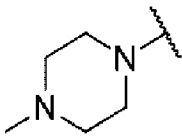
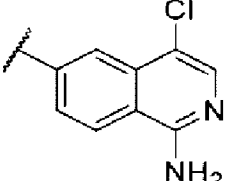
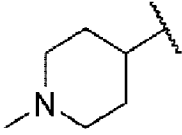
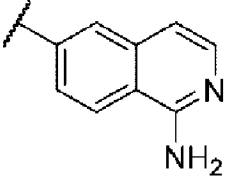
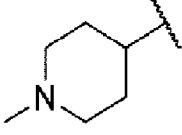
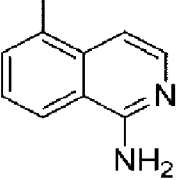
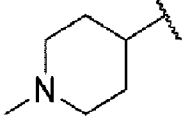
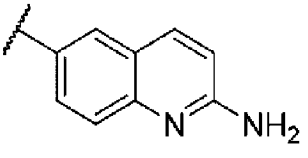
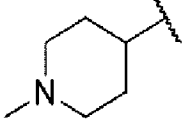
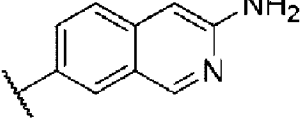
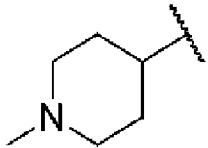
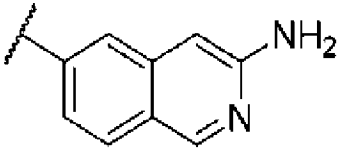
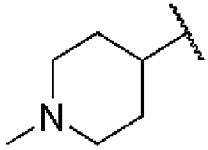
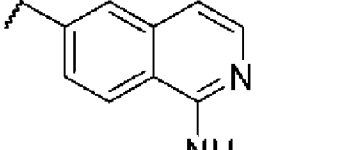
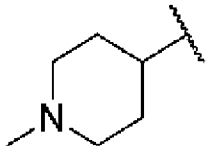
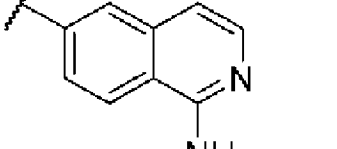
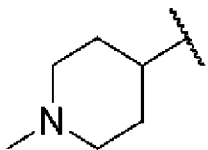
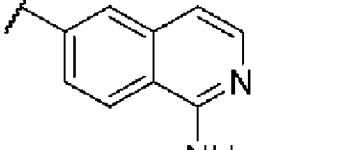
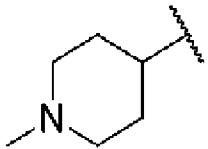
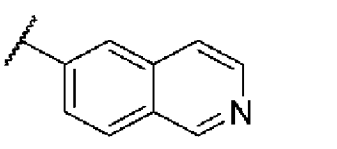
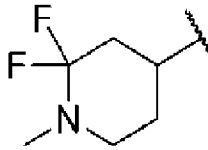
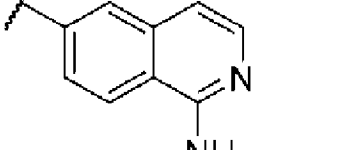
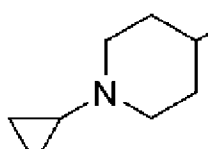
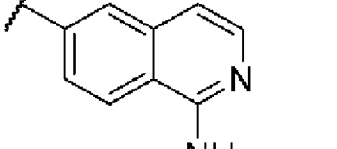
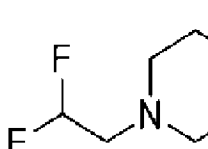
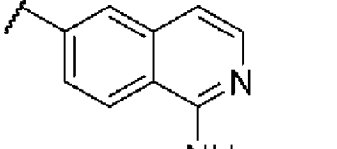
1343		Нет	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
1344		Нет	CH	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>

Таблица 2а



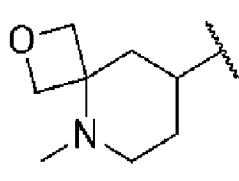
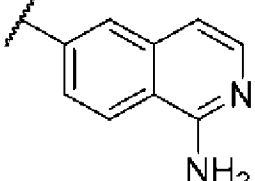
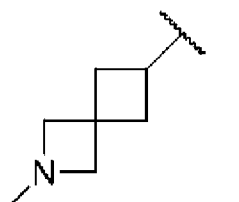
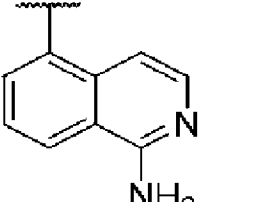
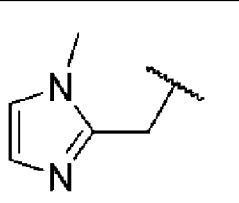
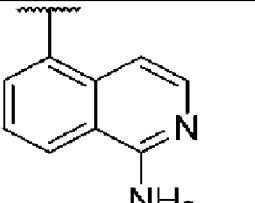
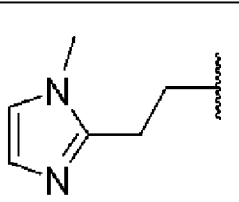
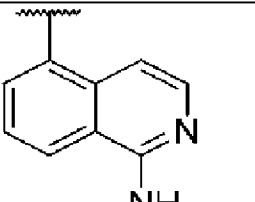
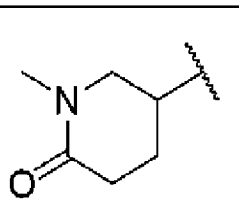
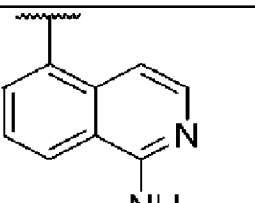
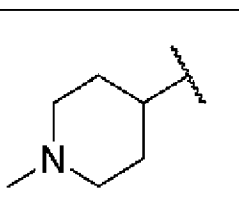
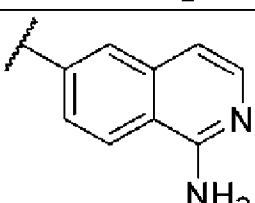
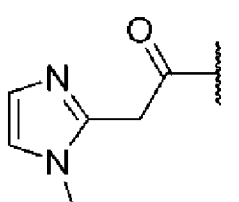
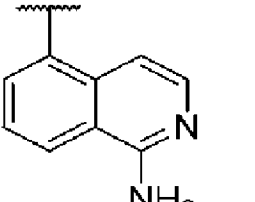
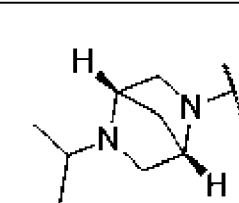
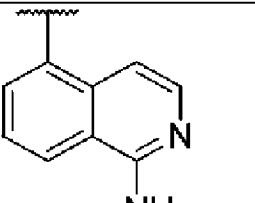
Пример №	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	Q <sub>6</sub>	Q <sub>9</sub>	Q <sub>8</sub>	Q <sub>5</sub>
2177		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		H
2178		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		H
2179		COCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		H
2180		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		H

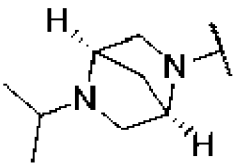
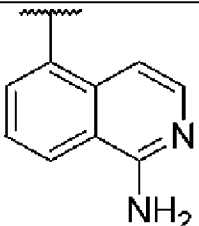
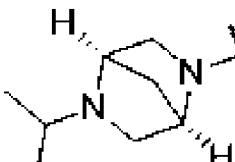
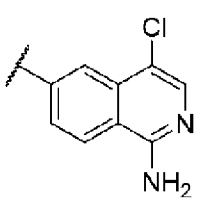
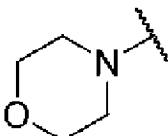
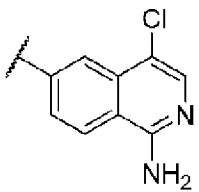
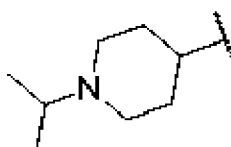
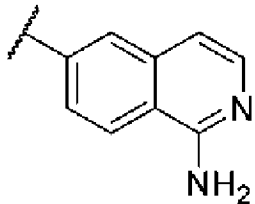
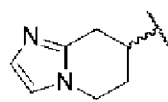
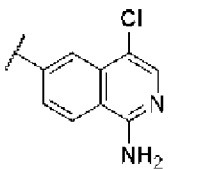
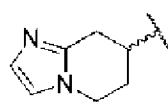
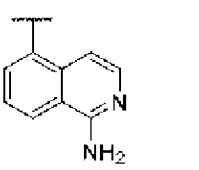
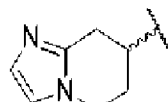
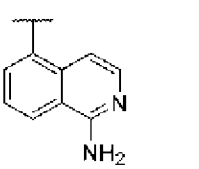
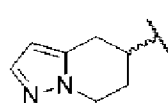
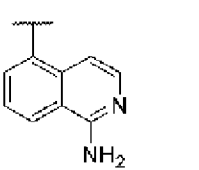
2181		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2182		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2183		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2184		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2185		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		H
2186		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		H
2187		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		H
2188		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		H

2189		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		H
2190		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>		H
2191		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2192		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		Cl
2193		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		H
2194		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		H
2195		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		H
2196		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		H

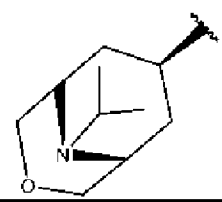
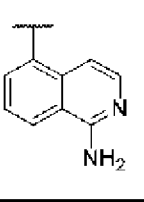
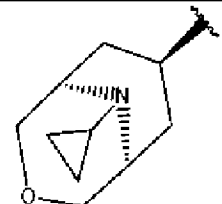
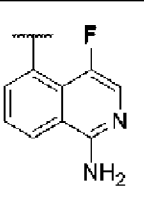
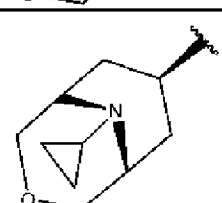
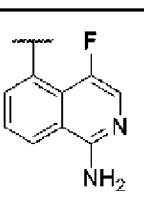
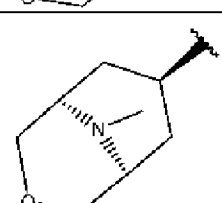
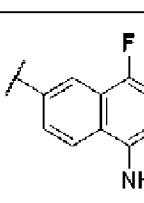
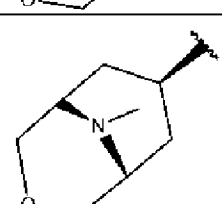
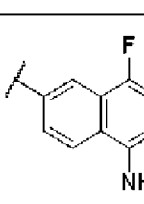
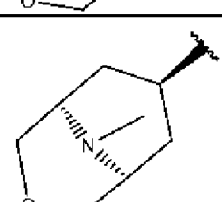
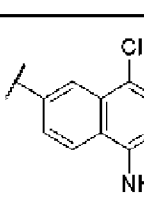
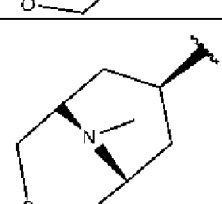
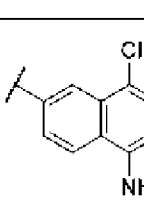
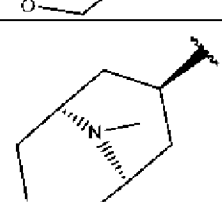
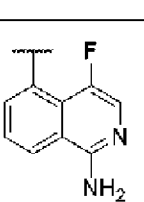
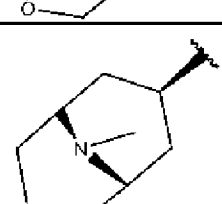
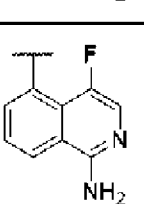
2197		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2198		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2199		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2200		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2201		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2202		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2203		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>		Cl
2204		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>		H



2205		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2206		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2207		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2208		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2209		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2210		OCH <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub>	H		H
2211		NHCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2212		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F

2213		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2214		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2215		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2216		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2217		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> OH
2218		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> OH
2219		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2220		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F

2221		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> OH
2222		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2223		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2224		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		Cl
2225		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		Cl
2226		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2227		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2228		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2229		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F

2230		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2231		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2232		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2233		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2234		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2235		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2236		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2237		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2238		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F

2239		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2240		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2241		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2242		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2243		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2244		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2245		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		CN
2246		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> OH
2247		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> OH

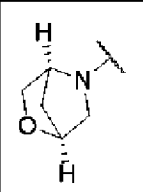
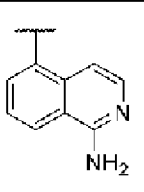
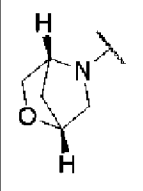
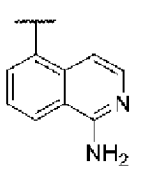
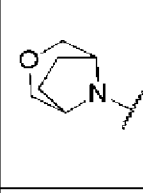
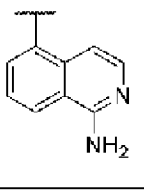
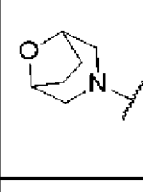
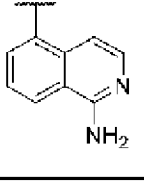
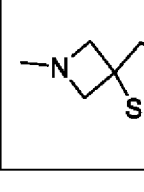
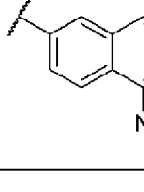
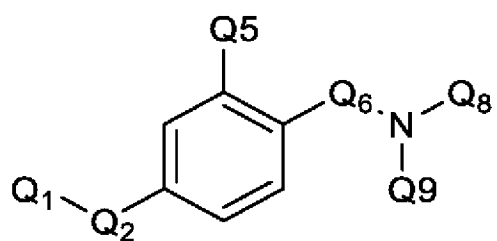
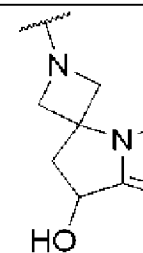
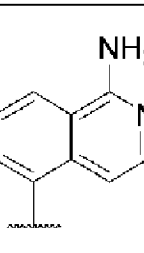
2248		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2249		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2250		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2251		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2252		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F

Таблица 2b



Пример №	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	Q <sub>6</sub>	Q <sub>9</sub>	Q <sub>8</sub>	Q <sub>5</sub>
2253		Нет	CH <sub>2</sub>	H		H

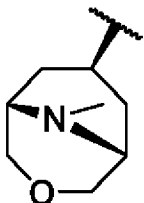
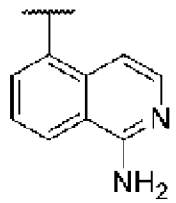
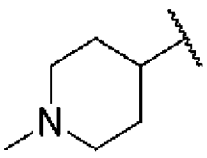
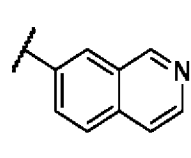
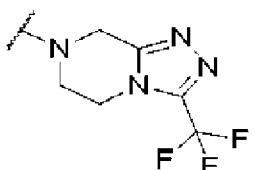
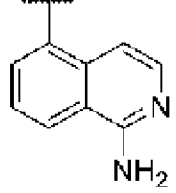
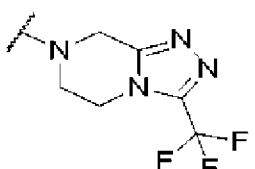
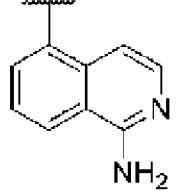
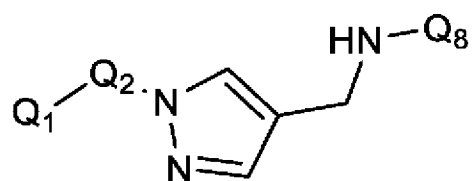
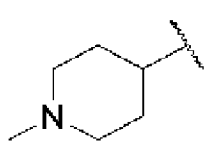
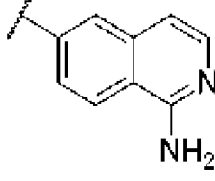
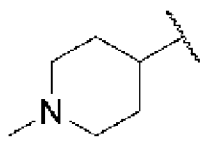
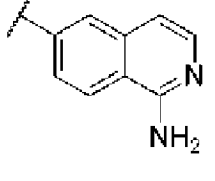
2254		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		F
2255		OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H		H
2256		Нет	CH <sub>2</sub>	H		F
2257		Нет	CH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>

Таблица 3



Пример №	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	Q <sub>8</sub>
3253		CH <sub>2</sub>	
3254		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	

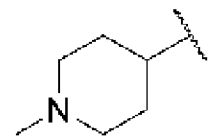
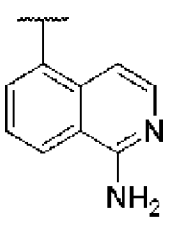
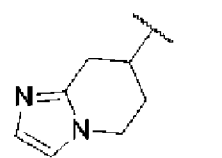
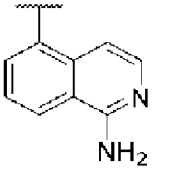
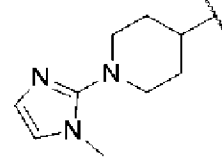
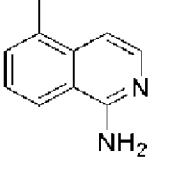
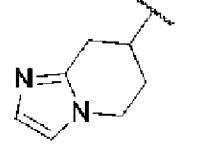
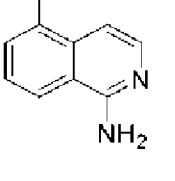
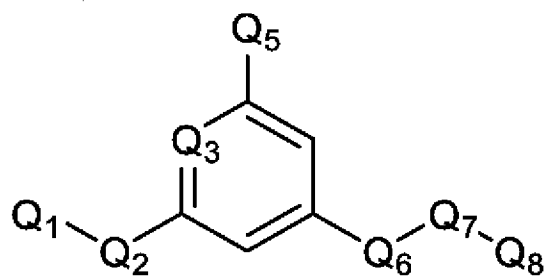
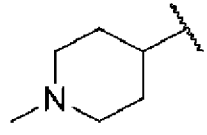
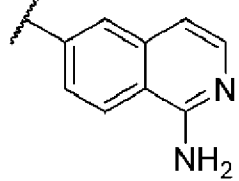
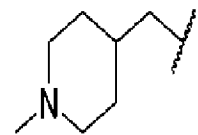
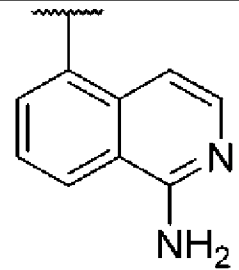
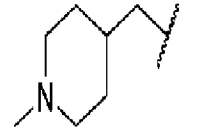
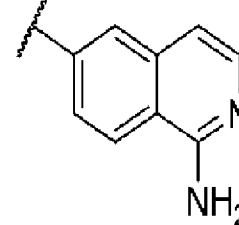
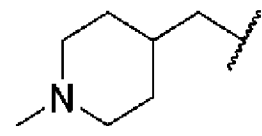
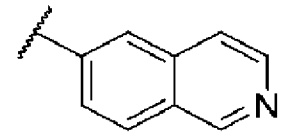
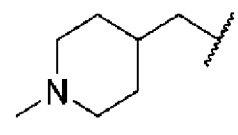
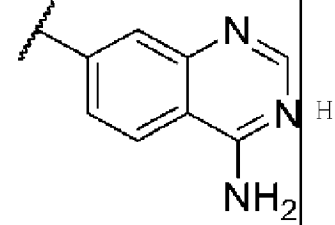
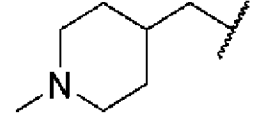
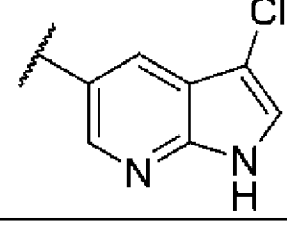
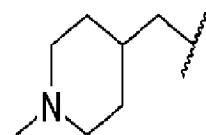
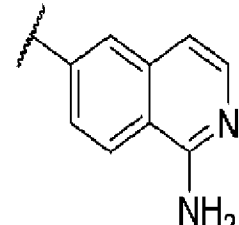
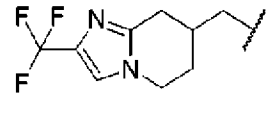
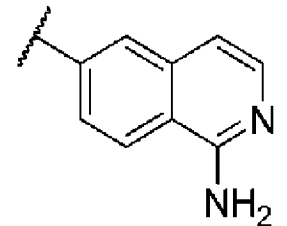
3255		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
3256		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
3257		Нет	
3258		CH <sub>2</sub>	

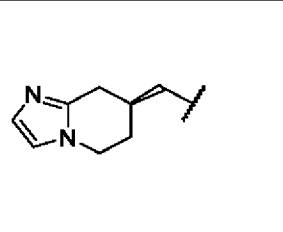
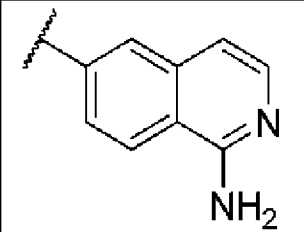
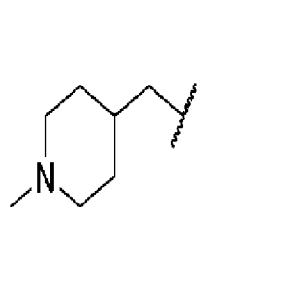
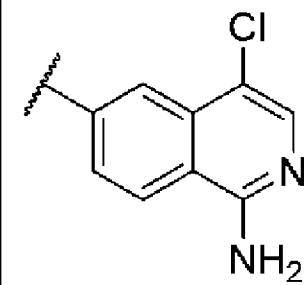
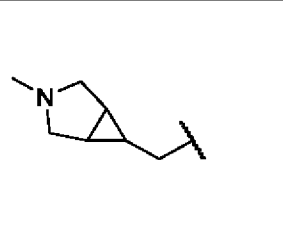
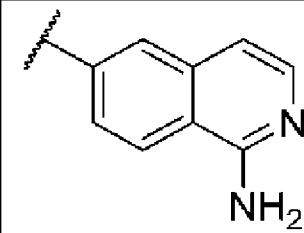
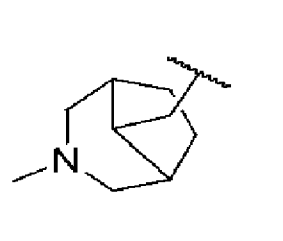
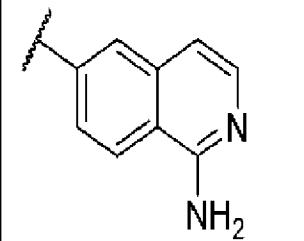
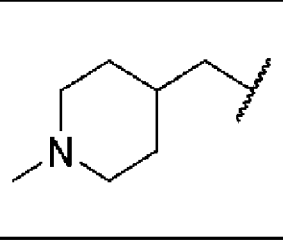
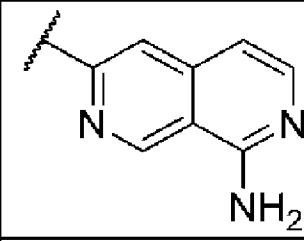
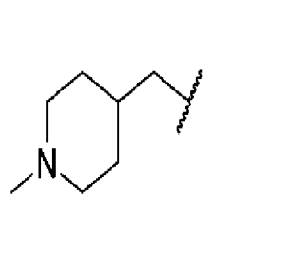
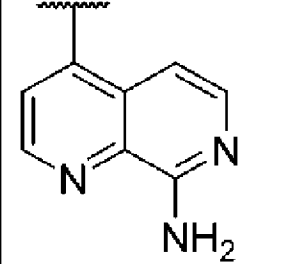
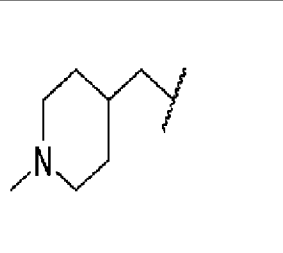
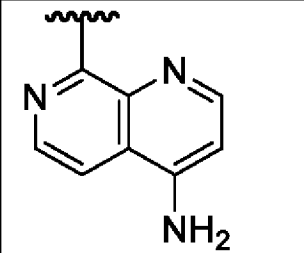
Таблица 4а

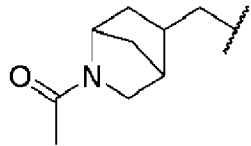
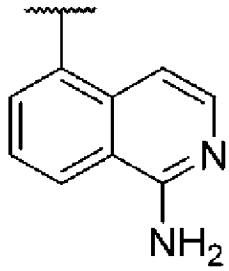
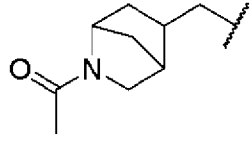
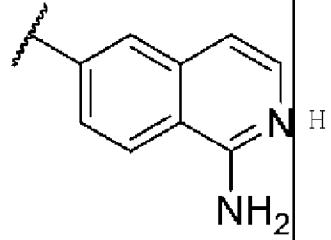
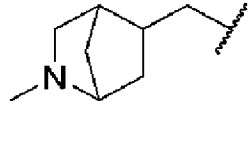
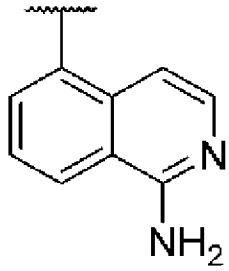
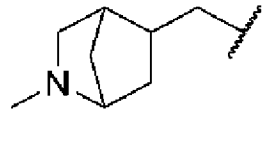
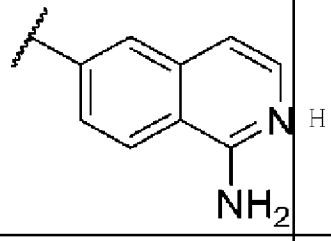
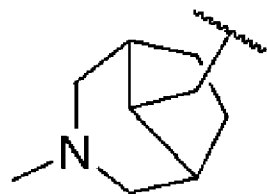
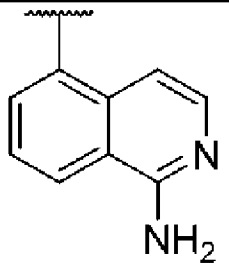
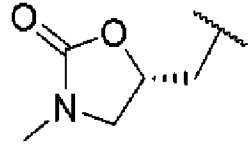
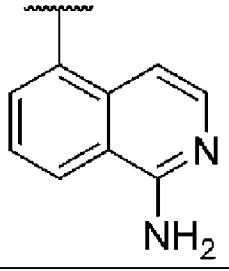
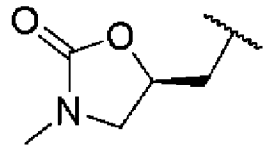
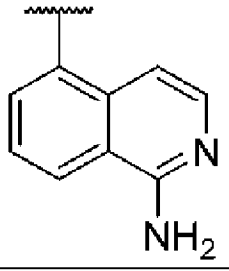


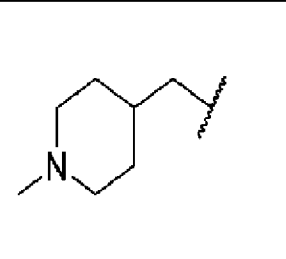
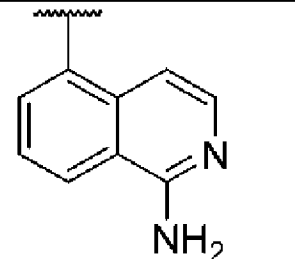
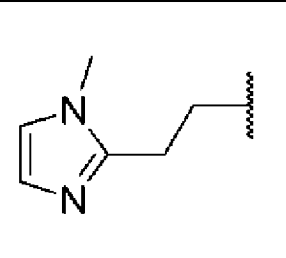
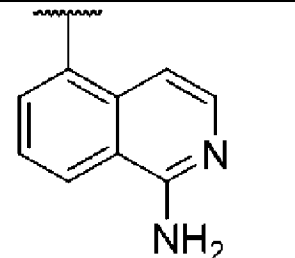
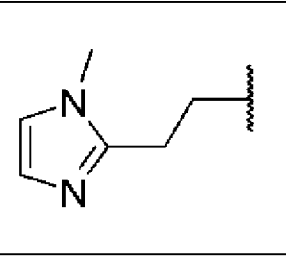
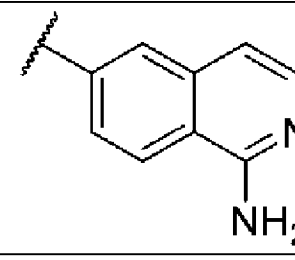
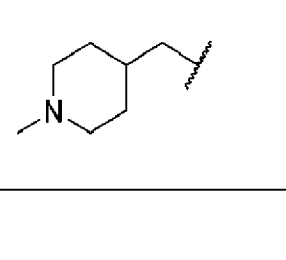
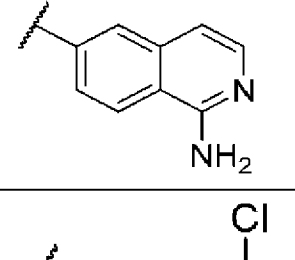
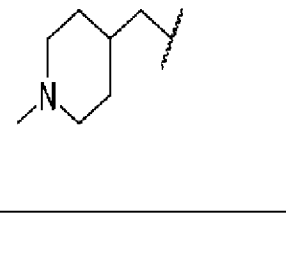
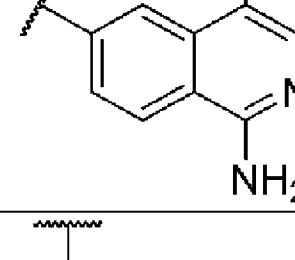
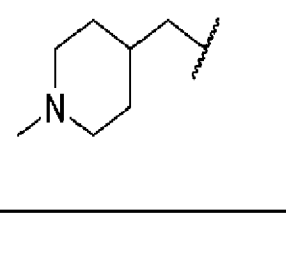
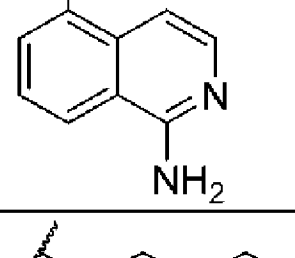
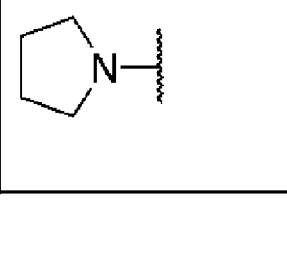
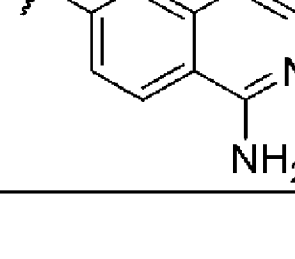
Пример №	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	Q <sub>3</sub>	Q <sub>6</sub>	Q <sub>7</sub>	Q <sub>8</sub>	Q <sub>5</sub>
4259		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

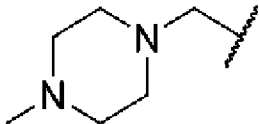
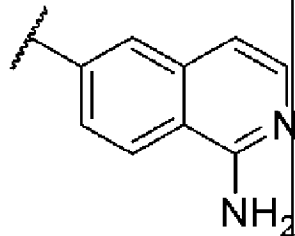
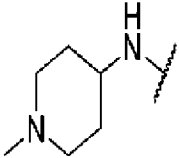
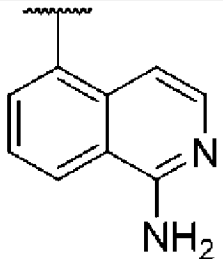
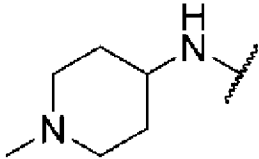
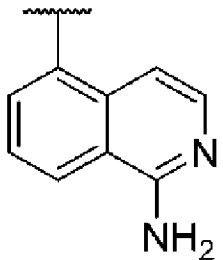
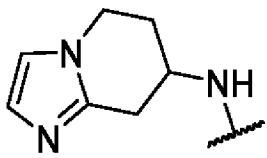
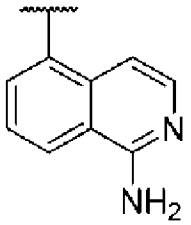
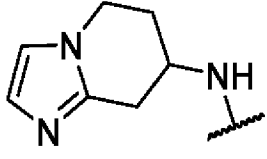
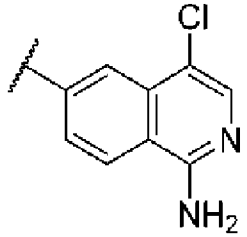
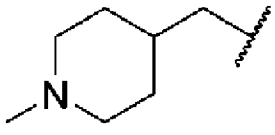
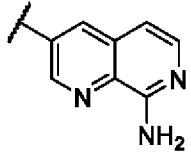
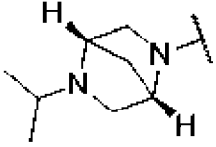
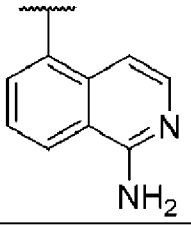


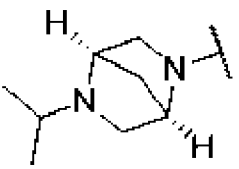
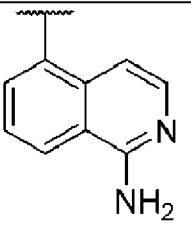
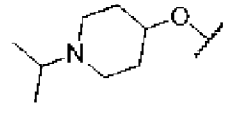
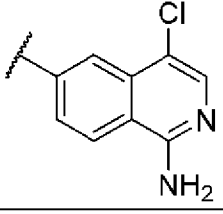

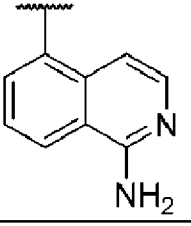
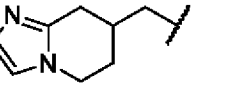
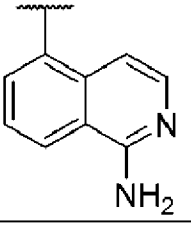
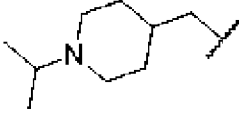
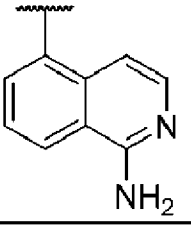
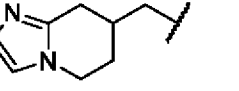
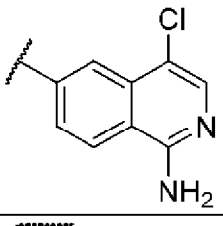
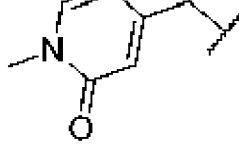
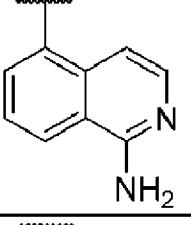
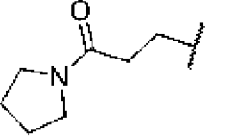
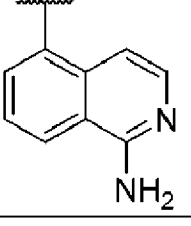
4260		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4261		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4262		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4263		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4264		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4265		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		CF <sub>3</sub>
4266		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

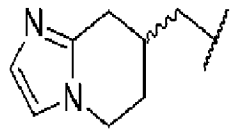
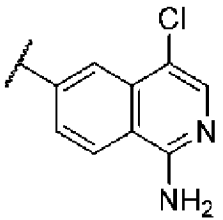
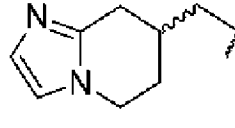
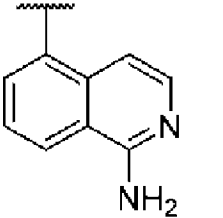
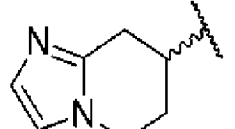
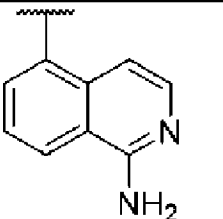
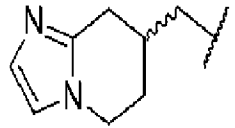
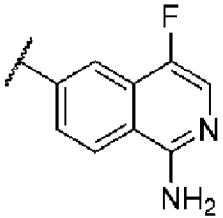
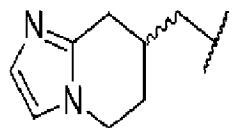
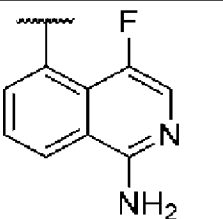
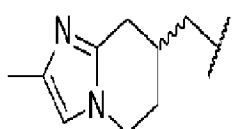
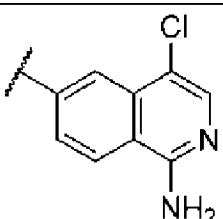
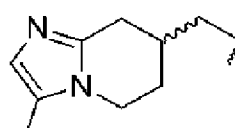
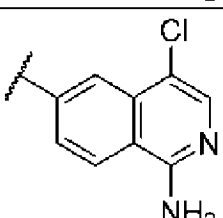
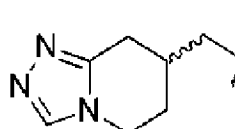
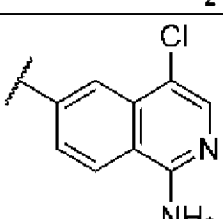
4267		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4268		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4269		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4270		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4271		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4272		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4273		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

4274		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4275		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4276		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4277		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4278		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4279		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4280		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

4281		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		CF <sub>3</sub>
4282		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4283		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4284		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4285		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4286		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4287		CH <sub>2</sub>	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H

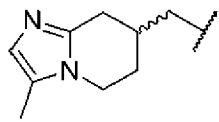
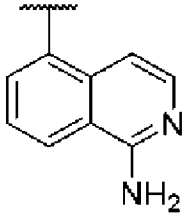
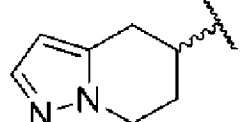
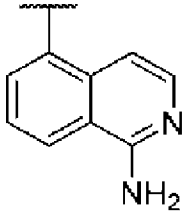
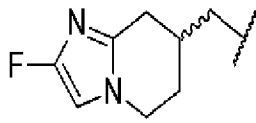
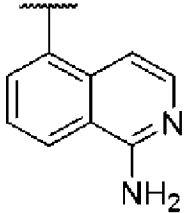
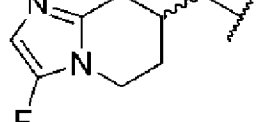
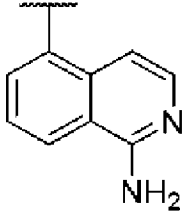
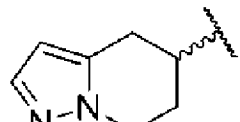
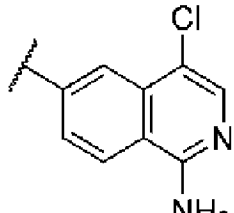
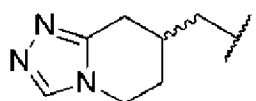
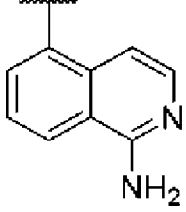
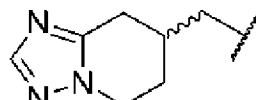
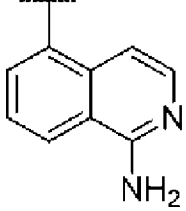
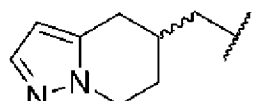
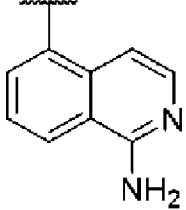
4288		CH <sub>2</sub>	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
4289		C=O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4290		SO <sub>2</sub>	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4291		SO <sub>2</sub>	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4292		SO <sub>2</sub>	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4293		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4294		CH <sub>2</sub>	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

4295		CH <sub>2</sub>	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4296		CH <sub>2</sub>	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4297		CO	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4298		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4299		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4300		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4301		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4302		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H


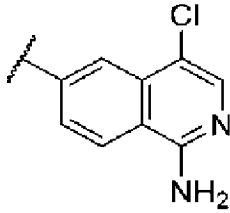

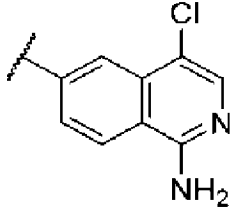

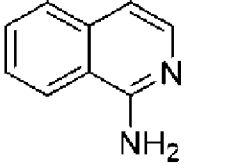

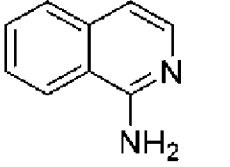
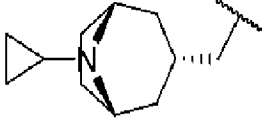
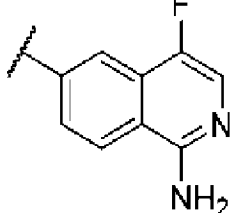

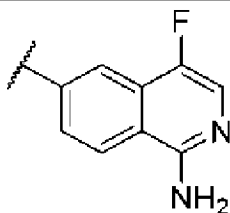
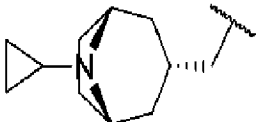
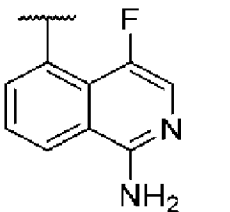
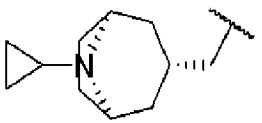
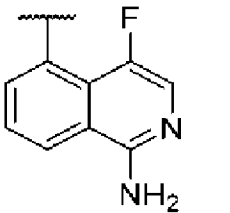
4303		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4304		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4306		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4307		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4308		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4309		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4310		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4311		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

4312		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4313		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4314		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4315		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4316		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4317		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4318		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4319		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

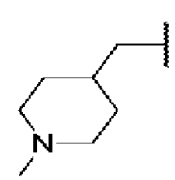
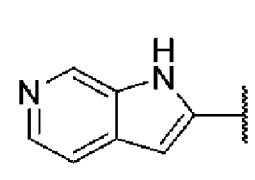
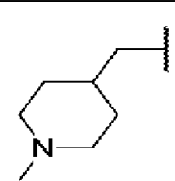
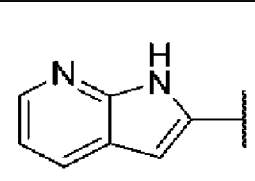
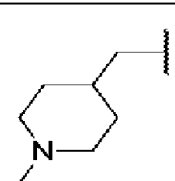
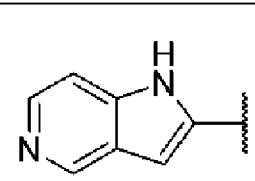
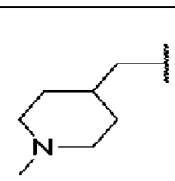
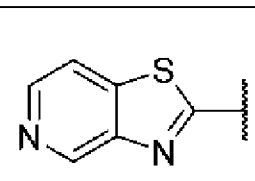
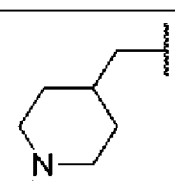
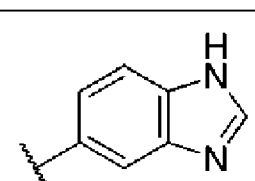
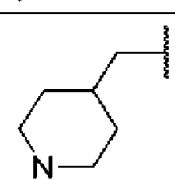
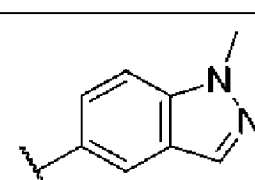
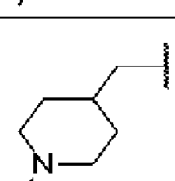
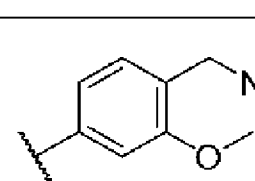
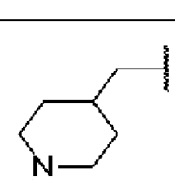
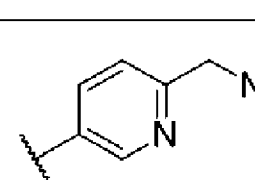
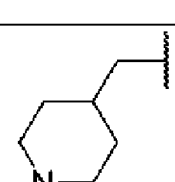
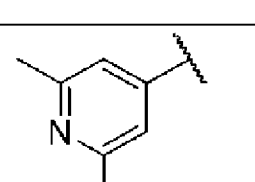


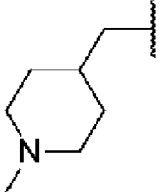
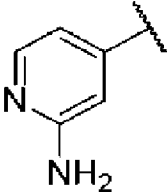
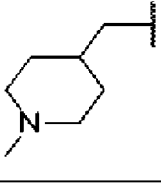
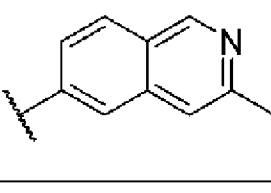
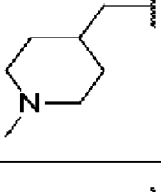
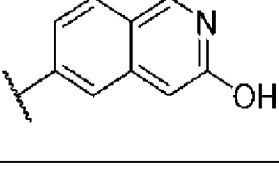
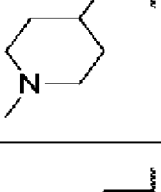
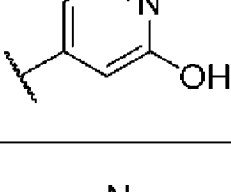
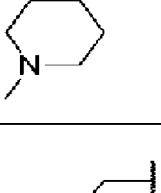
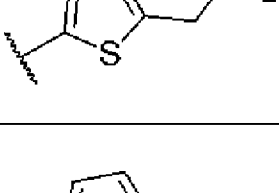
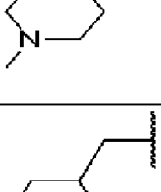
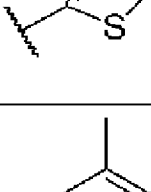
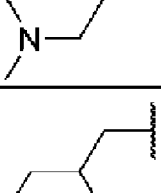
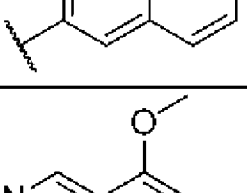
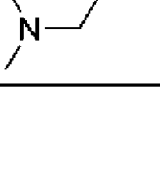
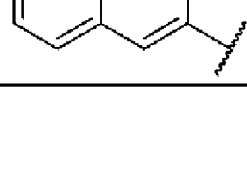
4320		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4321		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4322		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4323		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4324		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4325		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4326		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4327		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

4328		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4331		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4332		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4334		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4335		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4336		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4337		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4338		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

4339		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4340		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4341		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4342		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4343		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4344		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4345		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4346		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

4347		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4348		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4349		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4350		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4351		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4352		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4353		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4354		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4355		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

4356		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4357		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4358		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4359		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4360		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4361		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4362		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4363		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4364		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

4365		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4366		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4367		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4368		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4369		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4370		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4371		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4372		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

4373		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4374		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4375		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4376		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4377		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4378		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4379		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4380		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

4381		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4382		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4383		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4384		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4385		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4386		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4387		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4388		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

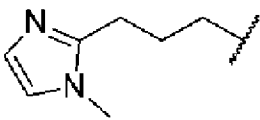
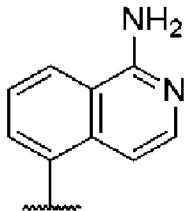
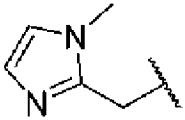
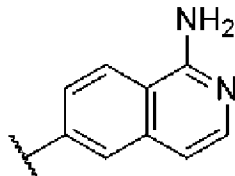
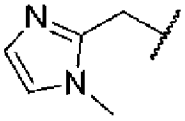
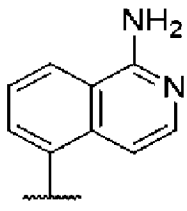
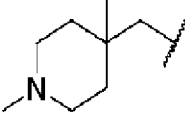
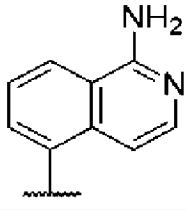
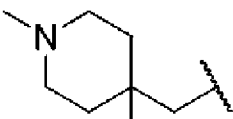
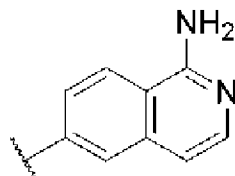
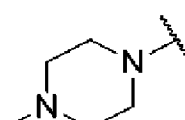
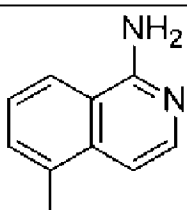
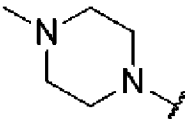
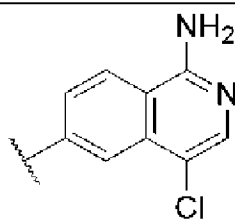
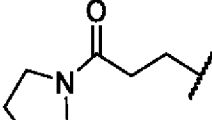
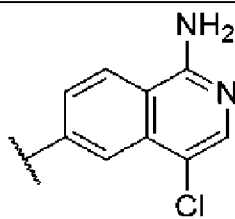


4389		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4390		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4391		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4392		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		CH <sub>3</sub>
4393		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4394		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4395		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4396		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

4397		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4398		NH	N	SO <sub>2</sub>	NH		H
4399		O	N	SO <sub>2</sub>	NH		H
4400		O	N	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>		H
4401		O	N	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>		H
4402		O	N	CH <sub>2</sub>	O		H
4403		O	N	CH <sub>2</sub>	O		H
4404		O	N	CH (CH <sub>2</sub> F)	NH		H

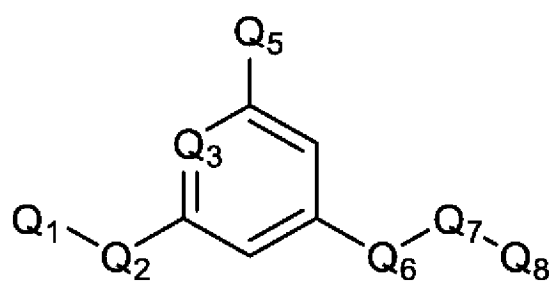
4405		O	N	CH (CH <sub>2</sub> F)	CH <sub>2</sub>		H
4406		O	N	CH (CH <sub>2</sub> F)	NH		H
4407		O	N	CH (CH <sub>2</sub> F)	CH <sub>2</sub>		H
4408		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4409		CH <sub>2</sub> C H <sub>2</sub>	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4410		CH <sub>2</sub> C H <sub>2</sub>	CH	CH <sub>2</sub>	NH		H
4411		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4412		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

4413		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4414		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4415		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4416		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4417		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4418		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4419		O	N	CH <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>		H
4420		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

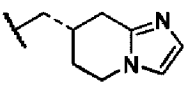
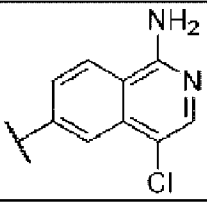
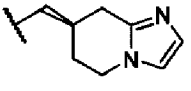
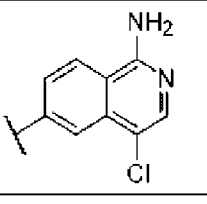
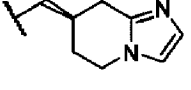
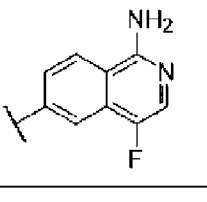
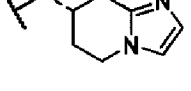
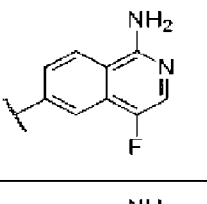
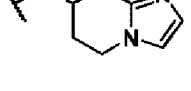
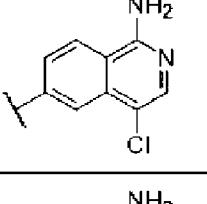
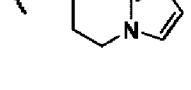
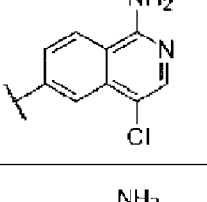
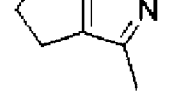
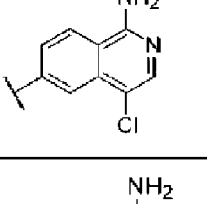
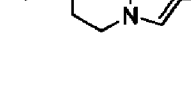
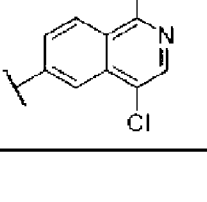
4421		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4422		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4423		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4424		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4425		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4426		Het	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4427		Het	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4428		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

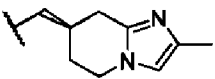
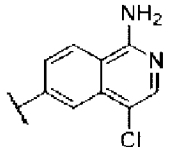
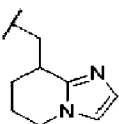
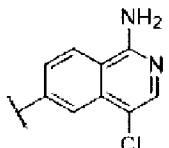
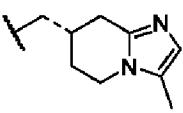
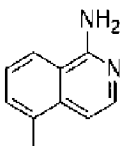
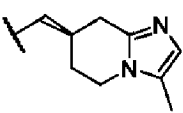
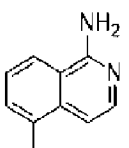
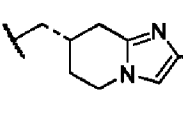
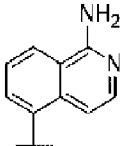
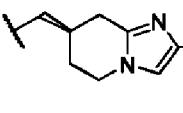
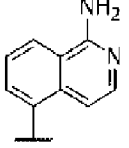
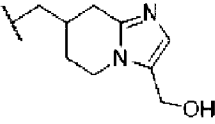
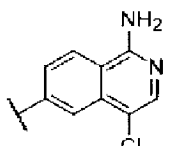
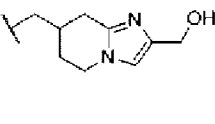
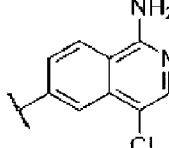
4429		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4430		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4431		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4432		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4433		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

Таблица 4b

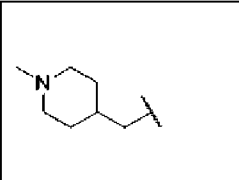
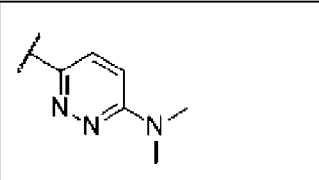
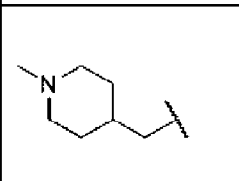
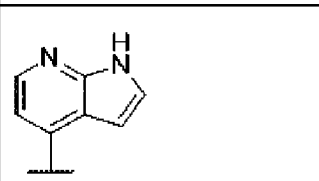
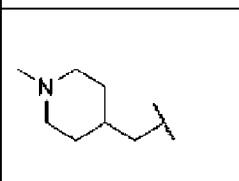
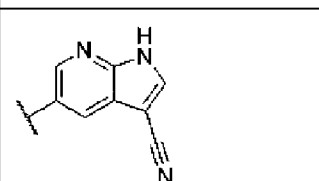
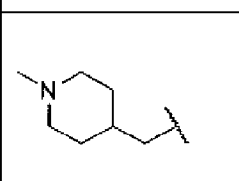
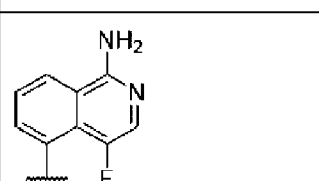
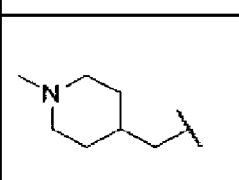
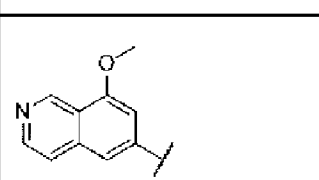
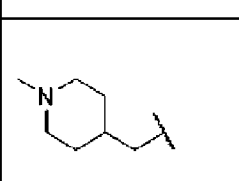
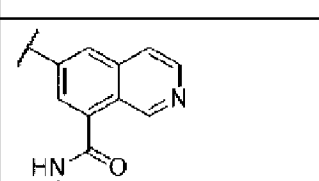
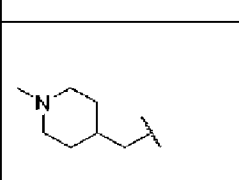
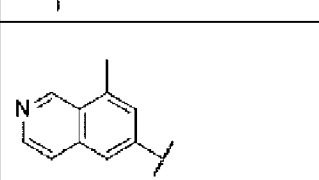
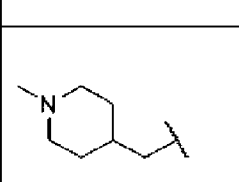
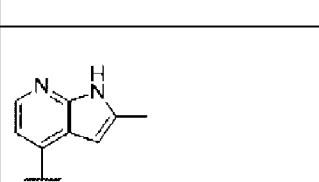


Пример №	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	Q <sub>3</sub>	Q <sub>6</sub>	Q <sub>7</sub>	Q <sub>8</sub>	Q <sub>5</sub>
----------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

4434		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4435		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4436		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4437		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4438		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4439		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4440		NH	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4441		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

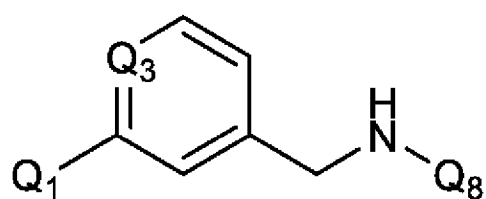
4442		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4443		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4444		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4445		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4446		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4447		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4448		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4449		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H



4458		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4459		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4460		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4461		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4462		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4463		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4464		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4465		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

4466		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4467		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4468		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4469		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4470		O	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4471		Нет	N	CH <sub>2</sub>	NH		H
4472		Нет	N	CH <sub>2</sub>	NH		H

Таблица 5а



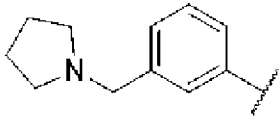
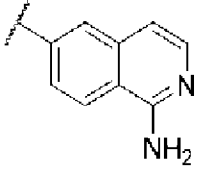
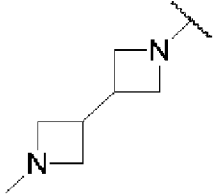
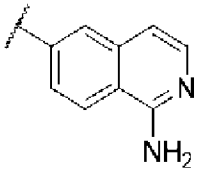
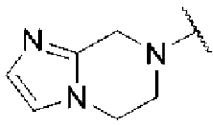
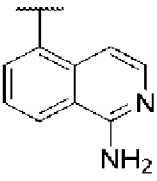
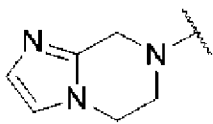
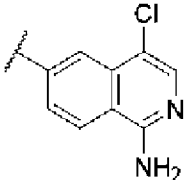
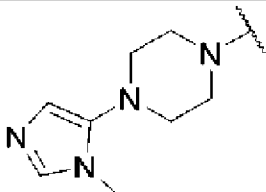
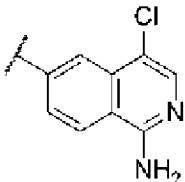
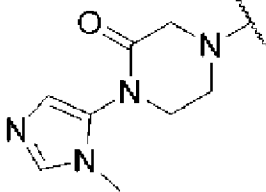
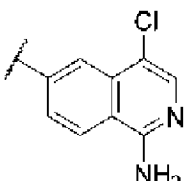
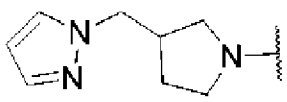
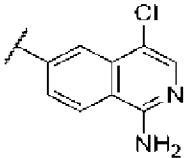
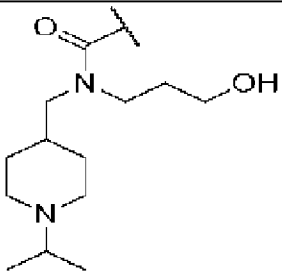
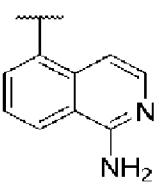
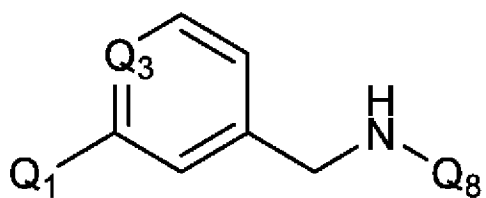
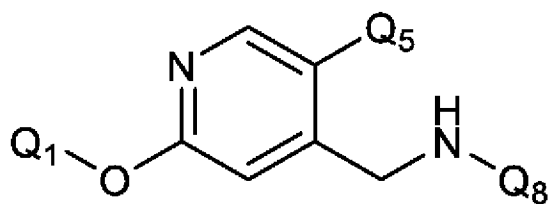
Пример №	Q1	Q3	Q8
5434		N	
5435		N	
5436		N	
5437		N	
5438		N	
5439		N	
5440		N	
5441		CH	

Таблица 5b



Пример №	$Q_1$	$Q_3$	$Q_8$
5442		CH	
5443		N	

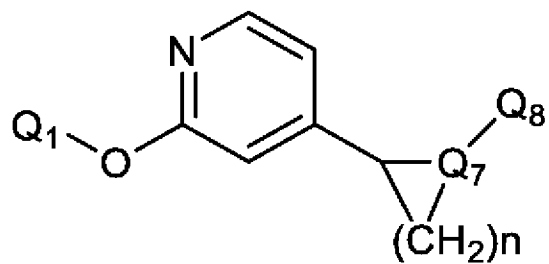
Таблица 6



Пример №	$Q_1$	$Q_8$	$Q_5$
6442			OiPr

6443			OMe
6444			F
6445			CF <sub>3</sub>

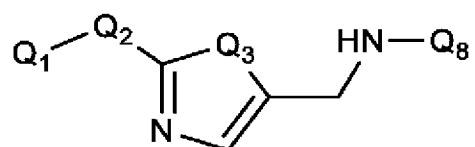
Таблица 7



Пример №	Q <sub>1</sub>	Q <sub>7</sub>	n	Q <sub>8</sub>
7446		CH	1	
7447		CH	1	
7448		CH	2	

7449		CH	2	
7450		N	2	
7451		N	2	
7452		N	3	
7453		N	3	

Таблица 8а



Пример №	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	Q <sub>3</sub>	Q <sub>8</sub>
8454		O	S	
8455		OCH <sub>2</sub>	S	

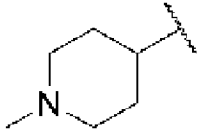
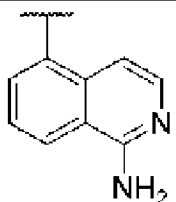
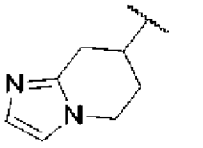
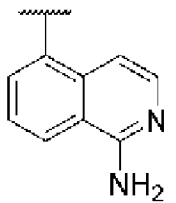
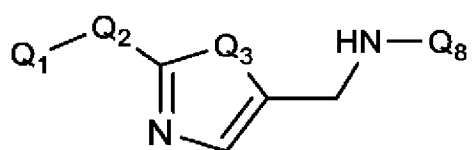
8456		O	S	
8457		O	S	

Таблица 8b



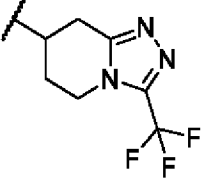
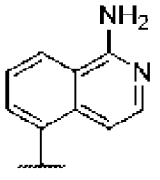
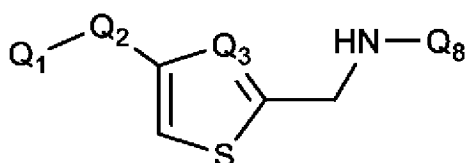
Пример №	$Q_1$	$Q_2$	$Q_3$	$Q_8$
8458		Нет	O	

Таблица 8с



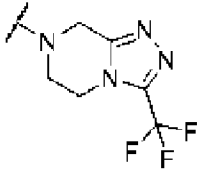
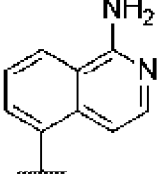
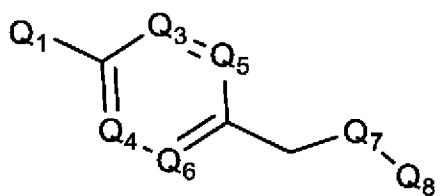
Пример №	$Q_1$	$Q_2$	$Q_3$	$Q_8$
8459		Нет	CH	

Таблица 9

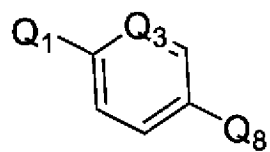


Пример №	Q <sub>1</sub>	Q <sub>3</sub>	Q <sub>4</sub>	Q <sub>5</sub>	Q <sub>6</sub>	Q <sub>7</sub>	Q <sub>8</sub>
9001		CH	CH	CH	N	NH	
9002		CH	N	N	CH	NH	
9003		N	N	CH	CH	NH	
9004		N	CH	N	CH	NH	
9005		CH	CH	CCH <sub>3</sub>	N	NH	
9006		N	CH	CCH <sub>3</sub>	CCH <sub>3</sub>	NH	
9007		CH	CH	N	CCH <sub>3</sub>	NH	
9008		CH	CH	N	CF	NH	

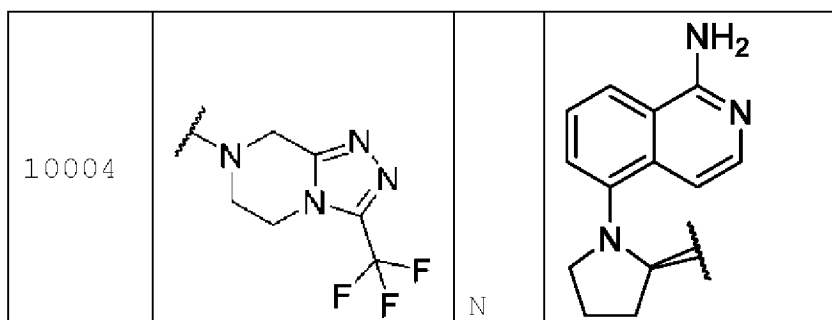


1345		CH	CH	N	CCH <sub>3</sub>	NH	
1346		CH	CH	N	CCH <sub>3</sub>	NH	

Таблица 10



Пример №	Q <sub>1</sub>	Q <sub>3</sub>	Q <sub>8</sub>
10001		N	
10002		N	
10003		N	



Предпочтительно, соединением формулы (I) является соединение, выбранное из примеров №№:

1033, 1243, 1251, 1282, 1295, 1299, 1303, 1305, 1309, 1311, 1314, 1316, 1319, 1342, 1344, 1345, 2178, 2197, 2199, 2201, 2256, 4261, 4267, 4268, 4270, 4285, 4298, 4430, 4446, 9005, 9007, 9008, 1002, 1005, 1006, 1009, 1010, 1012, 1013, 1016, 1023, 1024, 1027, 1029, 1042, 1044, 1193, 1195, 1202, 1279, 1300, 1301, 1313, 1321, 1331, 1333, 2177, 2185, 2186, 2191, 2192, 2198, 2202, 2212, 2213, 2216, 2254, 2257, 4260, 4265, 4269, 4277, 4278, 4284, 4297, 4299, 4300, 4303, 4309, 4319, 4320, 4408, 4412, 4414, 4424, 4431, 4434, 4437, 4438, 4439, 4441, 4443, 4444, 4445, 4450, 4467, 8459, 9001, и 9006,

и его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

Предпочтительно, соединением формулы (I) является соединение, выбранное из примеров №№:

1033, 2178, 2197, 2199, 2201, 4261, 4267, 4268, 4270, 4285, 4298, 4430, 1002, 1005, 1006, 1009, 1010, 1012, 1013, 1016, 1023, 1024, 1027, 1029, 1042, 1044, 2177, 2185, 2186, 2191, 2192, 2198, 2202, 2212, 2213, 2216, 4260, 4265, 4269, 4277, 4278, 4284, 4297, 4299, 4300, 4303, 4309, 4319, 4320, 4408, 4412, 4414, 4424 и 4431,

и его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

Более предпочтительно, соединением формулы (I) является соединение, выбранное из примеров №№:

1202, 1096, 1274, 1219, 1278, 1251, 1282, 1299, 1305, 1309, 9005, 1311, 1314, 2256, 4265, 2185, 2186, 2191, 2192, 2177, 1010, 1013, 2197, 4260, 4261, 2199, 2198, 1027, 1029, 4267, 2212, 4298, 4300, 4320, 4319, 4430, 4307 и 4309,

и его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

Более предпочтительно, соединением формулы (I) является соединение, выбранное из примеров №№:

4265, 2185, 2186, 2191, 2192, 2177, 1010, 1013, 2197, 4260, 4261, 2199, 2198, 1027, 1029, 4267, 2212, 4298, 4300, 4320, 4319, 4430, 4307 и 4309,

и его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

Более предпочтительно, соединением формулы (I) является соединение, выбранное из примеров №№:

1202, 1096, 1274, 1219, 1278, 1251, 1282, 1299, 1305, 1309, 9005, 1311, 1314, и 2256, и его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

Еще более предпочтительно, соединением формулы (I) является соединение, выбранное из примеров №№:

1033, 1243, 1251, 1282, 1295, 1299, 1303, 1305, 1309, 1311, 1314, 1316, 1319, 1342, 1344, 1345, 2178, 2197, 2199, 2201, 2256, 4261, 4267, 4268, 4270, 4285, 4298, 4430, 4446, 9005, 9007, и 9008,

и его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

Еще более предпочтительно, соединением формулы (I) является соединение, выбранное из примеров №№:

1033, 2178, 2197, 2199, 2201, 4261, 4267, 4268, 4270, 4285, 4298, и 4430,

и его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

Еще более предпочтительно, соединением формулы (I) является соединение, выбранное из примеров №№:

1029, 1243, 1274, 1277, 1282, 1305, 2186, 2191, 2197, 2212, 4260, 4268, 4299, и 4301,

и его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

Еще более предпочтительно, соединением формулы (I) является соединение, выбранное из примеров №№:

4292, 2186, 2191, 2197, 4260 и 4268,

и его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

Еще более предпочтительно, соединением формулы (I) является соединение, выбранное из примеров №№:

1029, 2186, 2191, 2197, 4260 и 4268,

и его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты.

#### Применения в терапии

Как отмечено выше, соединения (или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты) и фармацевтические композиции, содержащие соединения (или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты), предлагаемые в настоящем изобретении, являются ингибиторами FXIIa. Поэтому они применимы для лечения заболеваний или патологических состояний, для которых FXIIa является вызывающим фактором.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату), или фармацевтической композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват) для применения в медицине.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения, предлагаемого в настоящем изобретении (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), или фармацевтической композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, в котором участвует активность FXIIa.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания или патологического состояния, в котором участвует активность FXIIa, включающему введение нуждающемуся в нем субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), или фармацевтической композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват).

Как рассмотрено выше, FXIIa может опосредовать превращение прекалликреина плазмы в калликреин плазмы. Затем калликреин плазмы может вызвать расщепление обладающего большой молекулярной массой кининогена с образованием брадикинина, который является активным воспалительным гормоном. Ингибирование FXIIa может ингибировать (или даже предупредить) выработку калликреина плазмы. Таким образом, заболеванием или патологическим состоянием, в котором участвует активность FXIIa, может быть опосредуемый брадикинином ангионевротический отек.

Опосредуемый брадикинином ангионевротический отек может быть ненаследственным. Например, ненаследственный опосредуемый брадикинином ангионевротический отек можно выбрать из ненаследственного ангионевротического отека с нормальным содержанием ингибитора C1 (AE-nC1 Inh), который может быть вызван окружающей средой, гормональным или лекарственным средством; приобретенного ангионевротического отека; связанного с анафилаксией ангионевротического отека; вызванного ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента (ACE или ace) ангионевротического отека; вызванного ингибитором дипептидилпептидазы 4 ангионевротического отека; и вызванного tPA ангионевротического отека (вызванного активатором плазминогена ткани ангионевротического отека).

Альтернативно и предпочтительно опосредуемый брадикинином ангионевротический отек может представлять собой наследственный ангионевротический отек (НАЕ), который представляет собой ангионевротический отек, вызванный наследственной дисфункцией/дефектом/мутацией. Типы НАЕ, которые можно лечить соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении включают НАЕ типа 1, НАЕ типа 2 и НАЕ с нормальным содержанием ингибитора C1 (нормальный C1 Inh НАЕ).

Заболевание или патологическое состояние, в котором участвует активность FXIIa, можно выбрать из гиперпроницаемости сосудов, инсульта включая ишемического инсульта и геморрагических проявлений; отека сетчатки; диабетической ретинопатии; DME; окклюзии вены сетчатки; и AMD. Эти патологические состояния также могут опосредоваться брадикинином.

Как рассмотрено выше, FXIIa может активировать FXIa и вызвать каскад коагуляции. Тромботические нарушения связаны с этим каскадом. Таким образом, заболеванием или патологическим состоянием, в котором участвует активность FXIIa, может быть тромботическое нарушение. Более предпочтительно, тромботическим

нарушением может быть тромбоз; тромбоз эмболия, вызванная медицинскими устройствами, которые соприкасаются с кровью и вызывают свертывание крови; протромботические патологические состояния, такие как диссеминированная внутрисосудистая коагуляция (DIC), венозная тромбоз эмболия (VTE), связанный с раком тромбоз, осложнения, вызванные механическими и биопротезными клапанами сердца, осложнения, вызванные катетерами, осложнения, вызванные ЕСМО, осложнения, вызванные LVAD, осложнения, вызванные диализом, осложнения, вызванные СРВ, серповидно-клеточная анемия, артропластика сустава, тромбоз, вызванный tPA, синдром Педжета-Шреттера и синдром Бадда-Киари; атеросклероз; COVID-19; острый респираторный дистресс-синдром (ARDS); идиопатический фиброз легких (IPF); ревматоидный артрит (RA); и аутовоспалительный синдром при холодовой крапивнице.

Поверхности медицинских устройств, которые соприкасаются с кровью, могут вызвать тромбоз. Соединения (или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты) и фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно нанести на поверхности устройств, которые соприкасаются с кровью, для устранения риска тромбоза, вызываемого устройством. Например, они могут снижать склонность этих устройств свертывать кровь и поэтому вызывать тромбоз. Примеры устройств, которые соприкасаются с кровью, включают сосудистые трансплантаты, стенты, постоянные катетеры, внешние катетеры, ортопедические протезы, сердечные протезы и системы искусственного кровообращения.

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

#### Комбинированная терапия

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении (или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты) можно вводить в комбинации с другими терапевтическими средствами. Подходящие комбинированные терапии включают любое соединение, предлагаемое в настоящем изобретении (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), вместе с одним или большим количеством средств, выбранных из средств, которые ингибируют тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эндотелиальный фактор роста (VEGF), интегрин альфа-5-бета-1, стероиды, другие средства, которые ингибируют FXIIa, и другие ингибиторы воспаления.

Некоторые конкретные примеры терапевтических средств, которые можно объединять с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают раскрытые в EP2281885A1 и в публикации S. Patel a Retina, 2009 Jun;29(6 Suppl):S45-8.

Другие подходящие комбинированные терапии включают соединение, предлагаемое в настоящем изобретении (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), вместе с одним или большим количеством средств, выбранных из средств,

которые лечат НАЕ (в целом определенные в настоящем изобретении), например, антагонисты брадикинина В2, такие как икатибант (фиразир®); ингибиторы калликреина плазмы, такие как экаллантин (калбитор®), ланаделумаб (такзиро®) и беротралстат (орладейо™); или ингибитор С1 эстеразы, такой как цинризе® и хаегарда®, и беринерт® и руконест®.

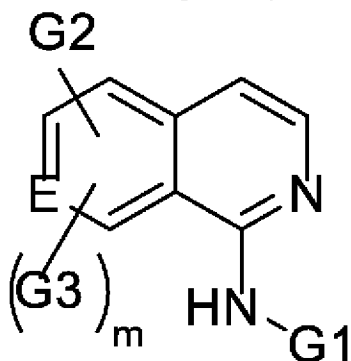
Другие подходящие комбинированные терапии включают соединение, предлагаемое в настоящем изобретении (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), вместе с одним или большим количеством средств, выбранных из средств, которые являются антитромботиками (как показано выше), например, другие ингибиторы фактора XIIIa, антагонисты тромбинового рецептора, ингибиторы тромбина, ингибиторы фактора VIIa, ингибиторы фактора Xa, ингибиторы фактора XIa, ингибиторы фактора IXa, аденозиндифосфатные антитромбоцитарные средства (например, антагонисты P2Y12), антагонисты фибриногенового рецептора (например, для лечения или предупреждения нестабильной стенокардии или для предупреждения реокклюзии после ангиопластики и рестеноза) и аспирин) и ингибиторы агрегации тромбоцитов.

Если используют комбинированную терапию, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и указанные комбинированные средства могут существовать в одной или разных фармацевтических композициях и их можно вводить по отдельности, последовательно или одновременно.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно назначать в комбинации с лазерным лечением сетчатки. Известна комбинация лазерной терапии с инъекцией ингибитора VEGF в стекловидное тело для лечения диабетического отека желтого пятна (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).

Промежуточные продукты

Другим объектом настоящего изобретения являются соединения формулы (II), которые являются промежуточными продуктами для синтеза соединений формулы (I):

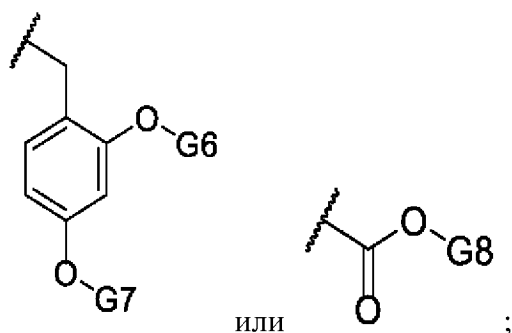


формулы (II)

где:

E выбран из CH и N;

G1 означает:



G2 означает F, Cl или Br;

m равно 0, 1 или 2;

G3, если содержится, независимо выбран из алкила, OH, OCF<sub>3</sub>, арила<sup>b</sup>, гетероарила<sup>b</sup>, алкокси, CF<sub>3</sub>, CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N(G4)(G5), -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> и галоген; при условии, что, если m равно 1, G3 не означает метил;

G4 и G5 независимо выбраны из алкила<sup>b</sup>, арила<sup>b</sup> и гетероарила<sup>b</sup>, или G4 и G5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют углеродсодержащее 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR<sub>12</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и которое необязательно может быть моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из оксо, алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена и CF<sub>3</sub>;

G6 и G7 независимо выбраны из метила, этила, n-пропила и изопропила;

G8 выбран из метила, этила, n-пропила, изопропила, n-бутила и изобутила;

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 10 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); алкил необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -C(=O)OR<sub>13</sub>, -C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, галогена;

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

арил<sup>b</sup> представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, CN и CF<sub>3</sub>;

циклоалкил представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо, содержащее до 3 до 6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); циклоалкил необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галогена;

алкокси представляет собой линейный связанный с O углеводород, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) или разветвленный связанный с O углеводород, содержащий от 3 до 6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); алкокси необязательно может быть

замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, CF<sub>3</sub> и фтора;

галоген означает F, Cl, Br или I;

гетероарил представляет собой 5- или 6-членное углеродсодержащее ароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, которые выбраны из N, NR<sub>8</sub>, S и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN и CF<sub>3</sub>;

гетероарил<sup>a</sup> представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2, 3 или 4 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S и O; гетероарил<sup>a</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> и CF<sub>3</sub>;

гетероарил<sup>b</sup> представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S и O; где гетероарил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, CN, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-арила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>;

гетероциклоалкил представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 элементов кольца, где 1 или 2 элемента кольца независимо выбраны из N, NR<sub>8</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O; где гетероциклоалкил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо и CN;

R<sub>8</sub> независимо выбран из H, алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила<sup>a</sup>;

гетероциклоалкил<sup>a</sup> представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5 или 6 элементов кольца, где по меньшей мере один элемент кольца независимо выбран из N, NR<sub>12</sub>, S и O; гетероциклоалкил<sup>a</sup> необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галогена;

R<sub>12</sub> независимо выбран из H, алкила или циклоалкила;

R<sub>13</sub> и R<sub>14</sub> независимо выбраны из H, алкила<sup>b</sup>, арила<sup>b</sup> и гетероарила<sup>b</sup>, или R<sub>13</sub> и R<sub>14</sub> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют углеродсодержащее 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR<sub>12</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и которое необязательно может быть моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из оксо, алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена и CF<sub>3</sub>;

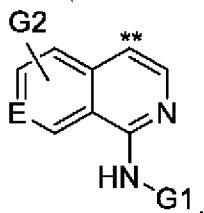
и его таутомеры, изомеры, стереоизомеры (включая его энантиомеры, диастереоизомеры и рацемические и скалемические смеси), дейтерированные изотопы и соли и/или сольваты.

Следует понимать, что "его соли и/или сольваты" означает "его соли", "его

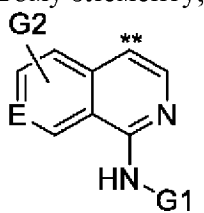


сольваты" и "сольваты его солей".

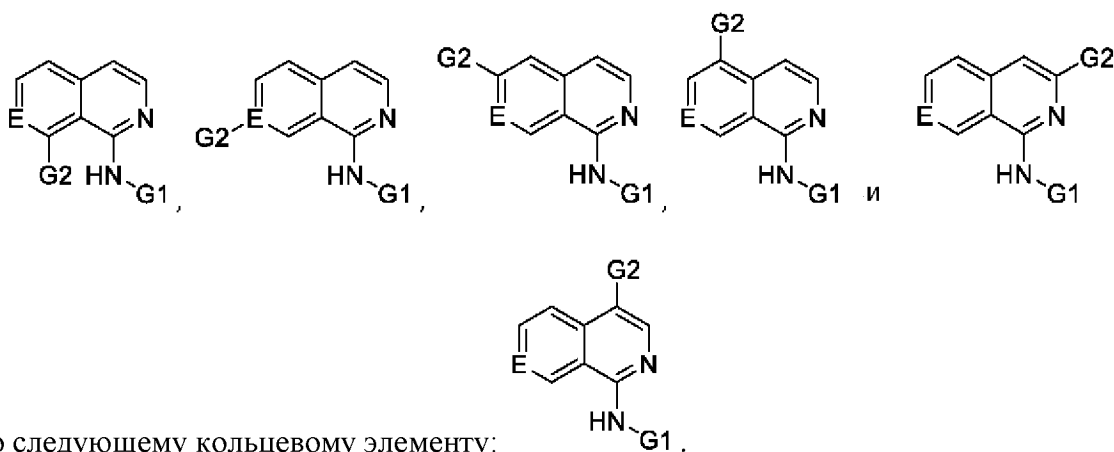
Предпочтительно, если  $m$  равно 0; G2 замещен по любому кольцевому элементу, кроме кольцевого элемента, отмеченного с помощью \*\*



В этом случае, следует понимать, что, если  $m$  равно 0; G2 замещен по любому кольцевому элементу, кроме кольцевого элемента, отмеченного с помощью \*\*



, т. е. G2 может быть замещен, если это возможно, по любому из следующих кольцевых элементов:



но не по следующему кольцевому элементу:

Предпочтительно, G8 выбран из метила, н-пропила, изопропила, н-бутила и изобутила.

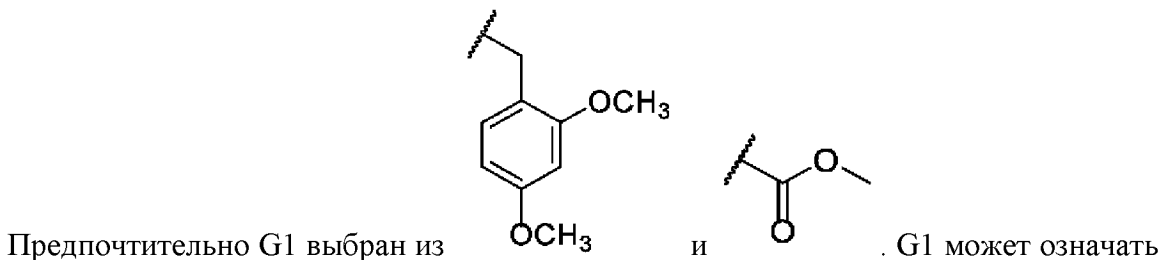
G2 можно выбрать из Cl и Br. G2 может означать Cl. G2 может означать Br.

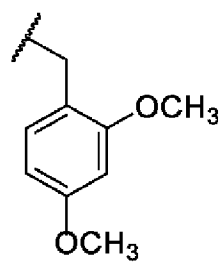
$m$  может равняться 0 или 1.  $m$  может равняться 1.  $m$  может равняться 0.

G3 можно выбрать из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN и CF<sub>3</sub>.

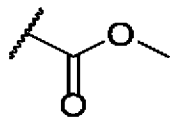
Предпочтительно G3 означает галоген. Если G3 означает галоген, G3 можно выбрать из Cl и F. G3 может означать Cl. G3 может означать F.

E может означать CH. E может означать N.

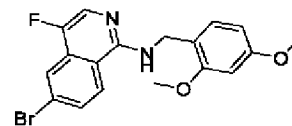
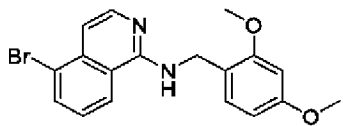
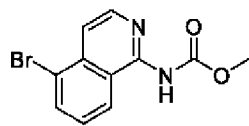
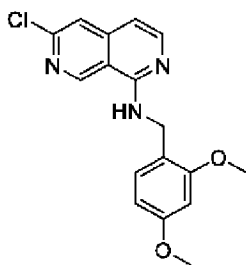
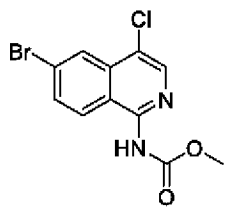
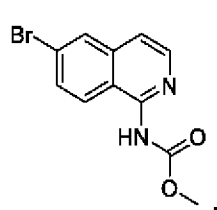




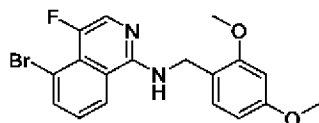
. G1 может означать



Предпочтительно, соединение формулы (II) выбрано из



и



или его соль, сольват или сольват соли.

### Определения

Как отмечено выше, термин "алкил" представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 10 атомов углерода ( $C_1-C_{10}$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода ( $C_3-C_{10}$ ); алкил необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из ( $C_1-C_6$ )алкокси, OH,  $-NR_{13}R_{14}$ ,  $-C(=O)OR_{13}$ ,  $-C(=O)NR_{13}R_{14}$ , CN,  $CF_3$ , галогена. Как отмечено выше "алкил<sup>b</sup>" представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 10 атомов углерода ( $C_1-C_{10}$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода ( $C_3-C_{10}$ ); алкил<sup>b</sup> необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из ( $C_1-C_6$ )алкокси, OH, CN,  $CF_3$ , галогена. Примеры таких алкильных или алкильных<sup>b</sup> групп включают, но не ограничиваются только ими,  $C_1$  - метил,  $C_2$  - этил,  $C_3$  - пропил и  $C_4$ -бутил,  $C_3$  - изопропил,  $C_4$  - втор-бутил,  $C_4$  - изобутил,  $C_4$  - трет-бутил и  $C_5$  - неопентил, необязательно замещенные, как отмечено выше. Более предпочтительно, "алкил" или "алкил<sup>b</sup>" может представлять собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 6 атомов углерода ( $C_1-C_6$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 6 атомов углерода ( $C_3-C_6$ ), необязательно замещенные, как отмечено выше. Еще

более предпочтительно, "алкил" или "алкил<sup>b</sup>" может представлять собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 4 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 4 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), необязательно замещенный, как отмечено выше, который в настоящем изобретении называется, как "небольшой алкил" или "небольшой алкил<sup>b</sup>" соответственно. Предпочтительно, "алкил" или "алкил<sup>b</sup>" можно определить, как "небольшой алкил" или "небольшой алкил<sup>b</sup>".

Как отмечено выше, термин "алкилен" представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий от 1 до 5 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>); алкилен необязательно может быть 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>, галогена. Более предпочтительно, "алкилен" может представлять собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий от 2 до 4 атомов углерода (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), более предпочтительно содержащий от 2 до 3 атомов углерода (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), необязательно замещенные, как отмечено выше.

"Арил" и "арил<sup>b</sup>" являются такими, как определено выше. Обычно "арил" или "арил<sup>b</sup>" необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями. Оптимальные заместители выбраны из указанных выше. Примеры подходящих арильных или арильных<sup>b</sup> групп включают фенил, бифенил и нафтил (каждый необязательно замещен, как указано выше). Предпочтительно, "арил" выбран из фенила, замещенного фенила (где указанные заместители выбраны из указанных выше) и нафтила. Наиболее предпочтительно "арил" выбран из фенила и замещенного фенила (где указанные заместители выбраны из указанных выше).

необязательно дополнительно замещенный 1 или 2 заместителями

Как отмечено выше, термин "циклоалкил" представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо, содержащее до 3 до 6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); циклоалкил необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галогена. Примеры подходящих моноциклических циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, необязательно замещенные, как отмечено выше. Более предпочтительно, "циклоалкил" может представлять собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо, содержащее до 3 до 5 атомов углерода, более предпочтительно от 3 до 4 атомов углерода, необязательно замещенные, как отмечено выше.

Как отмечено выше, термин "алкокси" означает линейный связанный с O углеводород, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) или разветвленный связанный с O углеводород, содержащий от 3 до 6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); алкокси необязательно может быть замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, CF<sub>3</sub> и фтора. Примеры таких алкокси включают, но не ограничиваются только ими, C<sub>1</sub> - метокси, C<sub>2</sub> - этокси, C<sub>3</sub> - н-пропокси и C<sub>4</sub> - н-бутокси для линейной алкокси и C<sub>3</sub> - изопропокси, и C<sub>4</sub> - втор-бутокси и трет-бутокси для разветвленной алкокси, необязательно замещенные, как отмечено выше. Более предпочтительно, "алкокси" может представлять собой линейные группы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

более предпочтительно, от 1 до 3 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). Более предпочтительно, "алкокси" может представлять собой разветвленные группы, содержащие от 3 до 4 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), необязательно замещенные, как отмечено выше.

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

Как отмечено выше, "гетероарил" представляет собой 5- или 6-членное углеродсодержащее ароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, которые выбраны из N, NR<sub>8</sub>, S и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN и CF<sub>3</sub>. Например, гетероарил можно выбрать из тиофена, фурана, пиррола, пиразола, имидазола, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, триазола, оксадиазола, тиадиазола, пиридина, пиридазина, пиримидина и пиразина, необязательно замещенных, как отмечено выше.

"Гетероарил<sup>a</sup>" и "гетероарил<sup>b</sup>" являются такими, как определено выше. Обычно "гетероарил<sup>a</sup>" или "гетероарил<sup>b</sup>" необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями. Оптимальные заместители выбраны из указанных выше. Примеры подходящих гетероарильных<sup>a</sup> или гетероарильных<sup>b</sup> групп включают тиенил, фуранил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридилил, пиридазил, пиримидил, пиразил, индолил, бензимидазолил, бензотриазолил, хинолил, изохинолил, 5-азатианафтенил, индолизинил, изоиндолил, азаиндолил, индазолил, бензотиазолил, циннолил, хиназолил, хиноксалилил, 1,8-нафтиридинил и фталазинил (необязательно замещенный, как указано выше). Примеры подходящих гетероарильных<sup>a</sup> или гетероарильных<sup>b</sup> групп включают тиенил, фуранил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридилил, пиридазил, пиримидил, пиразил, индолил, бензимидазолил, бензотриазолил, хинолил, изохинолил, 5-азатианафтенил, индолизинил, изоиндолил, индазолил, бензотиазолил, циннолил, хиназолил, хиноксалилил, 1,8-нафтиридинил и фталазинил (необязательно замещенный, как указано выше). Более предпочтительно, "гетероарил<sup>a</sup>" или "гетероарил<sup>b</sup>" может представлять собой 9- или 10-членное бициклическое кольцо, определенное выше, и необязательно замещенное, как указано выше. Примеры подходящих 9- или 10-членных гетероарильных<sup>a</sup> или гетероарильных<sup>b</sup> групп включают индолил, бензимидазолил, бензотриазолил, хинолил, изохинолил, 5-азатианафтенил, индолизинил, изоиндолил, азаиндолил, индазолил, бензотиазолил, циннолил, хиназолил, хиноксалилил, 1,8-нафтиридинил и фталазинил. Примеры подходящих 9- или 10-членных гетероарильных<sup>a</sup> или гетероарильных<sup>b</sup> групп включают индолил, бензимидазолил, бензотриазолил, хинолил, изохинолил, 5-азатианафтенил, индолизинил, изоиндолил, индазолил, бензотиазолил, циннолил, хиназолил, хиноксалилил, 1,8-нафтиридинил и фталазинил.

Предпочтительно, гетероарил<sup>b</sup> представляет собой гетероарил<sup>c</sup>. Гетероарил<sup>c</sup>

представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1 или 2 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR12, S и O; где гетероарил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, CN, арила<sup>b</sup>, - (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-арила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>.

Как отмечено выше, "гетероциклоалкил" представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 элементов кольца, где 1 или 2 элемента кольца независимо выбраны из N, NR8, S, SO, SO<sub>2</sub> и O; где гетероциклоалкил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо и CN. Более предпочтительно, "гетероциклоалкил" может представлять собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 элементов кольца, где 1 или 2 элемента кольца независимо выбраны из N, NR8, и O, необязательно замещенные, как отмечено выше. Более предпочтительно, "гетероциклоалкил" может представлять собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 элементов кольца, где 1 или 2 элемента кольца независимо выбраны из N или NR8.

Как отмечено выше, "гетероциклоалкил<sup>a</sup>" представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5 или 6 элементов кольца, где по меньшей мере один элемент кольца независимо выбран из N, NR12, S и O; гетероциклоалкил<sup>a</sup> необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галогена. Более предпочтительно, "гетероциклоалкил<sup>a</sup>" может представлять собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5 или 6 элементов кольца, где по меньшей мере один элемент кольца независимо выбран из NR12, и O; гетероциклоалкил<sup>a</sup> 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>, галогена.

Термин "связанный с O", такой как "связанный с O углеводородный остаток", означает, что углеводородный остаток связан с остальной частью молекулы через атом кислорода.

Термин "связанный с N", такой как "связанный с N пирролидинил", означает, что гетероциклоалкильная группа связана с остальной частью молекулы через кольцевой атом азота.

В таких группах, как -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-A, "-" обозначает положение присоединения замещающей группы к остальной части молекулы.

Как ясно из приведенных выше определений и для исключения каких-либо сомнений, следует понимать, что "Y" определен выше и не включает иртрий.

Как ясно из приведенных выше определений и для исключения каких-либо сомнений, следует понимать, что "B" определен выше и не включает бор.

Как ясно из приведенных выше определений и для исключения каких-либо

сомнений, следует понимать, что "W" определен выше и не включает вольфрам.

"Соль" при использовании в настоящем изобретении (включая "фармацевтически приемлемую соль") означает физиологически или токсикологически переносимую соль и включает, когда это целесообразно, фармацевтически приемлемые соли присоединения с основаниями и фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотами. Например, (i) если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, содержит одну или большее количество кислотных групп, например, карбоксигруппы, соли присоединения с основаниями (включая фармацевтически приемлемые соли присоединения с основаниями), которые могут образоваться, включают соли натрия, калия, кальция, магния и аммония или соли с органическими аминами, такими как диэтиламин, N-метил-глюкамин, диэтанолламин или с аминокислотами (например, лизином) и т. п.; (ii) если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, содержит основную группу, такую как аминогруппу, соли присоединения с кислотами (включая фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотами), которые могут образоваться, 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, трифторацетаты и т. п.

Также могут образоваться гемисоли кислот и оснований, например, гемисульфат и гемикальциевые соли.

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

"Пролекарство" означает соединение, которое *in vivo* может превращаться с помощью метаболических средств (например, путем гидролиза, восстановления или окисления) в соединение, предлагаемое в настоящем изобретении. Подходящие для образования пролекарств группы описаны в 'The Practice of Medicinal Chemistry, 2<sup>nd</sup> Ed. pp561-585 (2003) and in F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут существовать в несольватированных и сольватированных формах. Термин "сольват" используется в настоящем изобретении для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и стехиометрическое количество одного или большего количества молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола. Термин "гидрат" используют, когда растворителем является вода.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, существуют в одной или большем количестве геометрических, оптических, энантиомерных, диастереоизомерных и таутомерных форм, включая, но не ограничиваясь только ими, цис- и транс-формы, E- и Z-формы, R-, S- и мезо-формы, кето- и енольные формы. Если не указано иное, указание на конкретное соединение включает все такие изомерные формы, включая их рацемические и другие смеси. Когда это целесообразно, такие изомеры можно выделить из их смеси по

известным методикам или модификациям известных методик (например, по хроматографическим методикам и методикам перекристаллизации). Когда это целесообразно, такие изомеры можно получить по известным методикам или модификациям известных методик (например, с помощью асимметрического синтеза). Например, если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, существуют, как смесь стереоизомеров, один стереоизомер может содержаться в количестве >90% по сравнению с остальными стереоизомерами или, более предпочтительно, в количестве >95% по сравнению с остальными стереоизомерами, или еще более предпочтительно, в количестве >99% по сравнению с остальными стереоизомерами. Например, если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, существуют в энантиомерных формах, соединение может обладать >90% энантиомерным избытком (е<sub>е</sub>) или, более предпочтительно, >95% энантиомерным избытком (е<sub>е</sub>), или, еще более предпочтительно, >99% е<sub>е</sub>.

Если не указано иное, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают соединения, которые различаются только обогащением одного или большего количества изотопов атомов. Например, соединения, в которых водород заменен на дейтерий или тритий, или в которых углерод заменен на <sup>13</sup>C или <sup>14</sup>C, входят в объем настоящего изобретения. Такие соединения применимы, например, в качестве средств для анализа или зондов в биологических анализах.

В контексте настоящего изобретения указания на "лечение" включают указания на излечивающее, паллиативное и профилактическое лечение. Например, лечение включает предупреждение симптомов патологических состояний, для которых FXIIa является вызывающим фактором.

#### Способы

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить по отдельности или в комбинации с одним или большим количеством других соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, или в комбинации с одним или большим количеством других лекарственных средств (или в виде любой их комбинации). Обычно их вводят в виде препарата вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых инертных наполнителей. Термин "инертный наполнитель" используется в настоящем изобретении для описания любого ингредиента, который не является соединением (соединениями), предлагаемым в настоящем изобретении, который может придать препаратам функциональные (т. е. средство регулирования скорости высвобождения лекарственного средства) и/или нефункциональные (т. е. технологическая добавка или разбавитель) характеристики. Выбор инертного наполнителя в значительной степени зависит от таких факторов, как конкретный путь введения, влияние инертного наполнителя на растворимость и стабильность и природа дозированной формы.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, предназначенные для применения в фармацевтике, можно вводить в виде твердого вещества или жидкости, такого как таблетка, капсула или раствор. Фармацевтические композиции, подходящие

для доставки соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, и способы их получения легко доступны для специалистов в данной области техники. Такие композиции и способы их получения приведены, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Соответственно, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или инертный наполнитель.

Для лечения патологических состояний, таких как проницаемость сосудов сетчатки, связанная с диабетической ретинопатией и диабетическим отеком желтого пятна, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить в форме, подходящей для инъекции в область глазницы пациента, в частности, в форме, подходящей для инъекции в стекловидное тело. Предполагается, что препараты, подходящие для такого применения, находятся в форме стерильных растворов соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в подходящем водном разбавителе. Композиции можно вводить пациенту под наблюдением лечащего врача.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить прямо в кровоток, в подкожную ткань, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие средства парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, внутриоболочечное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, надчревное, внутричерепное, внутримышечное, внутрисуставное и подкожное. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольчатые (включая микроигольчатые) инжекторы, безигольчатые инжекторы и методики вливания.

Парентеральные препараты обычно являются водными или масляными растворами. Если раствор водный, используются инертные наполнители, такие как сахара (включая но не ограничиваясь только ими, глюкозу, маннит, сорбит и т. п.), соли, углеводы и буферные реагенты (предпочтительно при pH от 3 до 9), но в некоторых случаях их предпочтительнее приготовить в виде стерильного неводного раствора или в высушенном виде для использования в подходящем разбавителе, таком как стерильная апиrogenная вода.

Парентеральные препараты могут включать имплантаты, полученные из разлагающихся полимеров, таких как сложные полиэфиры (т. е. полимолочная кислота, полилактид, сополимер лактида с гликолидом, поликапролактон, полигидроксибутират), сложные полиортоэфиры и полиангидриды. Эти препараты можно вводить с помощью хирургического разреза в подкожную ткань, мышечную ткань или непосредственно в конкретные органы.

Получение парентеральных препаратов в стерильных условиях, например, с помощью лиофилизации, можно легко провести по стандартным фармацевтическим методикам, хорошо известным специалистам в данной области техники.

Растворимость соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, используемых для получения парентеральных растворов, можно увеличить путем



использования подходящих методик приготовления, таких как включение соразтворителей и/или увеличивающих растворимость агентов, таких как поверхностно-активные вещества, мицеллярные структуры и циклодекстрины.

Предпочтительно, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят перорально. Пероральное введение может включать проглатывание, так что соединение поступает в желудочно-кишечный тракт, и/или буккальное, лингвальное или сублингвальное введение, при котором соединение поступает в кровоток прямо изо рта.

Препараты, подходящие для перорального введения, включают твердые системы, твердые микрочастицы, полужидкие системы и жидкости (включая многофазные или дисперсные системы). Типичные препараты, подходящие для перорального введения, включают таблетки; мягкие или твердые капсулы, содержащие множество частиц или наночастицы, жидкости, эмульсии или порошки; пастилки (включая заполненные жидкостью); жвачки; гели; быстро диспергирующиеся дозированные формы; пленки; овулы; спреи; и буккальные/мукоадгезивные пластыри.

Жидкие (включая многофазные или дисперсные системы) препараты включают эмульсии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие препараты можно использовать для наполнения мягких или твердых капсул (изготовленным, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы) и обычно содержат носитель, например, воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло и один или большее количество эмульгирующих агентов и/или суспендирующих агентов. Жидкие препараты также можно получить восстановлением твердого вещества, например, из саше.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно использовать в быстрорастворяющихся, быстроразрыхляющихся дозированных формах, таких как описанные в Liang and Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 2001, 11 (6), 981-986.

Препараты таблеток рассмотрены в *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1*, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

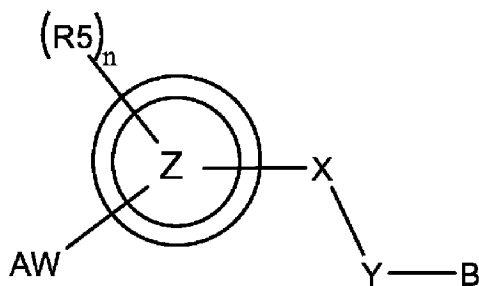
Для введения людям полная суточная доза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, обычно находится в диапазоне от 0,1 мг до 10,000 мг, или от 1 мг до 5000 мг, или от 10 мг до 1000 мг, разумеется в зависимости от пути введения.

Полную дозу можно вводить в виде одной или разделенных доз и по усмотрению врача их величина может выходить за границы типичного диапазона, приведенного в настоящем изобретении. Эти дозы основаны на усредненном человеке массой примерно от 60 кг до 70 кг. Врач может легко определить дозы для субъекта, масса которого выходит за границы этого диапазона, таких как дети и пожилые.

Нумерованные варианты осуществления

Настоящее изобретение также описано с помощью следующих нумерованных вариантов осуществления:

1. Соединение формулы (I),



Формула (I)

где:

Z означает 6- или 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из N, S и O; или фенил; или,

Z означает 2-пиридон или 4-пиридон,

X выбран из SO<sub>2</sub> и CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> выбран из H, алкила, алкокси, OH, галогена и NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>; и

R<sub>2</sub> выбран из H и небольшого алкила; или

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связаны алкиленом и образуют 3-, 4- или 5-членное насыщенное кольцо;

Y выбран из NR<sub>12</sub>, O и CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> независимо выбраны из H и алкила; или

X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> и Y означает CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, и R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомом углерода, к которому присоединен R<sub>1</sub>, и атомом углерода, к которому присоединен R<sub>3</sub>, связаны алкиленом и образуют 3-, 4- или 5-членное насыщенное кольцо; или

X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> и Y означает NR<sub>12</sub>, и R<sub>1</sub> и R<sub>12</sub> вместе с атомом углерода, к которому присоединен R<sub>1</sub>, и атомом азота, к которому присоединен R<sub>12</sub>, связаны алкиленом и образуют 3-, 4- или 5-членный насыщенный гетероцикл;

B выбран из:

(i) гетероарила<sup>a</sup>;

(ii) арила;

(iii) 5-6-членного неароматического гетероциклического кольца, содержащего один элемент кольца N, которое, если возможно, может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями, где неароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN и CF<sub>3</sub>; и

(iv) конденсированного 5,5-, 6,5- или 6,6-бициклического кольца, содержащего ароматическое кольцо, сконденсированное с неароматическим кольцом, где бициклическое кольцо необязательно содержит один или два элемента кольца N, где конденсированное 5,5-, 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN и CF<sub>3</sub>, где 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо;

n равно 0, 1 или 2;

если он содержится, каждый R5 независимо выбран из алкила, циклопропила, алкокси, галогена, OH, CN,  $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{COOH}$  и  $\text{CF}_3$ ;

AW- выбран из:

$-(\text{CHR}_{12})\text{-A}$ ,  $-\text{O}-(\text{CHR}_{12})\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-O}-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NH}-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NR}_{12}\text{-(CH}_2)_{1-6}\text{-C(=O)-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NH-C(=O)-}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-\text{C(=O)NR}_{12}\text{-(CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-C(=O)-}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-(фенил)-}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-\text{NH-SO}_2\text{-A}$  и  $-\text{SO}_2\text{-NH-A}$ ;

A означает 4-15-членную моно-, би- или трициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C(=O)R}_{12}$ ,  $\text{C(=O)OR}_{13}$ ,  $\text{C(=O)NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ , CN;

где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной;

где, если A означает трициклическую кольцевую систему, каждое из трех колец трициклической кольцевой системы сконденсировано, содержит мостик или является спирсочлененным по меньшей мере с одним из других колец трициклической кольцевой системы;

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 10 атомов углерода ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ); алкил необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH,  $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-\text{C(=O)OR}_{13}$ ,  $-\text{C(=O)NR}_{13}\text{R}_{14}$ , CN,  $\text{CF}_3$ , галогена;

алкил<sup>b</sup> представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 10 атомов углерода ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ); алкил<sup>b</sup> необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH, CN,  $\text{CF}_3$ , галогена;

небольшой алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 4 атомов углерода ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 4 атомов углерода ( $\text{C}_3\text{-C}_4$ ); небольшой алкил необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{C(=O)OR}_{13}$ ,  $\text{C(=O)NR}_{13}\text{R}_{14}$ , CN,  $\text{CF}_3$ , галогена;

небольшой алкил<sup>b</sup> представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 4 атомов углерода ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 4 атомов углерода ( $\text{C}_3\text{-C}_4$ ); небольшой алкил<sup>b</sup> необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH, CN,  $\text{CF}_3$ , галогена;

алкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий от 1 до 5 атомов углерода ( $\text{C}_1\text{-C}_5$ ); алкилен необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH,

CN, CF<sub>3</sub>, галогена;

арил представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, метилendiокси, этилендиокси, OH, галогена, CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-гетероарила<sup>a</sup>, арила<sup>b</sup>, -O-арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-гетероарила<sup>a</sup>, -C(=O)OR13, -C(=O)NR13R14, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR13R14, OCF<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>;

арил<sup>b</sup> представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, CN и CF<sub>3</sub>;

циклоалкил представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо, содержащее до 3 до 6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); циклоалкил необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галогена;

алкокси представляет собой линейный связанный с O углеводород, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) или разветвленный связанный с O углеводород, содержащий от 3 до 6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); алкокси необязательно может быть замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, CF<sub>3</sub> и фтора;

галоген означает F, Cl, Br или I;

гетероарил представляет собой 5- или 6-членное углеродсодержащее ароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, которые выбраны из N, NR8, S и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN и CF<sub>3</sub>;

гетероарил<sup>a</sup> представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2, 3 или 4 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR12, S и O; гетероарил<sup>a</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR13R14, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR12, -C(=O)NR13R14 и CF<sub>3</sub>;

гетероарил<sup>b</sup> представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR12, S и O; где гетероарил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, CN, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-арила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>;

гетероциклоалкил представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 элементов кольца, где 1 или 2 элемента кольца независимо выбраны из N, NR8, S, SO, SO<sub>2</sub> и O; где гетероциклоалкил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо и CN;

R8 независимо выбран из H, алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила<sup>a</sup>;

гетероциклоалкил<sup>a</sup> представляет собой неароматическое углеродсодержащее

моноциклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5 или 6 элементов кольца, где по меньшей мере один элемент кольца независимо выбран из N, NR12, S и O; гетероциклоалкил<sup>a</sup> необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галогена;

R12 независимо выбран из H, алкила или циклоалкила;

R13 и R14 независимо выбраны из H, алкила<sup>b</sup>, арила<sup>b</sup> и гетероарила<sup>b</sup>, или R13 и R14 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют углеродсодержащее 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR12, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и которое необязательно может быть моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из оксо, алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена и CF<sub>3</sub>;

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

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

где, если AW- означает -C(=O)NR12-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-A или -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-A,

AW- присоединен по элементу кольца углероду в Z.

3. Соединение формулы (I) по любому предыдущему нумерованному варианту осуществления или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Z означает 6- или 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из N, S и O; или фенил.

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

где Z означает 6- или 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 элемента кольца, независимо выбранные из N и S; или фенил.

5. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 1-2 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Z означает 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из N; или фенил; или Z означает 2-пиридон или 4-пиридон.

6. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 1-3, или 5 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Z означает 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из N.

7. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 1-3 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиазина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола.

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

где Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина и тиазола.

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

где Z выбран из фенила, пиримидина и пиридина.

10. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 1-4, или 7-9 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

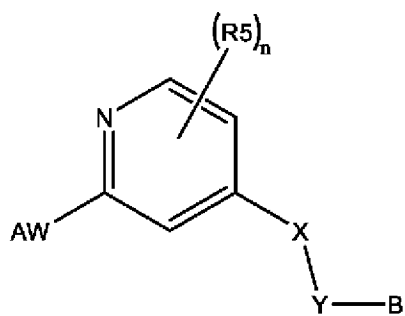
где Z означает фенил.

11. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 1-3 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

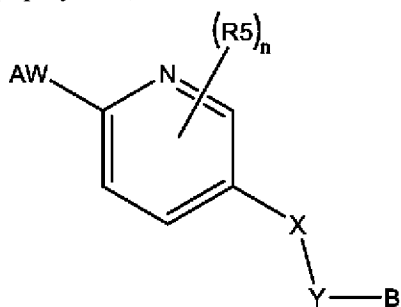
где Z означает 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из N, S и O.

12. Соединение формулы (I) по любому предыдущему нумерованному варианту осуществления или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

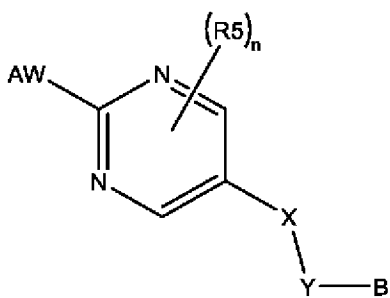
где соединение выбрано из:



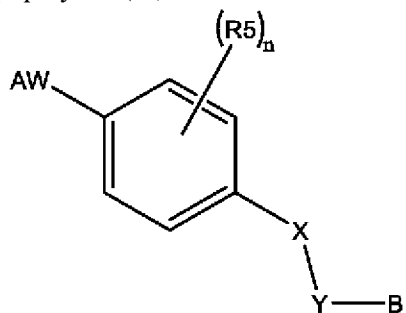
формулы (Ia),



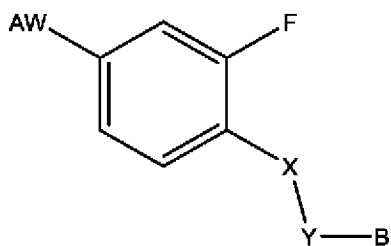
формулы (Ib),



формулы (Ic),



формулы (Id) и



формулы (Ie).

13. Соединение формулы (I) по любому предыдущему номерованному варианту

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

где X означает CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>.

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

где X означает CH<sub>2</sub>.

15. Соединение формулы (I) по любому предыдущему нумерованному варианту осуществления или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Y означает NR<sub>12</sub>.

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

где Y означает NH.

17. Соединение формулы (I) по любому предыдущему нумерованному варианту осуществления или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где B выбран из:

(i) гетероарила<sup>a</sup>;

(ii) 5-6-членного неароматического гетероциклического кольца, содержащего один элемент кольца N, которое, если возможно, может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями, где неароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN и CF<sub>3</sub>; и

(iii) конденсированного 5,5-, 6,5- или 6,6-бициклического кольца, содержащего ароматическое кольцо, сконденсированное с неароматическим кольцом, где бициклическое кольцо необязательно содержит один или два элемента кольца N, где конденсированное 5,5-, 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN и CF<sub>3</sub>, где 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено через 6- или 5-членное кольцо.

18. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 1-16 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и



фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В выбран из:

(i) гетероарила<sup>a</sup>;

(ii) арила; и

(iii) 5-6-членного неароматического гетероциклического кольца, содержащего один элемент кольца N, которое, если возможно, может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями, где неароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN и CF<sub>3</sub>.

19. Соединение формулы (I) по любому предыдущему нумерованному варианту осуществления или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В выбран из:

(i) гетероарила<sup>a</sup>; и

(ii) 5-6-членного неароматического гетероциклического кольца, содержащего один элемент кольца N, которое, если возможно, может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями, где неароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила<sup>b</sup>, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо, CN и CF<sub>3</sub>.

20. Соединение формулы (I) по любому предыдущему нумерованному варианту осуществления или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В означает гетероарил<sup>a</sup>.

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

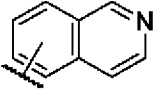
где Y присоединен к В по атому углерода гетероарильного<sup>a</sup> кольца.

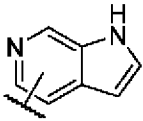
22. Соединение формулы (I) по нумерованному варианту осуществления 21 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

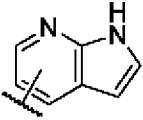
где Y присоединен к В по атому углерода гетероарильного<sup>a</sup> кольца и два кольцевых атома, соседних с атомом углерода гетероарильного<sup>a</sup> кольца, к которому присоединен Y, оба являются атомами углерода.

23. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 20-22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и

фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В выбран из: изохинолинила , необязательно замещенного, как для

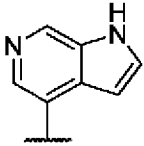
гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;

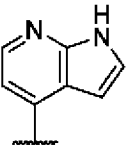
7-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и


пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>.

24. Соединение формулы (I) по нумерованному варианту осуществления 23 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

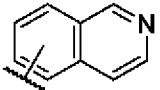
где В выбран из: изохинолинила, выбранного из  и ,

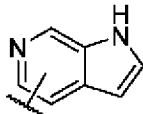
необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;

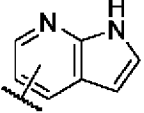
7-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и

пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>.

25. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 20-23 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

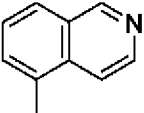
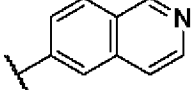
где В выбран из: изохинолинила , замещенного с помощью NH<sub>2</sub>, необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>;

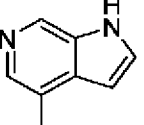
6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;

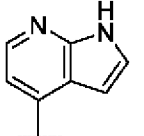
7-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и

пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>.

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

где В выбран из: изохинолинила, выбранного из  и , замещенного с помощью NH<sub>2</sub>, необязательно дополнительно замещенного 1 или 2

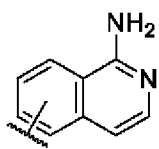
заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;

7-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и

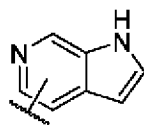
пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>.

27. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 20-23, или 25 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

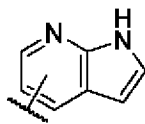
где В выбран из: изохинолинила, замещенного посредством NH<sub>2</sub> в положении 1



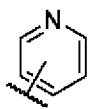
, необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как для



гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;



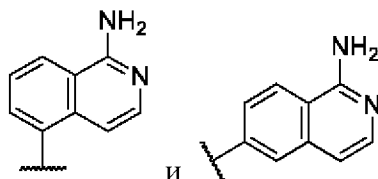
7-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и



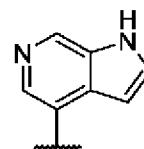
пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>.

28. Соединение формулы (I) по нумерованному варианту осуществления 27 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

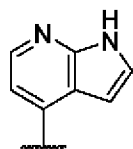
где В выбран из: изохинолинила, замещенного посредством NH<sub>2</sub> в положении 1,



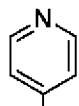
выбранного из и , необязательно дополнительно замещенного 1



или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>; 6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;



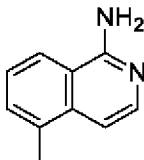
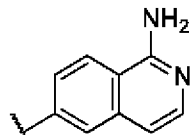
7-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и



пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>.

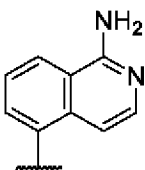
29. Соединение формулы (I) по нумерованному варианту осуществления 28 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В означает: изохинолинил, замещенный посредством NH<sub>2</sub> в положении 1,

выбранный из  и , необязательно дополнительно замещенный 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>.

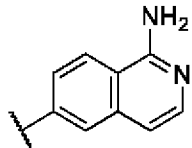
30. Соединение формулы (I) по нумерованному варианту осуществления 29 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В означает: изохинолинил, замещенный посредством NH<sub>2</sub> в положении 1

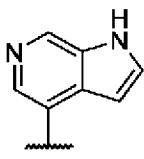
, необязательно дополнительно замещенный 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>.

31. Соединение формулы (I) по нумерованному варианту осуществления 29 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

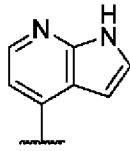
где В означает: изохинолинил, замещенный посредством NH<sub>2</sub> в положении 1

, необязательно дополнительно замещенный 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>.

32. Соединение формулы (I) по нумерованному варианту осуществления 28 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

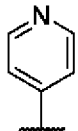
где В означает: 6-азаиндолил , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>.

33. Соединение формулы (I) по нумерованному варианту осуществления 28 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



где В означает: 7-азаиндолил , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>а</sup>.

34. Соединение формулы (I) по нумерованному варианту осуществления 28 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



где В означает: пиридил , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>а</sup>.

35. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 20-22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В означает изохинолинил, необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>а</sup>.

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

где В означает изохинолинил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN, арила<sup>б</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, гетероарила<sup>б</sup>, -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> и CF<sub>3</sub>.

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

где В означает изохинолинил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкокси.

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

где В означает изохинолинил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранным из -ОМе.

39. Соединение формулы (I) по нумерованному варианту осуществления 38 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически

приемлемая соль и/или сольват,

где В означает изохинолинил, замещенный с помощью  $\text{NH}_2$ , и необязательно замещенный 1 или 2 дополнительными заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>.

40. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 20-22 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

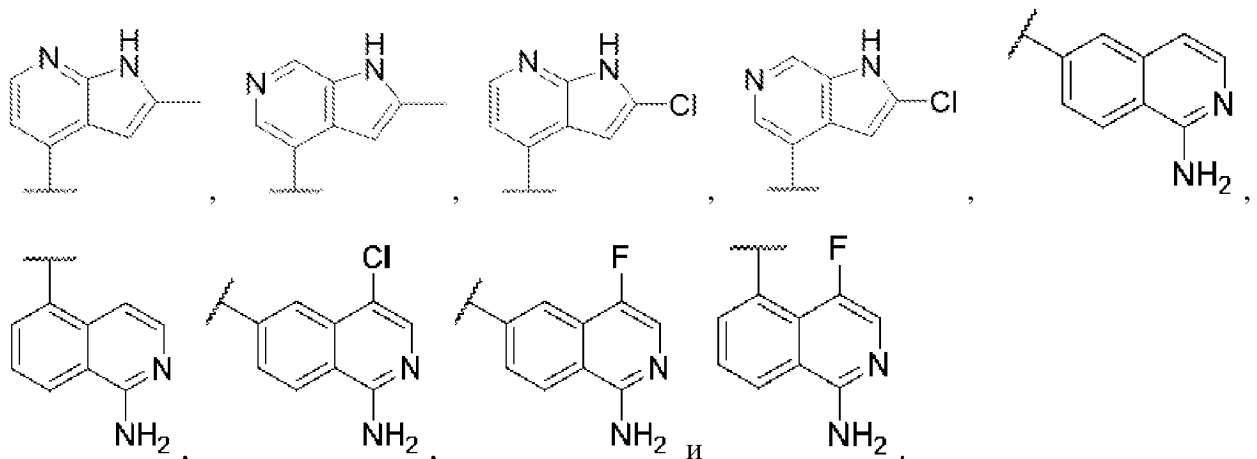
где В представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2, 3 или 4 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S и O; который может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ , гетероарила<sup>b</sup>,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{12}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$  и CF<sub>3</sub>.

41. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 20-40 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где оптимальные заместители в В, если это возможно, независимо выбраны из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, арила<sup>b</sup>,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ , гетероарила<sup>b</sup>,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{12}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$  и CF<sub>3</sub>.

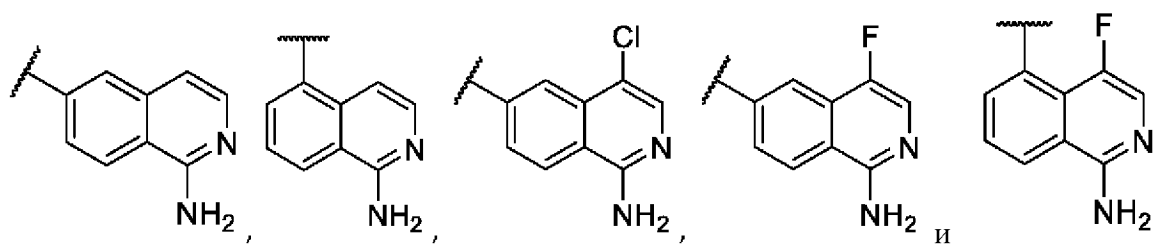
42. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 20-41 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где В выбран из:



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

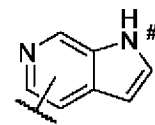
где В выбран из:



44. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 20-28, 32-33, или 40-42 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

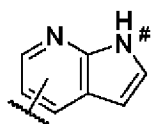
где, если В означает гетероарил<sup>a</sup> и представляет собой 9-членное бициклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное кольцо, сконденсированное с 6-членным кольцом, и В присоединен к Y через 6-членное кольцо, то 9-членное бициклическое ароматическое кольцо содержит 1 или 2 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR12, S и O; и является необязательно замещенным, как для гетероарила<sup>a</sup>.

45. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 20-28, 32-33, или 40-42 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,



где, если В означает гетероарил<sup>a</sup> и выбран из 6-азаиндолила

и 7-



азаиндолила, В является необязательно замещенным, как для гетероарила<sup>a</sup>, и любые оптимальные заместители, если это возможно, могут находиться у любого элемента кольца отдельно от элемента кольца, отмеченного значком #.

46. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 1-45 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где n равно 0 или 1.

47. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 1-45 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где n равно 1 или 2.

48. Соединение формулы (I) по нумерованному варианту осуществления 46 или его



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

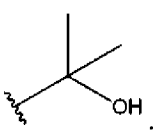
где  $n$  равно 0.

49. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 46 или 47 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

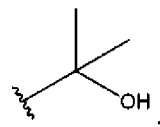
где  $n$  равно 1.

50. Соединение формулы (I) по любому из нумерованных вариантов осуществления 1-49 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где  $R_5$  независимо выбран из  $CH_3$ ,  $OH$ ,  $CH_2OH$ ,  $OCH_3$ ,  $OiPr$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $(CH_2)_0-$

$6COOH$ ,  $CN$ ,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2OCH_3$  и .

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

где  $R_5$  независимо выбран из  $F$ ,  $CH_2OH$  и .

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

где  $R_5$  означает  $F$ .

53. Соединение формулы (I) по любому предыдущему нумерованному варианту осуществления или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где  $AW$  выбран из  $-A$ ,  $-OCH_2-A$ ,  $-CH_2O-A$ ,  $-O-A$ ,  $-(CH_2)_2-A$ ,  $-NH-CH_2-A$  и  $-NH-(CH_2)_2-C(=O)-A$ .

54. Соединение формулы (I) по любому предыдущему нумерованному варианту осуществления или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где  $A$  означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему,

содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительных элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN;

где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

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

где A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно один или два дополнительных элемента кольца, независимо выбранные из N и O, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN;

где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

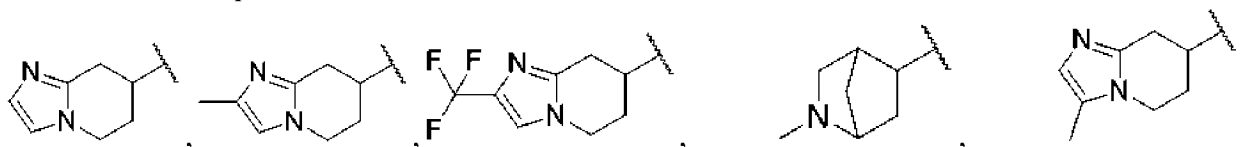
56. Соединение формулы (I) по нумерованному варианту осуществления 55 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

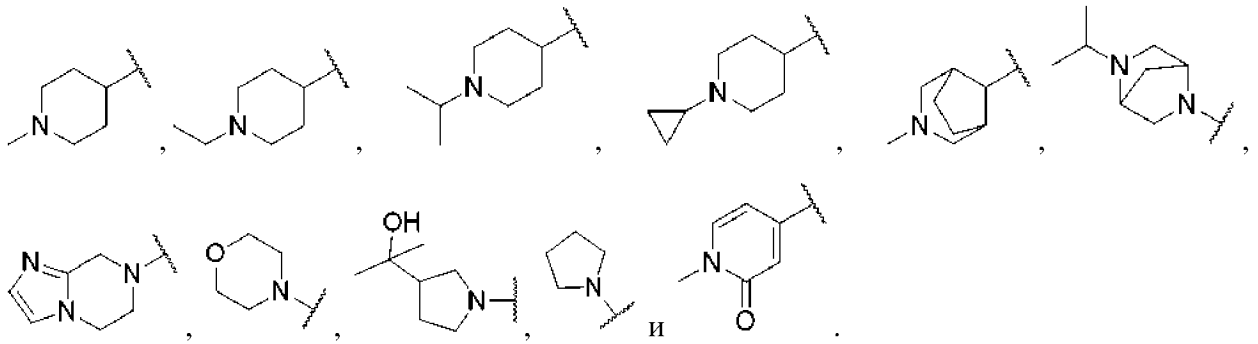
где A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно один или два дополнительных элемента кольца N, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R12, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, NR13R14, CF<sub>3</sub>, CN;

где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

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

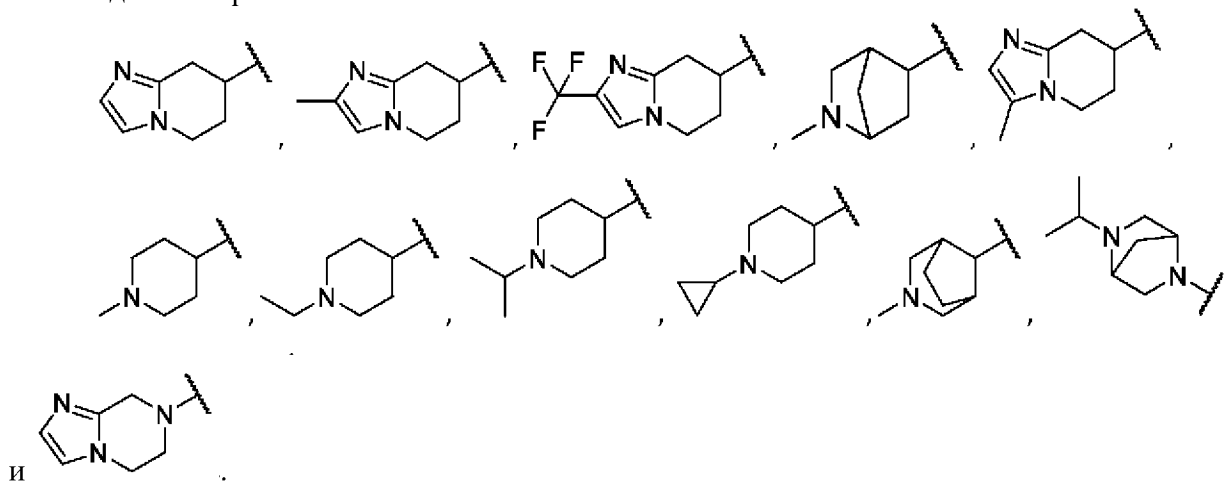
где A выбран из:





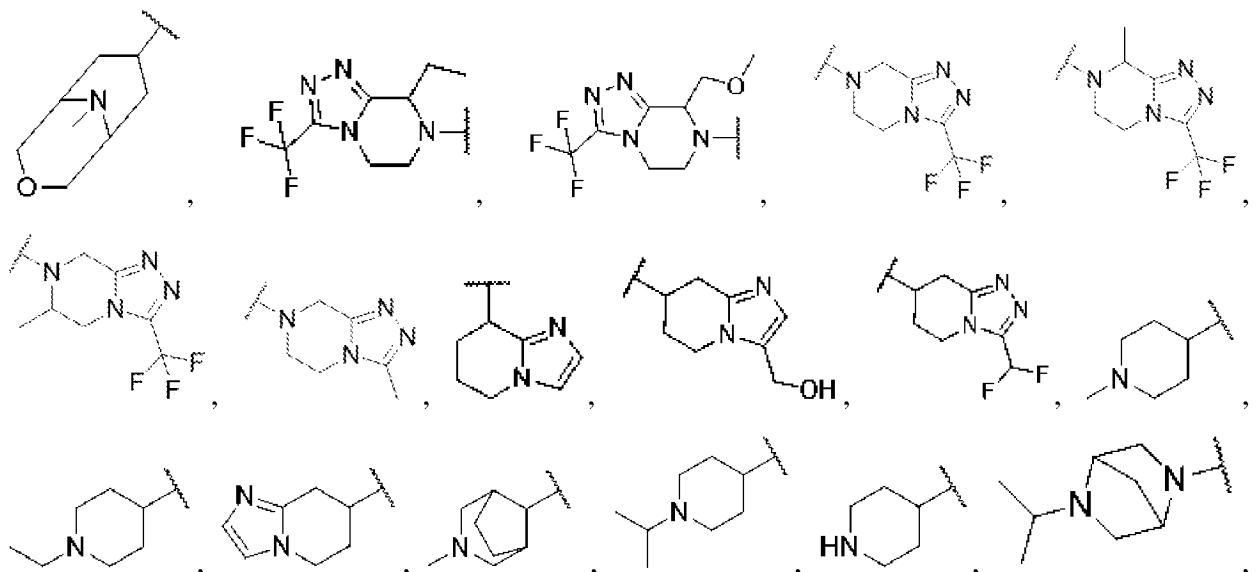
58. Соединение формулы (I) по номерованному варианту осуществления 57 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

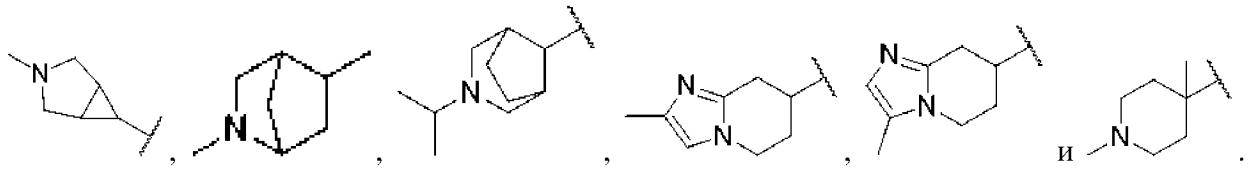
где А выбран из:



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

где А выбран из:





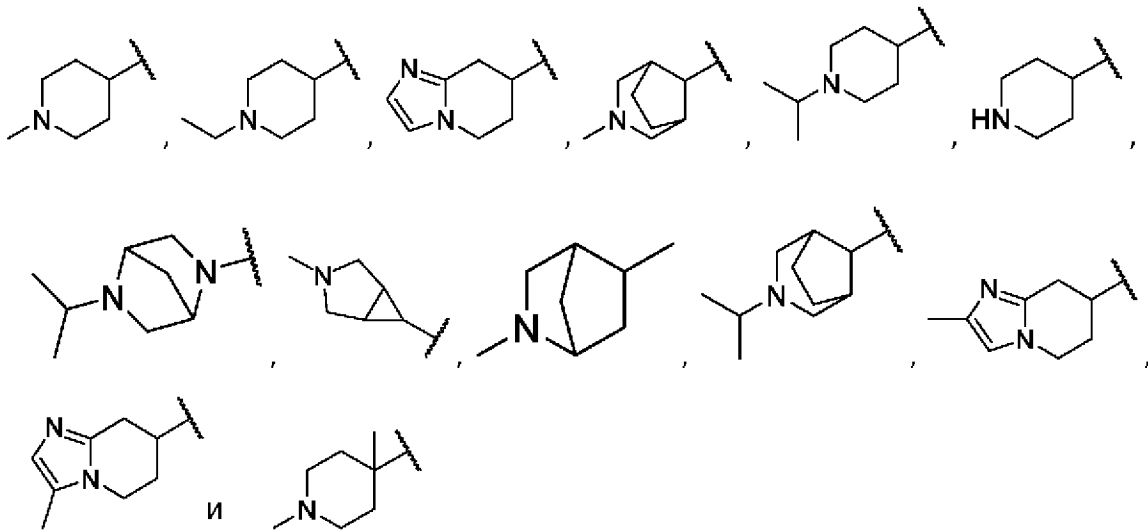
60. Соединение формулы (I) по номерованному варианту осуществления 59 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где

A

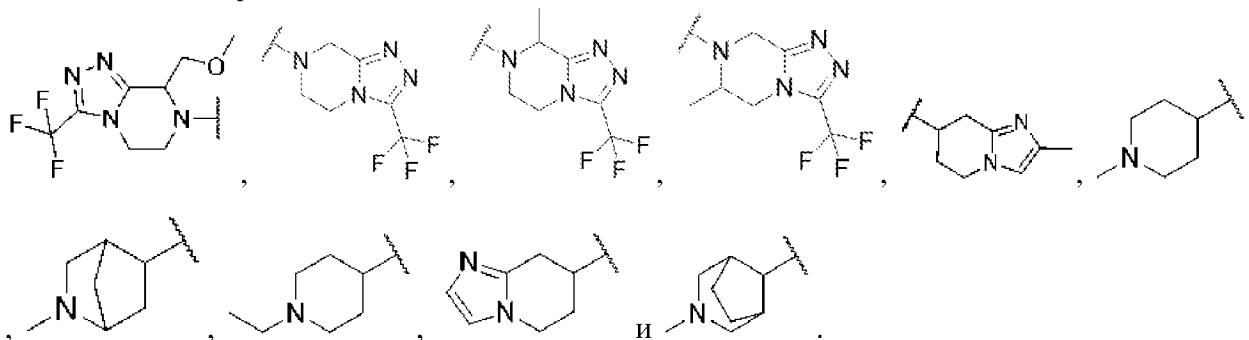
выбран

из:



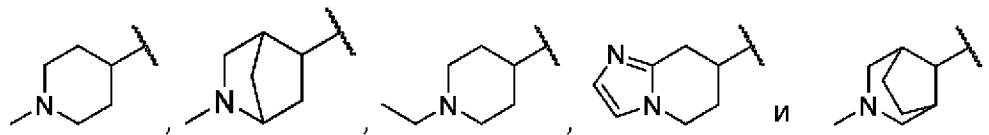
61. Соединение формулы (I) по номерованному варианту осуществления 59 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где A выбран из:



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

где A выбран из:



63. Соединение формулы (I) по любому предыдущему нумерованному варианту осуществления или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где гетероарил<sup>b</sup> означает гетероарил<sup>c</sup>; и

гетероарил<sup>c</sup> представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1 или 2 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR<sub>12</sub>, S и O; где гетероарил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, CN, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-арила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>.

64. Соединение, выбранное из таблицы 1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4a, 4b, 5a, 5b, 6, 7, 8a, 8b, 8c, 9 и 10, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или сольват соли.

65. Соединение, выбранное из таблицы 1a, 2a, 3, 4a, 5a, 6, 7 и 8a, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или сольват соли.

66. Фармацевтическая композиция, содержащая: соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из нумерованных вариантов осуществления 1-65 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

67. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из нумерованных вариантов осуществления 1-65, или фармацевтическая композиция по нумерованному варианту осуществления 66 для применения в медицине.

68. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по любому из нумерованных вариантов осуществления 1-65, или фармацевтической композиции по нумерованному варианту осуществления 66, для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, в котором участвует активность фактора XIIa.

69. Способ лечения заболевания или патологического состояния, в котором участвует активность фактора XIIa, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по любому из нумерованных вариантов осуществления 1-65, или фармацевтической композиции по нумерованному варианту осуществления 66.

70. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из нумерованных вариантов осуществления 1-65, или фармацевтическая композиция по нумерованному варианту осуществления 66 для применения в способе лечения заболевания или патологического состояния, в котором участвует активность фактора XIIa.

71. Применение по нумерованному варианту осуществления 68, способ по нумерованному варианту осуществления 69 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для использования, как определено в нумерованном варианте осуществления 70, где заболеванием или патологическим состоянием, в котором участвует активность фактора XIIa, является опосредуемый брадикинином ангионевротический отек.

72. Применение по нумерованному варианту осуществления 71, способ по нумерованному варианту осуществления 71 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для использования, как определено в нумерованном варианте осуществления 71, где опосредуемый брадикинином ангионевротический отек представляет собой наследственный ангионевротический отек.

73. Применение по нумерованному варианту осуществления 71, способ по нумерованному варианту осуществления 71, или соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п. 71, где опосредуемый брадикинином ангионевротический отек является ненаследственным.

74. Применение по нумерованному варианту осуществления 68, способ по нумерованному варианту осуществления 69 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для использования, как определено в нумерованном варианте осуществления 70, где заболевание или патологическое состояние, в котором участвует активность фактора XIIa, выбрано из гиперпроницаемости сосудов; инсульта включая ишемический инсульт и геморрагических проявлений; отека сетчатки; диабетической ретинопатии; DME; окклюзии вены сетчатки; и AMD.

75. Применение по нумерованному варианту осуществления 68, способ по нумерованному варианту осуществления 69 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для использования, как определено в нумерованном варианте осуществления 70, где, заболеванием или патологическим состоянием, в котором участвует активность фактора XIIa, является тромботическое нарушение.

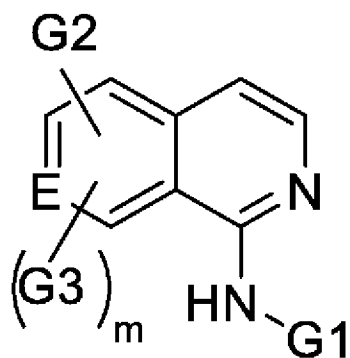
76. Применение по нумерованному варианту осуществления 75, способ по нумерованному варианту осуществления 75 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для использования, как определено в нумерованном варианте осуществления 75, где тромботическим нарушением является тромбоз; тромбоземболия, вызванная медицинскими устройствами, которые соприкасаются с кровью и вызывают свертывание крови; протромботические патологические состояния, такие как диссеминированная внутрисосудистая коагуляция (DIC), Венозная тромбоземболия (VTE), связанный с раком тромбоз, осложнения, вызванные механическими и биопротезными клапанами сердца, осложнения, вызванные

катетерами, осложнения, вызванные ЕСМО, осложнения, вызванные LVAD, осложнения, вызванные диализом, осложнения, вызванные СРВ, серповидно-клеточная анемия, артропластика сустава, тромбоз, вызванный tPA, синдром Педжета-Шреттера и синдром Бадда-Киари; атеросклероз; COVID-19; острый респираторный дистресс-синдром (ARDS); идиопатический фиброз легких (IPF); ревматоидный артрит (RA); и аутовоспалительный синдром при холодовой крапивнице.

77. Применение по нумерованному варианту осуществления 68, способ по нумерованному варианту осуществления 69 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для использования, как определено в нумерованном варианте осуществления 70, где, заболевание или патологическое состояние, в котором участвует активность фактора XIIa, выбрано из нейровоспаления; нейровоспалительных/нейродегенеративных нарушений, таких как MS (рассеянный склероз); других нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, эпилепсия и мигрень; сепсиса; бактериального сепсиса; воспаления; гиперпроницаемости сосудов; и анафилаксии.

78. Применение по любому из нумерованных вариантов осуществления 68 или 71-77, способ по любому из нумерованных вариантов осуществления 69 или 71-77 или соединение, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по любому из нумерованных вариантов осуществления 70 или 71-77, где соединение направлено на FXIIa.

79. Соединение формулы (II),

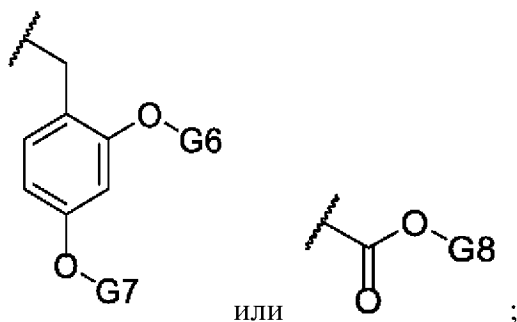


формула (II)

где:

E выбран из CH и N;

G1 означает:



G2 означает F, Cl или Br;

m равно 0, 1 или 2;

G3, если содержится, независимо выбран из алкила, OH, OCF<sub>3</sub>, арила<sup>b</sup>, гетероарила<sup>b</sup>, алкокси, CF<sub>3</sub>, CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N(G4)(G5), -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13R14</sub> и галогена; при условии, что, если m равно 1, G3 не означает метил;

G4 и G5 независимо выбраны из алкила<sup>b</sup>, арила<sup>b</sup> и гетероарила<sup>b</sup>, или G4 и G5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют углеродсодержащее 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR<sub>12</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и которое необязательно может быть моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из оксо, алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена и CF<sub>3</sub>;

G6 и G7 независимо выбраны из метила, этила, n-пропила и изопропила;

G8 выбран из метила, этила, n-пропила, изопропила, n-бутила и изобутила;

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 10 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); алкил необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, -NR<sub>13R14</sub>, -C(=O)OR<sub>13</sub>, -C(=O)NR<sub>13R14</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, галогена;

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

арил<sup>b</sup> представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, CN и CF<sub>3</sub>;

циклоалкил представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо, содержащее до 3 до 6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); циклоалкил необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галогена;

алкокси представляет собой линейный связанный с O углеводород, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) или разветвленный связанный с O углеводород, содержащий от 3 до 6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); алкокси необязательно может быть замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, CF<sub>3</sub> и фтора;

галоген означает F, Cl, Br или I;

гетероарил представляет собой 5- или 6-членное углеродсодержащее ароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, которые выбраны из N, NR<sub>8</sub>, S и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN и CF<sub>3</sub>;

гетероарил<sup>a</sup> представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое



ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2, 3 или 4 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR12, S и O; гетероарил<sup>a</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR13R14, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR12, -C(=O)NR13R14 и CF<sub>3</sub>;

гетероарил<sup>b</sup> представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR12, S и O; где гетероарил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, CN, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-арила<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>;

гетероциклоалкил представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 элементов кольца, где 1 или 2 элемента кольца независимо выбраны из N, NR8, S, SO, SO<sub>2</sub> и O; где гетероциклоалкил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, оксо и CN;

R8 независимо выбран из H, алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила<sup>a</sup>;

гетероциклоалкил<sup>a</sup> представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5 или 6 элементов кольца, где по меньшей мере один элемент кольца независимо выбран из N, NR12, S и O; гетероциклоалкил<sup>a</sup> необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галогена;

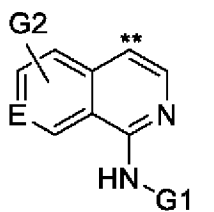
R12 независимо выбран из H, алкила или циклоалкила;

R13 и R14 независимо выбраны из H, алкила<sup>b</sup>, арила<sup>b</sup> и гетероарила<sup>b</sup>, или R13 и R14 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют углеродсодержащее 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR12, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и которое необязательно может быть моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из оксо, алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена и CF<sub>3</sub>;

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

80. Соединение формулы (II) по нумерованному варианту осуществления 79 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и соль и/или сольват,

где, если m равно 0; G2 замещен по любому кольцевому элементу, кроме кольцевого элемента, отмеченного с помощью \*\*



81. Соединение формулы (II) по любому из нумерованных вариантов осуществления 79 или 80 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и соль и/или сольват,

где G8 выбран из метила, н-пропила, изопропила, н-бутила и изобутила.

82. Соединение формулы (II) по любому из нумерованных вариантов осуществления 79-81 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и соль и/или сольват,

где G2 выбран из Cl и Br.

83. Соединение формулы (II) по нумерованному варианту осуществления 82 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и соль и/или сольват,

где G2 означает Cl.

84. Соединение формулы (II) по нумерованному варианту осуществления 82 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и соль и/или сольват,

где G2 означает Br.

85. Соединение формулы (II) по любому из нумерованных вариантов осуществления 79-84 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и соль и/или сольват,

где m равно 0 или 1.

86. Соединение формулы (II) по любому из нумерованных вариантов осуществления 79-85 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и соль и/или сольват,

где m равно 1.

87. Соединение формулы (II) по любому из нумерованных вариантов осуществления 79-86 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и соль и/или сольват,

где G3 выбран из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN и CF<sub>3</sub>.

88. Соединение формулы (II) по нумерованному варианту осуществления 87 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и

рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и соль и/или сольват, где G3 означает галоген.

89. Соединение формулы (II) по нумерованному варианту осуществления 88 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и соль и/или сольват, где G3 выбран из Cl и F.

90. Соединение формулы (II) по нумерованному варианту осуществления 89 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и соль и/или сольват, где G3 означает Cl.

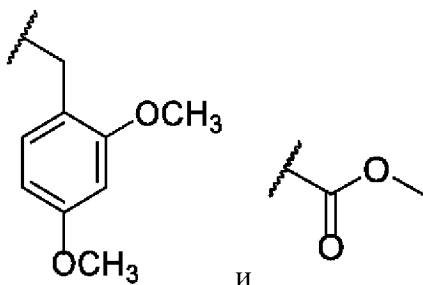
91. Соединение формулы (II) по нумерованному варианту осуществления 89 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и соль и/или сольват, где G3 означает F.

92. Соединение формулы (II) по любому из нумерованных вариантов осуществления 79-85 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и соль и/или сольват, где m равно 0.

93. Соединение формулы (II) по любому из нумерованных вариантов осуществления 79-92 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и соль и/или сольват, где E означает CH.

94. Соединение формулы (II) по любому из нумерованных вариантов осуществления 79-92 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и соль и/или сольват, где E означает N.

95. Соединение формулы (II) по любому из нумерованных вариантов осуществления 79-94 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и соль и/или сольват,

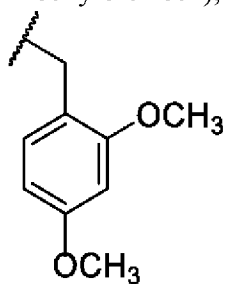


где G1 выбран из

и

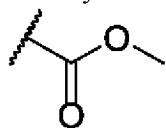
96. Соединение формулы (II) по нумерованному варианту осуществления 95 или

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



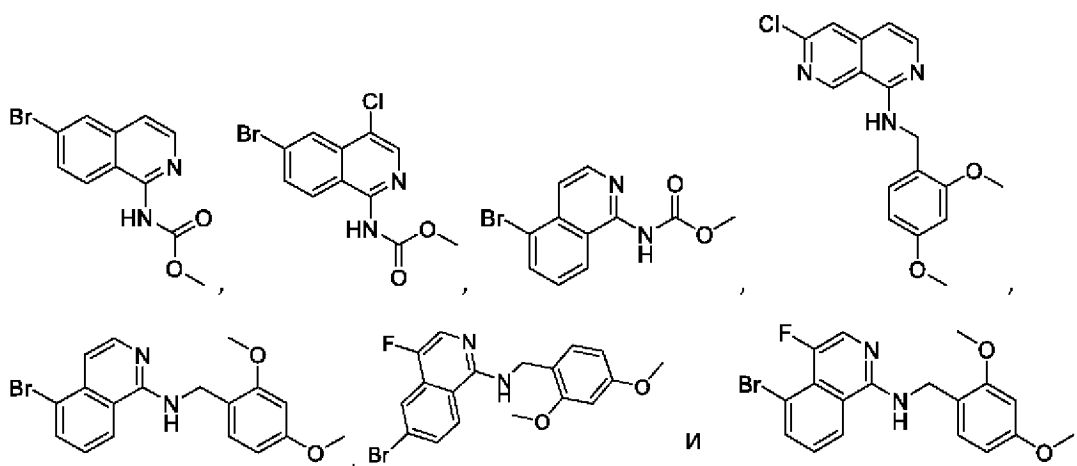
где G1 означает

97. Соединение формулы (II) по нумерованным вариантам осуществления 95 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и соль и/или сольват,



где G1 означает

98. Соединение, выбранное из






или его соль, сольват или сольват соли.







#### Методики синтеза

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить по процедурам на следующих схемах и в примерах с использованием подходящих веществ и их примеры дополнительно представлены в конкретных примерах, приведенных ниже в настоящем изобретении. Кроме того, при использовании процедур, описанных в настоящем изобретении, специалист с общей подготовкой в данной области техники может легко получить дополнительные соединения, которые входят в объем настоящего изобретения, заявленного в настоящем изобретении. Однако соединения, иллюстрированные в примерах, не следует считать образующими единственный род, рассматриваемый в качестве изобретения. Специалисты в данной области техники понимают, что разные изменения условий, процедур и порядка проведения стадий синтеза в последующих препаративных процедурах можно использовать для получения этих соединений.

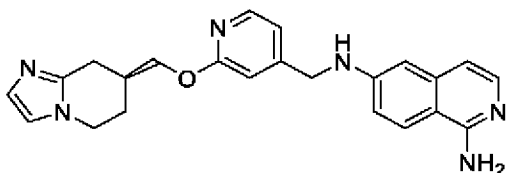
Соединения и промежуточные продукты, предлагаемые в настоящем изобретении, можно выделить в форме их фармацевтически приемлемых солей, таких как описанные выше в настоящем изобретении. Взаимопревращение свободной формы и солевой формы хорошо известно специалистам в данной области техники.

Может быть необходимой защитить функциональные группы (например, гидроксигруппу, аминогруппу, тиогруппу или карбоксигруппу) в промежуточных продуктах, используемых при получении соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, для исключения нежелательного участия в реакциях, приводящих к образованию соединений. Можно использовать обычные защитные группы, например, описанные в T. W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective groups in organic chemistry" John Wiley and Sons, 4<sup>th</sup> Edition, 2006. Например, обычной защитной группой аминогруппы, подходящей для использования в настоящем изобретении, является трет-бутоксикарбонил (boc), который легко удалить путем обработки кислотой, такой как трифторуксусная кислота или хлорид водорода в органическом растворителе, таком как дихлорметан. Альтернативно, защитной группой аминогруппы может быть бензилоксикарбонильная группа (Cbz или Z), которую можно удалить гидрированием над палладиевым катализатором в атмосфере водорода или 9-флуоренилметилоксикарбонильная группа (Fmoc), которую можно удалить растворами вторичных органических аминов, таких как диэтиламин или пиперидин, в органическом растворителе. Карбоксигруппы обычно защищают путем образования сложных эфиров, таких как метиловый, этиловый, бензиловый или трет-бутиловый, которые все можно удалить гидролизом в присутствии оснований, таких как гидроксид лития или натрия. Бензильные защитные группы также можно удалить гидрированием над палладиевым катализатором в атмосфере водорода, а трет-бутильные группы также можно удалить с помощью трифторуксусной кислоты. Альтернативно трихлорэтильную защитную группу удаляют цинком в уксусной кислоте. Обычной защитной группой гидроксигруппы, подходящей для использования в настоящем изобретении, является простая метильная эфирная группа, условия удаления включают кипячение с обратным холодильником в 48% водном растворе HBr или перемешивание с трибромидом борана в органическом растворителе, таком как DCM. Альтернативно, если гидроксигруппу защищают с образованием бензилового эфира, условия удаления включают гидрирование над палладиевым катализатором в атмосфере водорода.

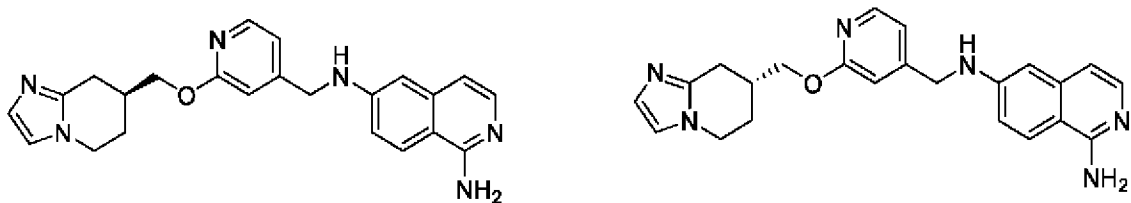
Графическое представление рацемических, амбискалемических и скалемических или энантимерно чистых соединений, используемое в настоящем изобретении, взято из публикации Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985): зачерненные клинья (  ) и штриховые клинья (  ) используют для обозначения абсолютной конфигурации хирального элемента; волнистые линии (  ) указывают на отказ от любой стереохимической конфигурации, которую может образовать указанная таким образом

связь; сплошные полужирные линии (  ) и штриховые полужирные линии (  ) являются геометрическими дескрипторами, указывающими на относительную конфигурацию, но указывающими на рацемический характер; и контурные клинья (  ) и штриховые линии (  ) обозначают энантимерно чистые соединения неопределенной абсолютной конфигурации. Для номенклатуры в тексте с соответствующими контурными клиньями (  ) и штриховыми линиями (  ) R\* и S\* определяются, как указывающие на один энантиомер неизвестной абсолютной конфигурации.

Так, например, в примерах 4267 и 4412 ниже описан синтез 6-N-({2-[(7S\*)-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-a]пиридин-7-илметокси]пиридин-4-ил}метил)изохинолин-1,6-диамина и 6-N-({2-[(7R\*)-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-a]пиридин-7-илметокси]пиридин-4-ил}метил)изохинолин-1,6-диамина. (R\*) и (S\*) указывают на то, что конечный продукт является отдельным энантиомером, обладающим описанными характеристиками (ЯМР, HPLC, время удерживания и т. п.), в которых на основании косвенных данных предполагается, что каждый из хиральных центров обладает указанной конфигурацией, но абсолютная конфигурация не подтверждена. Так, например, для соединения 4267 изображение:

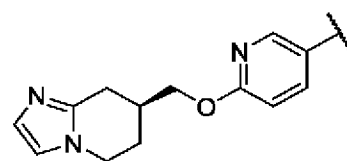


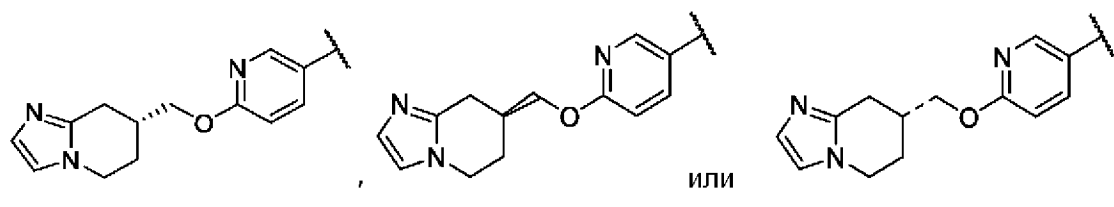
означает, что соединение является одним из следующих двух стереоизомеров, вероятно, первым:



При использовании в настоящем изобретении изображение, содержащее клинья

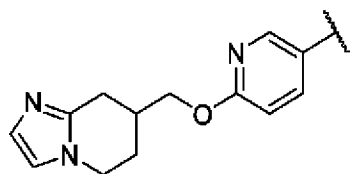
или пунктирные линии (например,





показывает, что структура, когда содержание относительной или абсолютной конфигурации составляет не менее 80% ее, предпочтительно >90% ее.

При использовании в настоящем изобретении, когда соединение обладает центром асимметрии, его изображение с помощью простых линий (например,



) показывает, что структура включает любые и все стереоизомеры независимо от энантиомерной чистоты.

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими неограничивающими примерами, в которых используются следующие аббревиатуры и определения:

AcOH	уксусная кислота
aq	водный раствор
AIBN	азобисизобутиронитрил
boc	трет-бутоксикарбонил
Boc <sub>2</sub> O	ди-трет-бутилдикарбонат
BrettPhos Pd G3	метансульфонат [(2-ди-циклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'- триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'- бифенил)]палладия(II)
BrettPhos Pd G4	дициклогексил-[3,6-диметокси-2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфан; метансульфоновая кислота; N-метил-2-фенилаланин; палладий
tBu	трет-бутил
tBuBrettPhos Pd G3	метансульфонат [(2-ди-трет-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'- бифенил)]палладия(II)
Cbz	бензилкарбамат
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
Celite®	Фильтрующее средство (диатомовая земля)
DCM	дихлорметан

DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIPEA	N, N-диизопропилэтиламин
DMF	N, N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидгидрохлорид
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
Et	этил
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
HATU	2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоуронийгексафторфосфат(V)
ч	час
HOBT	гидрат 1-гидроксибензотриазола
LCMS	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
мин	минуты
MS	масс-спектр
Ms	метансульфонил
MsCl	метансульфонилхлорид
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
ЯМР	спектр ядерного магнитного резонанса
NMP	N-метил-2-пирролидон
OAc	ацетат
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
Pet. Ether	фракция петролейного эфира с температурой кипения 60-80°C
Ph	фенил
iPr	изопропил
nPr	н-пропил
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
RuPhos Pd G3	метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)



SCX	картридж с сильным катионообменником
SWFI	стерильная вода для инъекции
rt	комнатная температура
TBAB	тетра-н-бутилбромид аммония
TBAF	тетра-н-бутилфторид аммония
TBDMS	трет-бутилдиметилсилил
TBME	трет-бутилметиловый эфир
THF	тетрагидрофуран
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
Z	бензилкарбамат

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

Гидрирование обычно проводили в реакторе H-Cube® (выпускает фирма Thalesnano, Inc, Hungary).

Все указания на использование микроволнового излучения, микроволнового реактора, микроволнового нагрева и микроволнового облучение относятся к использованию CEM Discover Microwave Reactor.

Указания на использование фазового разделителя относятся к колонкам, снабженным селективно проницаемым оптимизованным материалом фритты, который отделяет водную фазу от органической фазы под действием силы тяжести.

Спектры <sup>1</sup>H ЯМР снимали на спектрометре Bruker (500МГц или 400МГц) и приведены в виде химических сдвигов (част./млн).

Молекулярные ионы получали с использованием LCMS при подходящих условиях, выбранных из следующих

Колонка Chromolith Speedrod RP-18e, 50×4,6 мм, с линейным градиентным режимом от 10% до 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, кислотная, 5-95% MeCN/вода в течение 4 мин. Данные получали с помощью масс-спектрометра Thermofinnigan Surveyor MSQ с ионизацией электрораспылением вместе с системой Thermofinnigan Surveyor LC;

LCMS (Waters Acquity UPLC, C18, Waters X-Bridge UPLC C18, 1,7 мкм, 2,1×30 мм, Щелочная (0,1% бикарбонат аммония) 3 мин методика;

LCMS (Agilent, X-Select, Waters X-Select C18, 2,5 мкм, 4,6×30 мм, Кислотная 4 мин методика, 95-5 MeCN/вода);

LCMS (Agilent, Щелочная, Waters X-Bridge C18, 2,5 мкм, 4,6×30 мм, Щелочная 4 мин методика, 5-95 MeCN/вода;

Колонка Acquity UPLC VEN C18 1,7 мкм, 50×2,1 мм, с линейным градиентным режимом от 10% до 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 мин,

скорость потока 1 мл/мин. Данные получали с помощью масс-спектрометра Waters Acquity UPLC с квадрупольной линзой, фотодиодной матрицей и детекторами с ионизацией электрораспылением.

Флэш-хроматографию обычно проводили на "диоксиде кремния" (силикагель для хроматографии, от 0,035 до 0,070 мм (от 220 до 440 меш) (например, Merck silicagel 60)) и при давлении азота до 10 p.s.i в колонке с ускоренным элюированием. Альтернативно использовали предварительно заполненные картриджи с силикагелем.

Термин "препаративная HPLC" означает очистку с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой.

Методика лиофилизации (или сушки вымораживанием) обычно хорошо известна в данной области техники. Обычно вещество переносят в воду при необходимости с добавлением минимального количества MeCN для содействия растворению и замораживают, обычно путем быстрого охлаждения в охлаждающей бане при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Полученную замороженную твердую смесь выпаривают досуха в вакууме.

Термин "концентрирование" означает выпаривание растворителя при пониженном давлении с помощью роторного испарителя, при необходимости с нагреванием.

Все растворители и продающиеся реагенты использовали без обработки.

Химические названия IUPAC получали с помощью автоматического программного обеспечения, такого как автоматическое образование названий Lexichem's фирмы OpenEye Scientific Software, Inc, поставляющееся в виде компонента Dotmatics Studies Notebook. Другое автоматическое программное обеспечение для образования названий включает ChemDraw (PerkinElmer) или Chemaxon, поставляющееся в виде компонента MarvinSketch или в виде компонента IDBS E-WorkBook.

Соединения примеров, описанные в настоящем изобретении, можно получить по обычным методикам синтеза, например, но не ограничивается только ими, описанные ниже в общих схемах с использованием, например, описанных ниже общих методик.

Общие методики

1. Общая методика 1 (GM1):  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  алкилирование (O и N)

a. Общая методика 1a (GM1a):  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  O-алкилирование с использованием NaH

К суспензии NaH (60 мас.% в минеральном масле) (1,04 экв.) в DMF на бане лед/вода добавляли раствор спирта (1,02 экв.) в DMF по каплям в течение 2 мин. Смеси давали нагреться до rt в течение 5 мин, затем повторно охлаждали на бане лед/вода и обрабатывали пиридилгалогенидом (1,0 экв.). Реакционную смесь держали на бане лед/вода в течение 1 ч, затем нагревали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали на бане лед/вода и добавляли насыщенный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (aq), затем воду. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc ( $\times 3$ ) и органические фазы объединяли, промывали смесью 1:1 вода/рассол и рассолом. Органическую фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии.

b. Общая методика 1b (GM1b):  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  O-алкилирование с использованием  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$

К раствору спирта (1,0 экв.) и пиридилгалогенида (1,0 экв.) в MeCN добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 экв.) и смесь перемешивали в герметизированном сосуде при 50°C в течение 18-72 ч. Продукт выделяли и очищали по одной из следующих методик

i) Реакционную смесь охлаждали до rt и разбавляли водой (10 мл). Неочищенный продукт экстрагировали с помощью DCM, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии

ii) Реакционную смесь фильтровали через целит® и фильтрат концентрировали и получали неочищенный продукт, который использовали без дополнительной очистки или очищали с помощью флэш-хроматографии

iii) Неочищенную реакционную смесь прямо пропускали через SCX в MeOH. SCX промывали с помощью MeOH и продукт элюировали с помощью 7M NH<sub>3</sub> в MeOH. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии.

c. Общая методика 1c (GM1c): S<sub>N</sub>Ar O-алкилирование с использованием NaOtBu

Раствор спирта (1,0 экв.), арилбромида (1,0 экв.) и NaOtBu (3,0 экв.) в NMP перемешивали в микроволновой печи при 140°C в течение 4 ч. Неочищенную реакционную смесь загружали в SCX в MeOH и промывали с помощью MeOH и продукт элюировали с помощью 7M NH<sub>3</sub> в MeOH (50 мл). Продукт концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии или препаративной HPLC.

d. Общая методика 1d (GM1d): S<sub>N</sub>Ar N-алкилирование

Амин (1,0 экв.) (106 мг, 0,82 ммоль) и галогенпиридин (1,0 экв.) (100 мг, 0,82 ммоль) растворяли в MeCN (3 мл). Добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 экв.) (340 мг, 2,46 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60-120°C в течение 60-90 мин при тепловом нагревании или микроволновом облучении. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали смесью изопропанол/CHCl<sub>3</sub> (1:10) (×3). Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали. Продукт выделяли и использовали без обработки или очищали с помощью флэш-хроматографии.

2. Общая методика 2 (GM2): цианирование

Арилбромид (1,0 экв.) и Zn(CN)<sub>2</sub> (1,5 экв.) и суспендировали в NMP. Смесь дегазировали азотом в течение 10 мин, затем добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,15 экв.) и смесь дополнительно дегазировали с помощью 3 циклов вакуумирование-заполнение азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16-90 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (aq) (×2) и рассолом (×3), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии.

3. Общая методика 3 (GM3): Восстановление

a. Общая методика 3a (GM3a): восстановление нитрила; H-cube® с Pd/C или картридж с Ni Ренея

Нитрил, растворенный в растворе 0,5M NH<sub>3</sub>/MeOH пропускали через реактор H-cube® (Pd/C или картридж с Ni Ренея), типичные условия: 50°C, режим "полной" доставки водорода (50 бар), скорость потока: 1 мл/мин. Реакционную смесь концентрировали и

получали продукт, который использовали без дополнительной очистки.

b. Общая методика 3b (GM3b): восстановление нитрила, амида и сложного эфира;  $\text{LiAlH}_4$  в THF

К раствору амида, нитрила или сложного эфира (1,0 экв.) в THF на бане лед/вода по каплям добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (2M в THF) (2,0 экв.) и реакционной смеси давали нагреться до rt, затем перемешивали в течение 4-18 ч. Реакционную смесь охлаждали на бане лед/вода, обрабатывали порциями  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (3,5 экв.) и перемешивали в течение 30 мин, затем сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и промывали с помощью THF (10 мл). Фильтрат концентрировали и получали неочищенный продукт, который использовали без очистки или очищали с помощью флэш-хроматографии.

c. Общая методика 3c: боран-THF

Раствор нитрила (1,0 экв.) в THF охлаждали на бане лед/вода, затем боран (1M в THF, 2,0 экв.) по каплям добавляли. Реакционной смеси давали нагреться до rt затем нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 16-96 ч. Добавляли MeOH и нагревание продолжали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 24 ч, затем охлаждали до rt и концентрировали. Продукт выделяли и очищали по одной из следующих методик:

i) Неочищенный продукт загружали в SCX в MeOH и промывали с помощью MeOH. Продукт элюировали с помощью 7M  $\text{NH}_3$  в MeOH и элюент концентрировали.

ii) Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии

iii)  $\text{Woc}_2\text{O}$  (1,2 экв.) добавляли к неочищенной реакционной смеси и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Продукт переносили в DCM, промывали водой и рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Защищенный группой woc амин использовали без дополнительной очистки или очищали с помощью флэш-хроматографии

d. Общая методика 3d:  $\text{NiCl}_2$

Раствор нитрила (1,0 экв.),  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (1,0 экв.) и  $\text{Woc}_2\text{O}$  (3,0 экв.) в MeOH охлаждали на бане лед/вода и порциями добавляли  $\text{NaBH}_4$  (5,0 экв.). Реакционной смеси давали нагреться до rt и перемешивали в течение 18 ч. Добавляли воду и реакционную смесь фильтровали, промывали с помощью THF и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии.

e. Общая методика 3e: гидрирование; Pd/C

К раствору нитрила (1,0 экв.) в MeOH или EtOH в инертной атмосфере добавляли 10% Pd/C (0,1-0,2 экв.). Необязательно можно добавлять такие добавки, как HCl, серная кислота или  $\text{Woc}_2\text{O}$ . Реакционную смесь перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  (g) в течение 2-72 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит®, который промывали с помощью EtOH. Продукт выделяли после концентрирования фильтрата и использовали без обработки или очищали с помощью флэш-хроматографии.

f. Общая методика 3f: восстановление насыщения цикла

Биарильное кольцо (1,0 экв.) растворяли в EtOH и подвергали гидрированию в H-Cube® при  $70^\circ\text{C}$ , 50 бар, 1 мл/мин с использованием 10% Pd/C CatCart, при

необходимости рециркулировали. Растворитель удаляли в вакууме и получали продукт, который использовали без очистки.

#### 4. Общая методика 4 (GM4): Реакция Бухвальда

Суспензию бензиламина или гетероариламина (1,0 экв.), арилгалогенида (1,1 экв.) и основания, такого как  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  или  $\text{NaOtBu}$  (2,0 экв.), в дегазированном растворителе, таком как THF или 1,4-диоксан, продували с помощью  $\text{N}_2$  (g). Добавляли BrettPhos Pd G3 (0,11 экв.) (или Ruphos Pd G3, если это указано) и смесь дегазировали и продували с помощью  $\text{N}_2$  (g) в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали в герметизированном сосуде при КТ -  $80^\circ\text{C}$  в течение 30 мин - 3 дней в соответствии с необходимостью. Продукт выделяли и очищали по одной из следующих методик:

i) Реакцию останавливали с помощью  $\text{AcOH}$  (2,0 экв.) и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью SCX при элюировании с помощью  $\text{NH}_3$  в MeOH с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии или препаративной HPLC.

ii) Реакцию останавливали с помощью  $\text{AcOH}$  (2,0 экв.), фильтровали через целит®, промывали с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии

iii) Реакционную смесь подкисляли с помощью  $\text{AcOH}$  (2,0 экв.) и перемешивали в течение 5 мин, добавляли 1M  $\text{NH}_3$  в MeOH и реакционную смесь концентрировали на диоксиде кремния и очищали с помощью флэш-хроматографии.

iv) Реакционную смесь в сухом виде загружали на диоксид кремния и очищали с помощью флэш-хроматографии.

#### 5. Общая методика 5 (GM5): $\text{S}_{\text{N}}2$ алкилирование (O и N)

##### а. Общая методика 5а: $\text{S}_{\text{N}}2$ алкилирование: NaH

К суспензии NaH (60 мас.% в минеральном масле) (1,1 экв.) в DMF на бане лед/вода по каплям в течение 2 мин добавляли раствор спирта (1,0 экв.) в DMF. Смеси давали нагреться до rt в течение 5 мин, затем повторно охлаждали на бане лед/вода и обрабатывали раствором алкилгалогенида (1,0 экв.) в DMF в течение 2 мин. Смесь держали на бане лед/вода в течение 1 ч, затем давали нагреться до rt и перемешивали в течение 2-18 ч. Добавляли насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aq) (50 мл) или насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (aq) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $\times 3$ ). Органические фазы объединяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии.

##### б. Общая методика 5б: $\text{S}_{\text{N}}2$ алкилирование; $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ или $\text{K}_2\text{CO}_3$

Раствор алкилгалогенида (1-2 экв.) (1,20 г, 4,30 ммоль), пиразола (1,0 экв.) и основания, такого как  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , или  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,5 экв.) в растворителе, таком как NMP, перемешивали в микроволновой печи при  $130^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Реакцию останавливали с помощью MeOH (5 мл) и разбавляли водой (50 мл). Продукт экстрагировали с помощью ТВМЕ (2 $\times$ 50 мл) и промывали рассолом (50 мл). Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без обработки или очищали с

помощью флэш-хроматографии

6. Общая методика 6: (GM6): хлорирование

а. Общая методика 6a (GM6a): хлорирование с использованием мезилата

Метансульфонилхлорид (2,5 экв.) (0,6 мл, 8,32 ммоль) добавляли к раствору ТЕА (2,8 экв.) и спирта (1,0 экв.) в DCM (20 мл) при охлаждении на бане лед/вода. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (aq). Водный слой экстрагировали с помощью DCM ( $3 \times 25$  мл) и объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии.

б. Общая методика 6b (GM6b): хлорирование с использованием NCS

Раствор индола или азаиндола (1,0 экв.) в дихлорэтано защищали от действия света и обрабатывали с помощью NCS (3,75 экв.) при КТ в течение 12-48 ч. Смесь обрабатывали с помощью 1M HCl (aq) и фазы разделяли. Органическую фазу промывали рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии.

7. Общая методика 7 (GM7): удаление защитной группы boc; HCl или TFA

а. Общая методика 7a: удаление защитной группы boc; HCl/диоксан

Суспензию амина с защитной группой boc (1,0 экв.) в 1,4-диоксане обрабатывали с помощью 4M HCl в диоксане (10,0 экв.), добавляли и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2-24 ч. Продукт выделяли и очищали по одной из следующих методик:

I. Реакционную смесь концентрировали, необязательно подвергали азеотропной перегонке с  $\text{Et}_2\text{O}$  или толуолом и получали продукт в виде гидрохлорида.

II. Реакционную смесь концентрировали и продукт превращали в свободное основание с помощью картриджа с бикарбонатом, загружали в MeOH. Фильтрат концентрировали и растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$  и получали продукт.

б. Общая методика 7b: удаление защитной группы boc; TFA

Смесь амина с защитной группой boc (1,0 экв.) с DCM обрабатывали с помощью TFA (10,0 экв.) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь пропускали прямо через SCX и промывали с помощью MeOH. Продукт элюировали 7M раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии или препаративной HPLC.

8. Общая методика 8 (GM8): сочетание с получением амида

К раствору карбоновой кислоты (1,03 ммоль) в DCM (10 мл) на бане лед/вода добавляли HOBT (1,1 экв.), EDC (1,3 экв.) и ТЕА (5,0 экв.). Через 10 мин добавляли амин (1,0 экв.) и смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (aq) (10 мл), водой и рассолом. Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии.

9. Общая методика 9 (GM9): восстановительное алкилирование

К суспензии амина (1,0 экв.) в растворителе, таком как THF, DCM или DMF, добавляли альдегид или кетон (5,0 экв.) и AcOH (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (3,0 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч, затем подвергали распределению между EtOAc или DCM и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (aq). Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии.

10. Общая методика 10 (GM10): последовательное удаление защитной группы boc и метилирование по Эшвайлеру-Кларку

Раствор защищенного группой boc амина (1,0 экв.) в муравьиной кислоте (10,0 экв.) перемешивали при 50°C в течение 30 мин, затем добавляли формальдегид (37% в воде) (2,5 экв.) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1-3 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в MeOH и пропускали прямо через SCX и промывали с помощью MeOH (20 мл). Продукт элюировали 7M раствором NH<sub>3</sub> в MeOH (50 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки или очищали с помощью флэш-хроматографии.

11. Общая методика 11 (GM11): хлорирование пиридона

Пиридон (1,0 экв.) суспендировали в оксихлориде фосфора (большой избыток) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь выпаривали затем подвергали азеотропной перегонке с толуолом (×2). Остаток сразу использовали на следующей стадии, соблюдая предосторожность для исключения попадания влаги.

12. Общая методика 12 (GM12): удаление 2,4-диметоксибензильной защитной группы

Раствор амина с 2,4-диметоксибензильной защитной группой (1,0 экв.) в TFA (10 экв.) перемешивали при КТ - 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток суспендировали в MeOH (2 мл) и загружали в SCX, которую промывали с помощью MeOH (4×5 мл). Продукт элюировали 1 н. NH<sub>3</sub> раствором в MeOH (4×5 мл). Растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки или очищали с помощью флэш-хроматографии или препаративной HPLC.

13. Общая методика 13 (GM13): введение карбаматной защитной группы

К раствору аминопиридина (1,0 экв.) и TEA (2,0 экв.) в DCM (12 мл) на бане лед/вода добавляли метилхлорформиат (3,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали водой (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×80 мл) и объединенные органические вещества сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растирали с EtOAc.

14. Общая методика 14 (GM14): удаление карбаматной защитной группы

а. Общая методика 14а: KOH

Смесь метилкарбамата (1 экв.) и KOH (6 экв.) в MeOH перемешивали при 60°C в

течение 12-48 ч. Продукт выделяли и очищали по одной из следующих методик:

i) Реакцию останавливали с помощью AcOH (6,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 5 мин, затем концентрировали. Остаток прямо пропускали через SCX в MeOH. SCX промывали с помощью MeOH и продукт элюировали с помощью 7M NH<sub>3</sub> в MeOH и лиофилизировали.

ii) Реакцию останавливали с помощью AcOH (6,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 5 мин, затем концентрировали. Остаток прямо пропускали через SCX в MeOH. SCX промывали с помощью MeOH и продукт элюировали с помощью 7M NH<sub>3</sub> в MeOH. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии или препаративной HPLC

iii) Реакцию останавливали с помощью AcOH (6,0 экв.), концентрировали и очищали с помощью препаративной HPLC.

#### b. Общая методика 14b: LiOH

К раствору метилкарбамата (1 экв.) в смеси THF/вода (10:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (3-5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч - 4 дней. Смесь охлаждали до rt и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии или препаративной HPLC.

#### 15. Общая методика 15: удаление защитной группы SEM

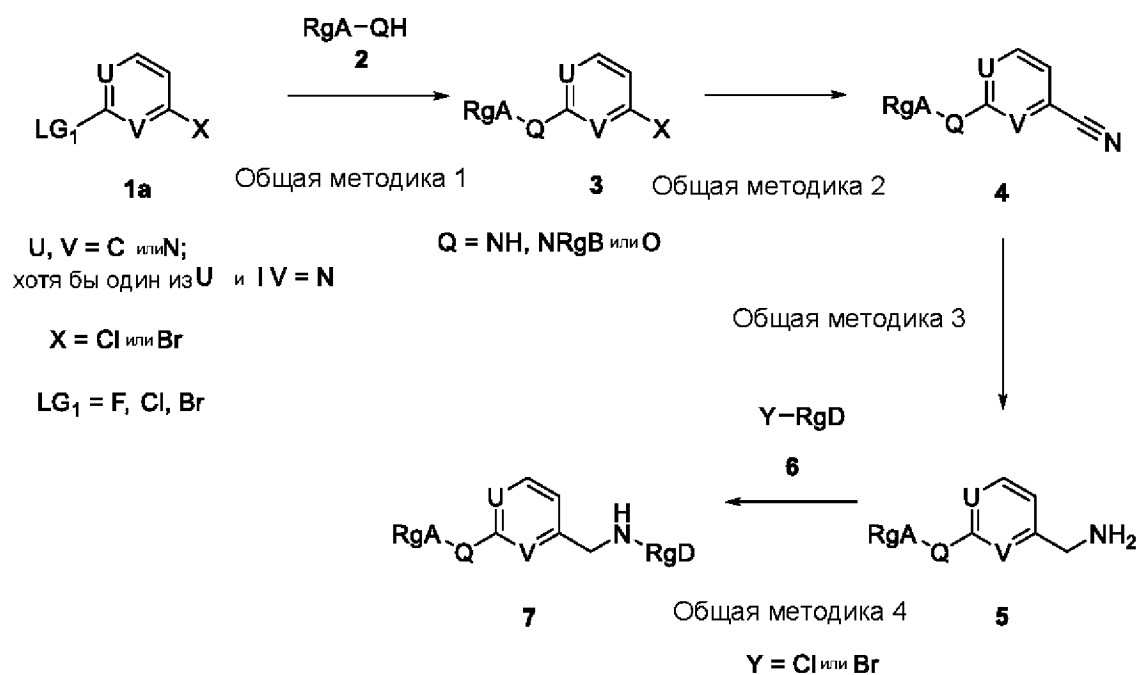
Смесь метансульфоновой кислоты (39,0 экв.) и воды (0,1 мл) по каплям при быстром перемешивании добавляли к раствору индола или азаиндола (1,0 экв.) в DCM. Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл) и охлаждали на бане лед/вода, затем реакцию останавливали путем проводимого по каплям добавления этилендиамина (10,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии.

#### Общие схемы

Если центральное кольцо представляет собой 6-членное арильное или гетероароматическое кольцо (например, фенил, пиридин и пирозин, как показано например, кольцом, включающем U и V, на общей схеме 1), такие же пути и методики, описанные на общих схемах ниже, можно использовать независимо от того, находятся ли не являющиеся R заместители у центрального кольца (если содержится заместитель R), в пара- или мета-положении друг по отношению к другу. Например, на общей схеме 3 не являющиеся R заместителями являются определенные, как RgA-O- и -CH<sub>2</sub>NH-RgD, и на общей схеме 1 нет "заместителя R", так что "не являющиеся R заместители" являются группами, определенными, например, как Rg-A-Q- и -CH<sub>2</sub>NH-RgD.

На общей схеме 1 приведен путь синтеза некоторых типичных соединений например, с 6-членным центральным кольцом, определенных выше, и RgA, RgB и RgD означают разные заместители, необходимые для примеров.



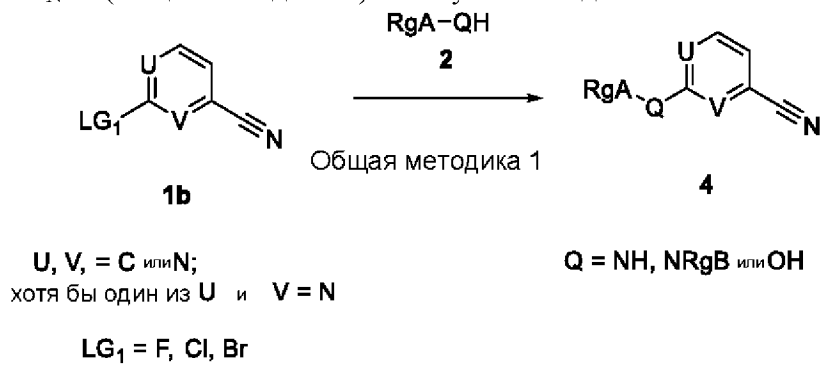


## Общая схема 1

Арил- или гетероарилгалогенид **1a** вводят в реакцию при условиях  $S_NAr$  (общая методика 1) со спиртом или амином **2** с использованием подходящего основания в растворителях, таких как MeCN, 1,4-диоксан, DMF или NMP, при повышенных температурах 50-100°C. Спирты обычно вводят в реакцию с использованием оснований, таких как карбонат цезия, трет-бутоксид калия или трет-бутоксид натрия, а амины обычно вводят в реакцию с использованием оснований, таких как карбонат калия, карбонат цезия или N, N-диизопропилэтиламин. Арилбромид или -хлорид **3** можно подвергнуть катализируемому палладием цианированию с использованием условий, хорошо известных в данной области техники (общая методика 2); например, катализируемому палладием цианированию с использованием  $Zn(CN)_2$  и  $Pd(PPh_3)_4$  при нагревании в растворителе, таком как NMP. Нитрил **4** можно восстановить в амин **5** при разных стандартных описанных в литературе условиях, хорошо известных в данной области техники (общая методика 3); например, путем гидрирования в присутствии Ni Ренея, альтернативно гидрирования в присутствии Pd/C, или альтернативно с использованием  $NiCl_2$  и  $NaBH_4$  в присутствии  $Woc_2O$ , или альтернативно с использованием борана. Амин **5** вводят в реакцию с арилбромидом или -хлоридом **6** при условиях сочетания по Бухвальду (общая методика 4). Это сочетание по Бухвальду проводят, например с использованием катализатора BrettPhos Pd G3, BrettPhos Pd G4 или RuPhos Pd G3 в присутствии основания, такого как трет-бутоксид натрия, карбонат цезия или гексаметилдисилазид калия (KHMDS), в растворителе, таком как 1,4-диоксан или THF. Арилбромид или -хлорид **6** можно получить из легко доступных исходных веществ по методикам, известным в данной области техники, или как описано в настоящем изобретении. В зависимости от вида RgD стадия удаления защитной группы (подробно описана выше) может потребоваться для получения типичных соединений.

Альтернативно, если исходное вещество имеется в продаже вместе с нитрилом,

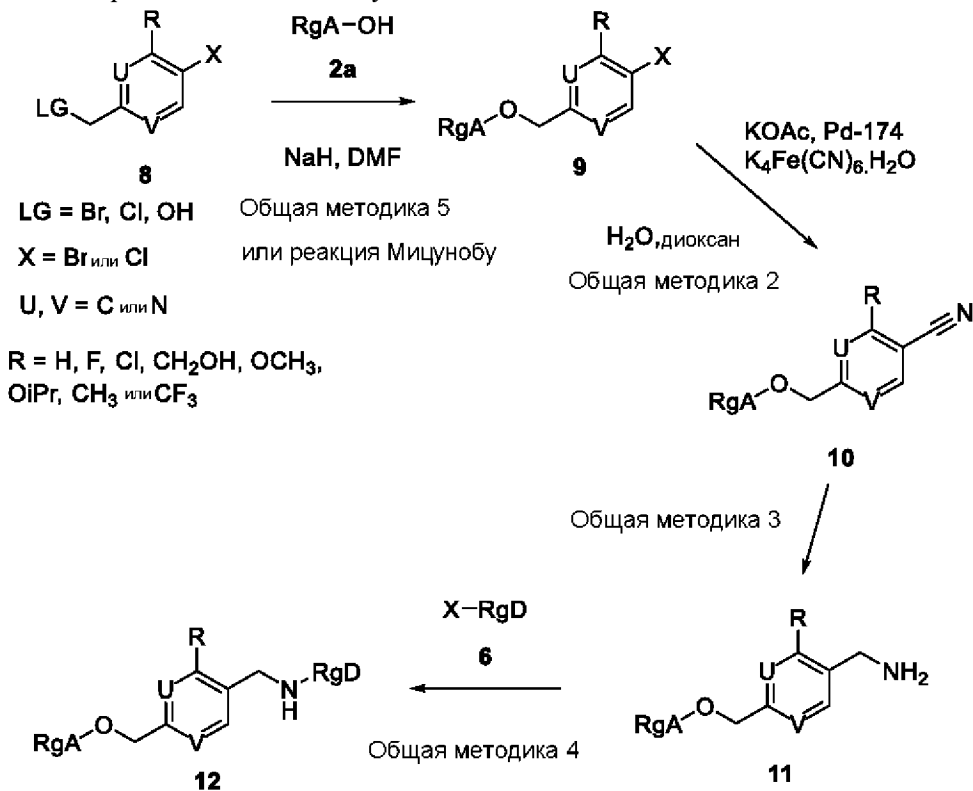
например, 1b на общей схеме 2, его можно ввести в реакцию при указанных выше условиях  $S_NAr$  (общая методика 1) и получить соединение 4.



### Общая схема 2

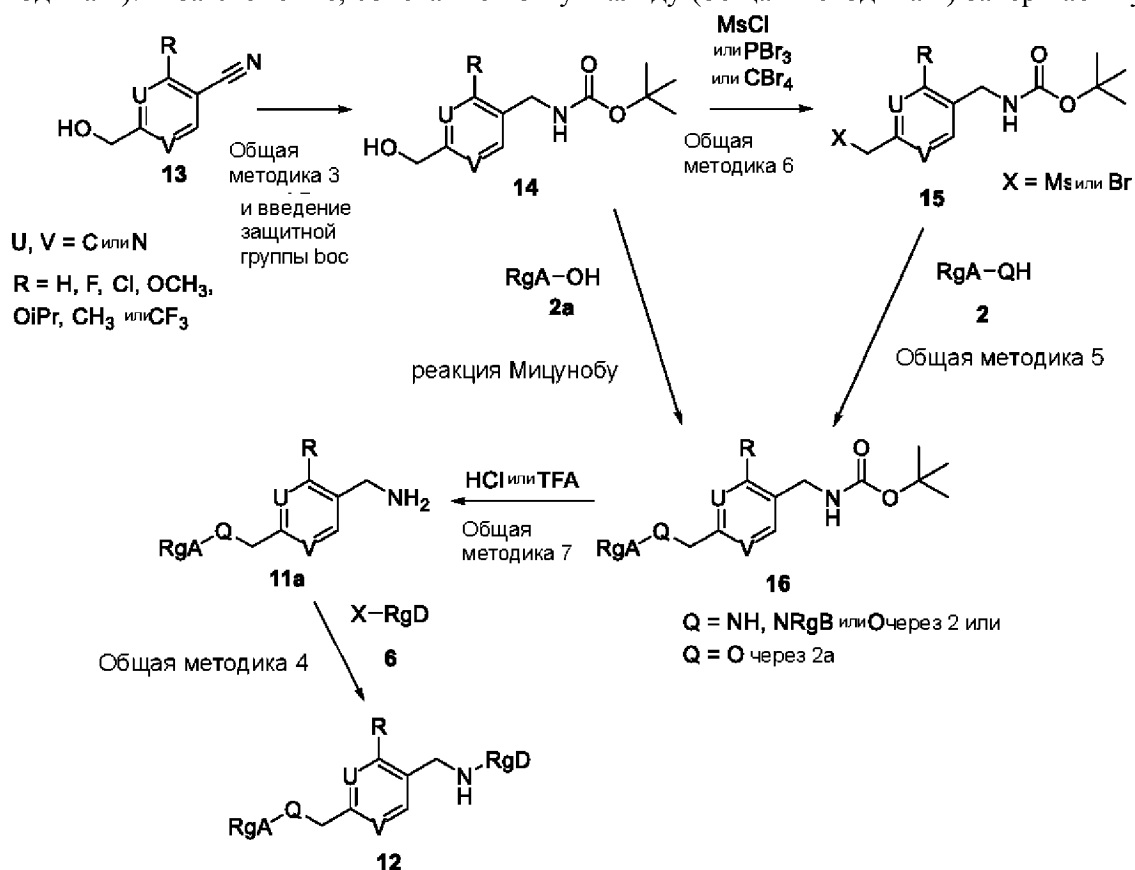
На общих схемах 3-5 приведен путь синтеза некоторых типичных соединений например, с 6-членным центральным кольцом, определенных выше, и RgA, RgB, RgD, RgE и RgF означают разные заместители, необходимые для примеров. RgE и RgF могут объединиться и образовать кольцевую структуру, необходимую для примеров.

На общей схеме 3 бензилгалогенид 8 (где LG=Br или Cl) вводят в реакцию со спиртом 2a при типичных условиях алкилирование (общая методика 5, например, KOtBu или NaN в DMF или Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в NMP при необходимости с нагреванием). Альтернативно, бензиловый спирт 8 (где LG=OH) можно ввести в реакцию со спиртом 2a при условиях реакции Мицунобу. Обычно путь продолжается цианированием, восстановлением и сочетанием по Бухвальду по методикам, приведенным на общей схеме 1. В зависимости от вида RgD стадия удаления защитной группы (подробно описана выше) может потребоваться для получения типичных соединений.



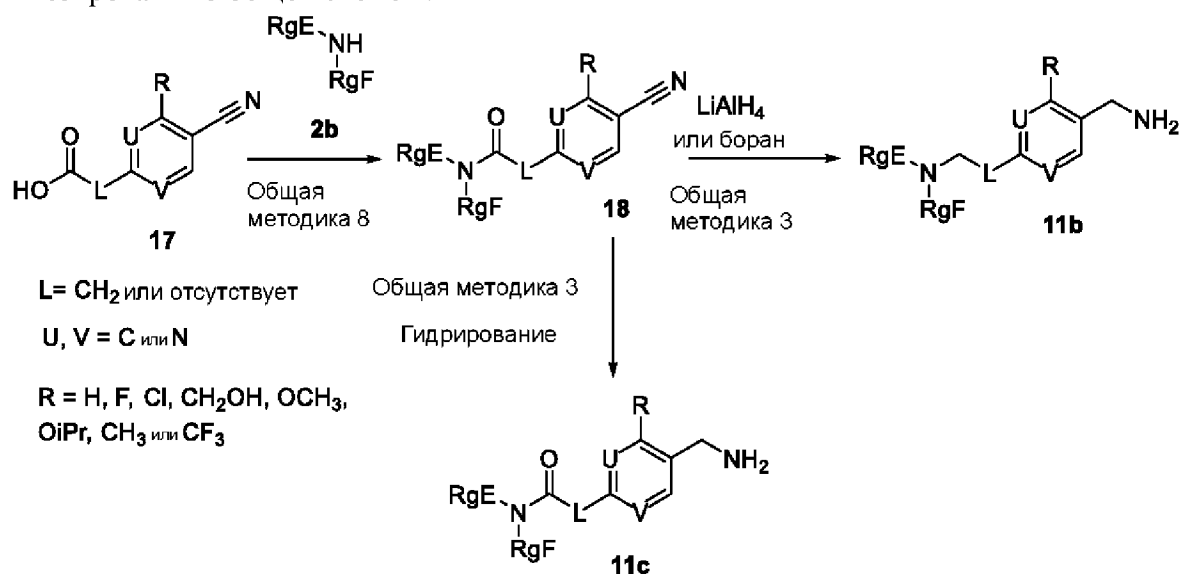
## Общая схема 3

Альтернативно, например, как показано на общей схеме 4, где исходное вещество доступно вместе с нитрилом, например, соединение 13, амин можно получить восстановлением нитрила по общей методике 3. Амин можно защитить ступенчатым образом защитной группой, такой как карбамат, например, трет-бутоксикарбамат, что приводит к трет-бутоксикарбамату 14. Также можно, как показано на общей схеме 4, провести защиту аминогруппы *in situ* (например, по общим методикам 3d или 3e). Защита аминогруппы может быть полезна для проведения, например, очистки промежуточного соединения 14 с помощью хроматографии. Защита амина также облегчает последующие стадии синтеза. Так, по общей методике 5 соединение 14 можно ввести в реакцию прямо со спиртом 2 при условиях реакции Мицунобу в присутствии  $\text{PPh}_3$ . Альтернативно, подходящую отщепляющуюся группу, такую как галогенид или мезилат, можно образовать с использованием условий, хорошо известных в данной области техники, таких как, например; хлорирование с помощью мезилата, бромирование с помощью  $\text{PBr}_3$  или бромирование с помощью  $\text{CBr}_4$  и  $\text{PPh}_3$  с использованием подходящего растворителя, такого как DCM, THF или  $\text{CCl}_4$  (общая методика 6), и получить соединение 15. Затем можно провести алкилирование (общая методика 5, например,  $\text{KO}^t\text{Bu}$  или  $\text{NaN}$  в DMF, или  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  или  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в NMP при необходимости с нагреванием). Трет-бутоксикарбаматную защитную группу удаляют из промежуточного продукта 16 с использованием стандартных условий, таких как TFA, или HCl в 1,4-диоксане (общая методика 7). В заключение, сочетание по Бухвальду (общая методика 4) завершает путь.



## Общая схема 4

Другие аналоги соединения 11, такие как соединение 11b и 11c, можно синтезировать по общей схеме 5.

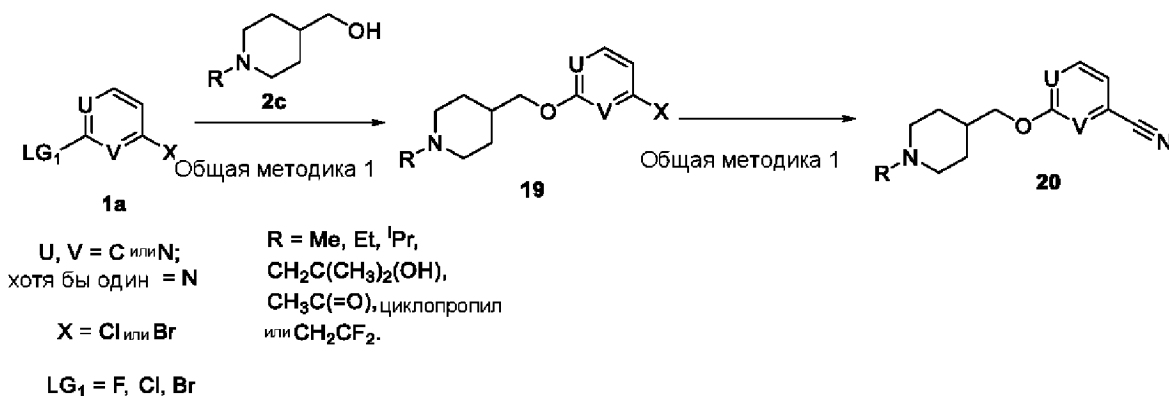


#### Общая схема 5

Для получения амида 18 проводят сочетание с получением амида (общая методика 8) с использованием условий, хорошо известных в данной области техники, например с использованием НАТУ. Затем возможно общее восстановление с восстановлением амида и нитрила за одну стадию с использованием, например,  $\text{LiAlH}_4$  или борана в THF с получением 11b. Альтернативно нитрил можно восстановить при условиях гидрирования (общая методика 3) без изменения амида и получить соединение 11c.

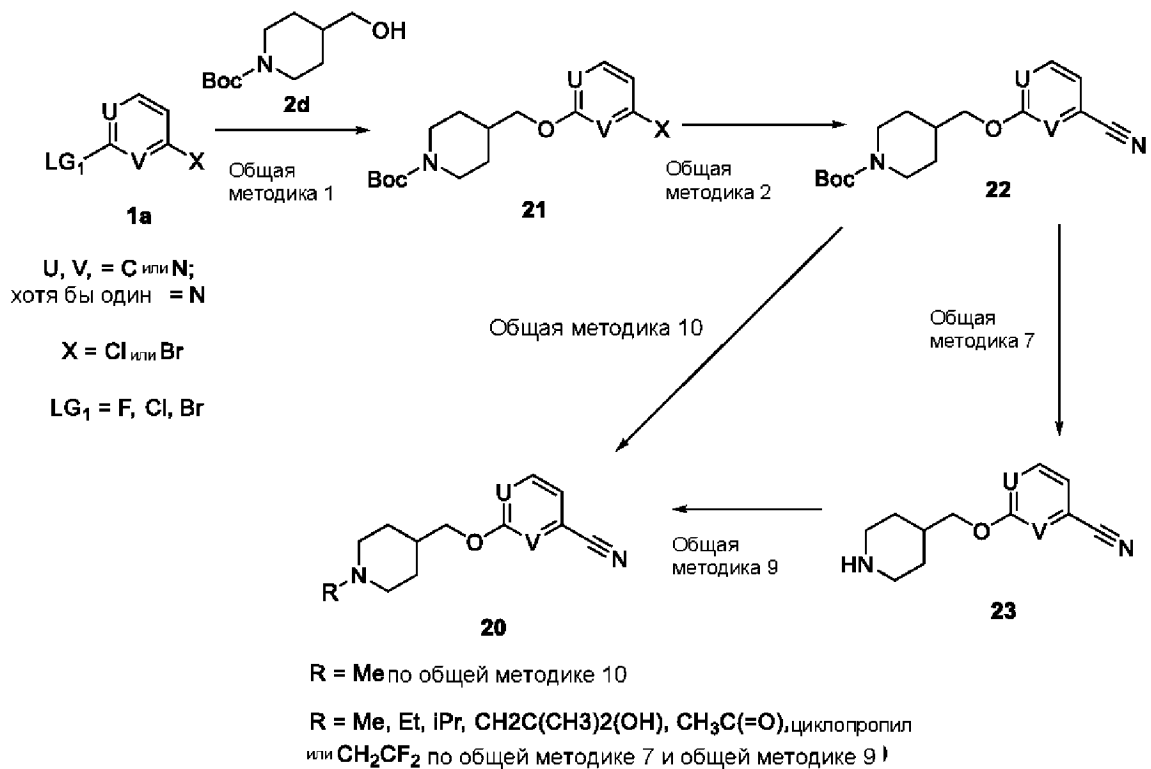
В некоторых типичных соединениях например, в которых RgA, RgE или RgF содержит третичную аминогруппу, эту третичную аминогруппу можно образовать до (общая схема 6) или во время (общая схема 7) проведения общих путей.

Амин, такой как соединение 2c, который приобретают или синтезируют, можно ввести в реакцию по пути и общим методикам, приведенным на общей схеме 6.



#### Общая схема 6

Альтернативно, первичный или вторичный амин можно защитить стандартными защитными группами, например, трет-бутоксикарбаматом, как показано для карбамата 2d (общая схема 7) и использовать до стадии восстановления нитрила (общая методика 3).

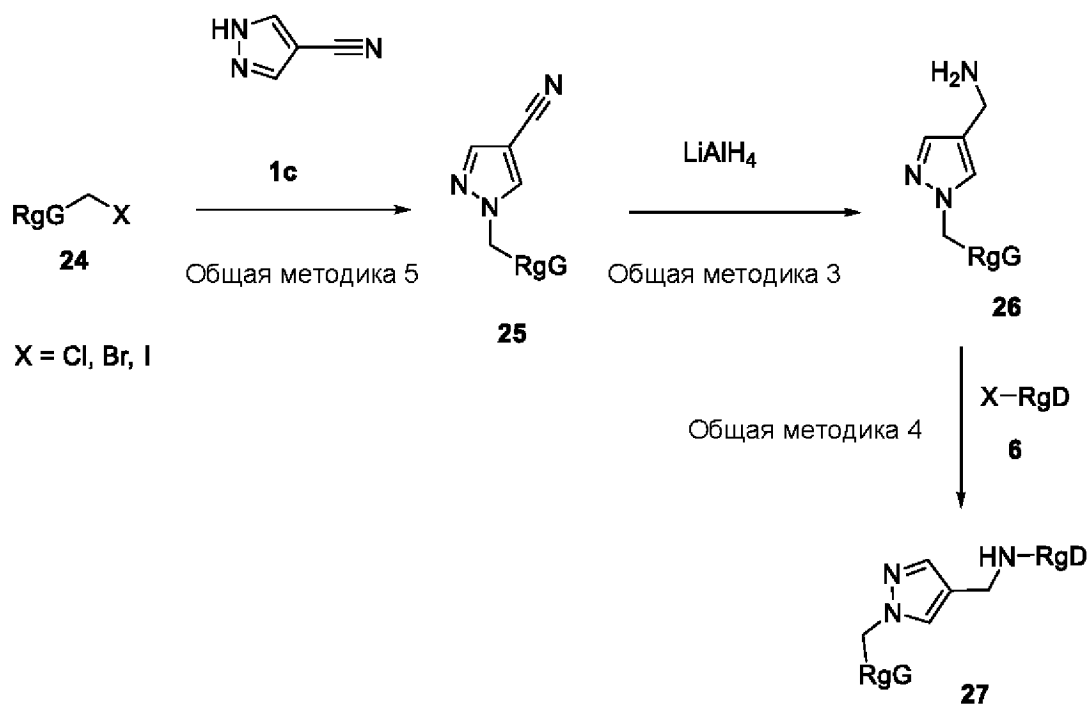


#### Общая схема 7

Соединение 2d можно подвергнуть алкилированию (общая методика 1) и цианированию (общая методика 2) и получить соединение 22. Затем из амина можно удалить защитную группу и алкилировать, последовательно путем удаления защитной группы кислотой (общая методика 7, например, HCl или TFA) с последующим восстановительным алкилированием (общая методика 9), или с помощью совместно проводимой в одном реакторе реакции Эшвайлера-Кларка (общая методика 10).

На общих схемах 8-10 приведен путь синтеза некоторых типичных соединений например, с 5-членным центральным кольцом, определенных выше, и RgD, RgG и RgH означают разные заместители, необходимые для примеров.

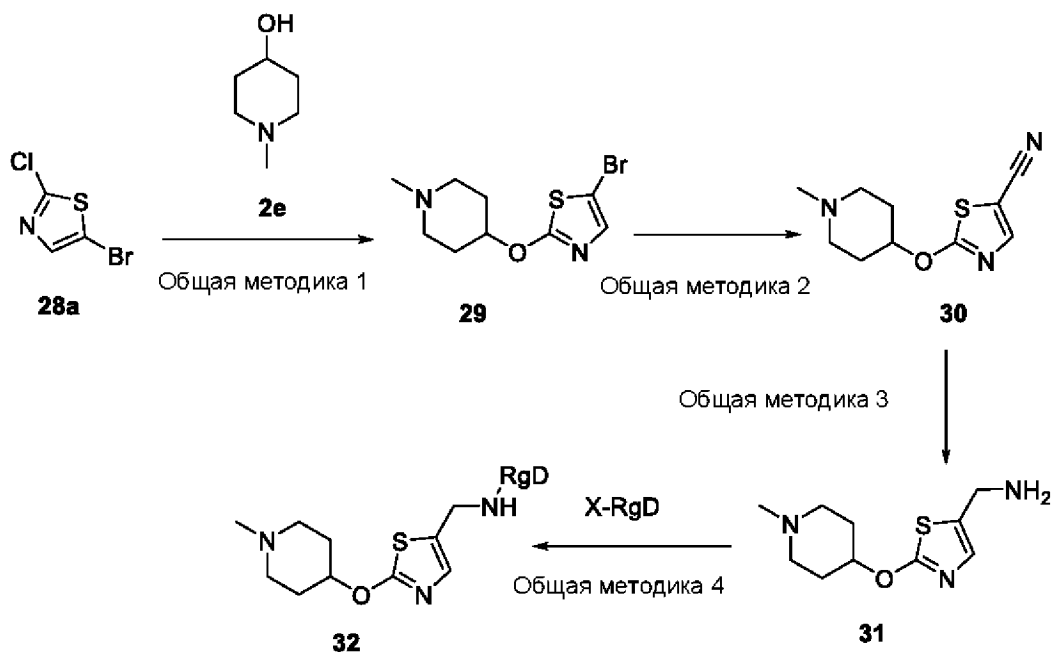
Соединения с N-замещенным 5-членным центральным кольцом можно синтезировать по общему пути, приведенному на общей схеме 8.



## Общая схема 8

Алкилгалогенид **24** вводят в реакцию с гетероциклом **1c** при общих условиях алкилирования для такого превращения с использованием оснований, таких как  $K_2CO_3$  или  $Cs_2CO_3$ , в растворителях, таких как MeCN, 1,4-диоксан, DMF или NMP, при необходимости при повышенной температуре или при нагревании микроволновым излучением (общая методика 5). Нитрил **25** восстанавливают в амин **26** по общей методике 3, например, с помощью  $LiAlH_4$  и затем его вводят в реакцию при условиях реакции Бухвальда с арилбромидом или -хлоридом **6** (общая методика 4). В зависимости от вида RgD стадия удаления защитной группы (подробно описана выше) может потребоваться для получения типичных соединений. В некоторых типичных соединениях например, в которых RgG содержит третичную аминогруппу, эту третичную аминогруппу можно образовать до или использовать во время проведения общих путей, как описано ранее, например, на общих схемах 6 и 7.

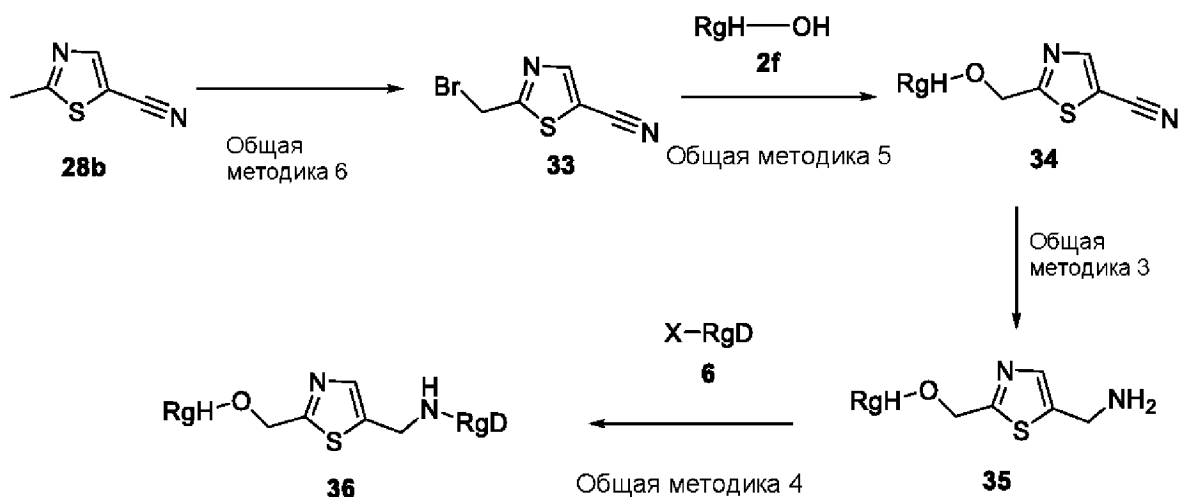
На общей схеме 9 гетероарилгалогенид **28a** вводят в реакцию при условиях  $S_NAr$  (общая методика 1), например, со спиртом (пример на общей схеме 9 с использованием соединения **2e**) с использованием подходящего основания, такого как карбонат цезия, трет-бутоксид калия или трет-бутоксид натрия, в растворителях, таких как MeCN, 1,4-диоксан, DMF или NMP, при необходимости при повышенных температурах 50-100°C и получить **29**. Синтез завершают путем цианирования (общая методика 2), восстановления (гидрирование, общая методика 3) и сочетания по Бухвальду (общая методика 4), как описано ранее, например, на общих схемах 1 и 3).



## Общая схема 9

На общей схеме 10 приведен путь синтеза некоторых типичных соединений например, с 5-членным центральным кольцом, определенных выше.

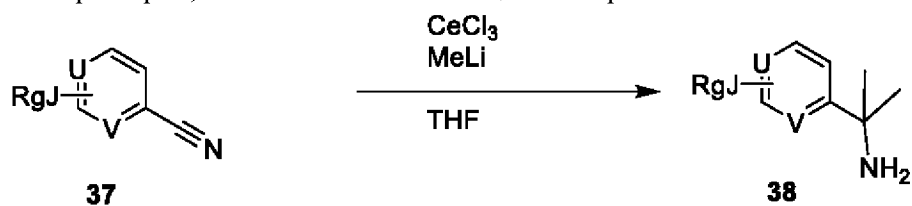
Гетероарил 28b можно бромировать с использованием условий, хорошо известных в данной области техники, таких как, например, реакция с N-бромсукцинимидом (NBS) с использованием подходящего растворителя, такого как  $\text{CCl}_4$  (общая методика 6), и получить бромид 33. Затем можно провести алкилирование (общая методика 5, например,  $\text{KO}^t\text{Bu}$  или  $\text{NaN}$  в DMF, или  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  или  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в NMP при необходимости с нагреванием) и получить соединение 34, затем восстановление (гидрирование, общая методика 3) и сочетание по Бухвальду (общая методика 4), как описано ранее, например, на общих схемах 1 и 3).



## Общая схема 10

Гем-диметильные, циклопропильные и циклобутильные группы можно получить из подходящего нитрила с использованием литературных методик, как показано на общих схемах 11-14. RgB, RgJ, RgK, RgL и RgM означают разные заместители, необходимые для

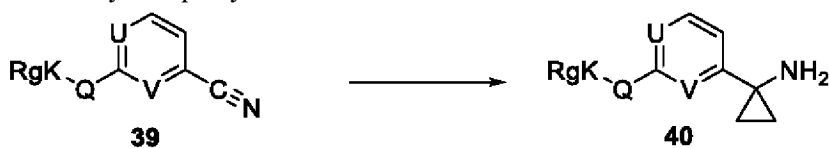
соединений примеров, описанных в настоящем изобретении.



Общая схема 11

Например, нитрил 37 можно ввести в реакцию с метиллитием при  $-78^\circ\text{C}$  в присутствии хлорида церия(III) в растворителе, таком как THF или 1,4-диоксан и получить гем-диметиламин 38 (общая схема 11).

В литературе описаны разные условия для получения циклопропиламинов из ароматических нитрилов в присутствии алкоксидов титана. Например, ароматический нитрил 39 можно ввести в реакцию при  $-70^\circ\text{C}$  с изопропоксидом титана и этилмагнийбромидом, затем добавить кислоту Льюиса, такую как эфират трифторида бора (J. Org. Chem. 2003, 68, 18, 7133-7136) и получить циклопропиламин 40 (общая схема 12). Альтернативно, циклопропиламин 40 можно получить путем добавления диэтилцинка в присутствии  $\text{MeTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ ,  $\text{LiO}^i\text{Pr}$ ,  $\text{LiI}$  в THF, rt (Org. Lett. 2003, 5, 5, 753-755) к ароматическому нитрилу 39.

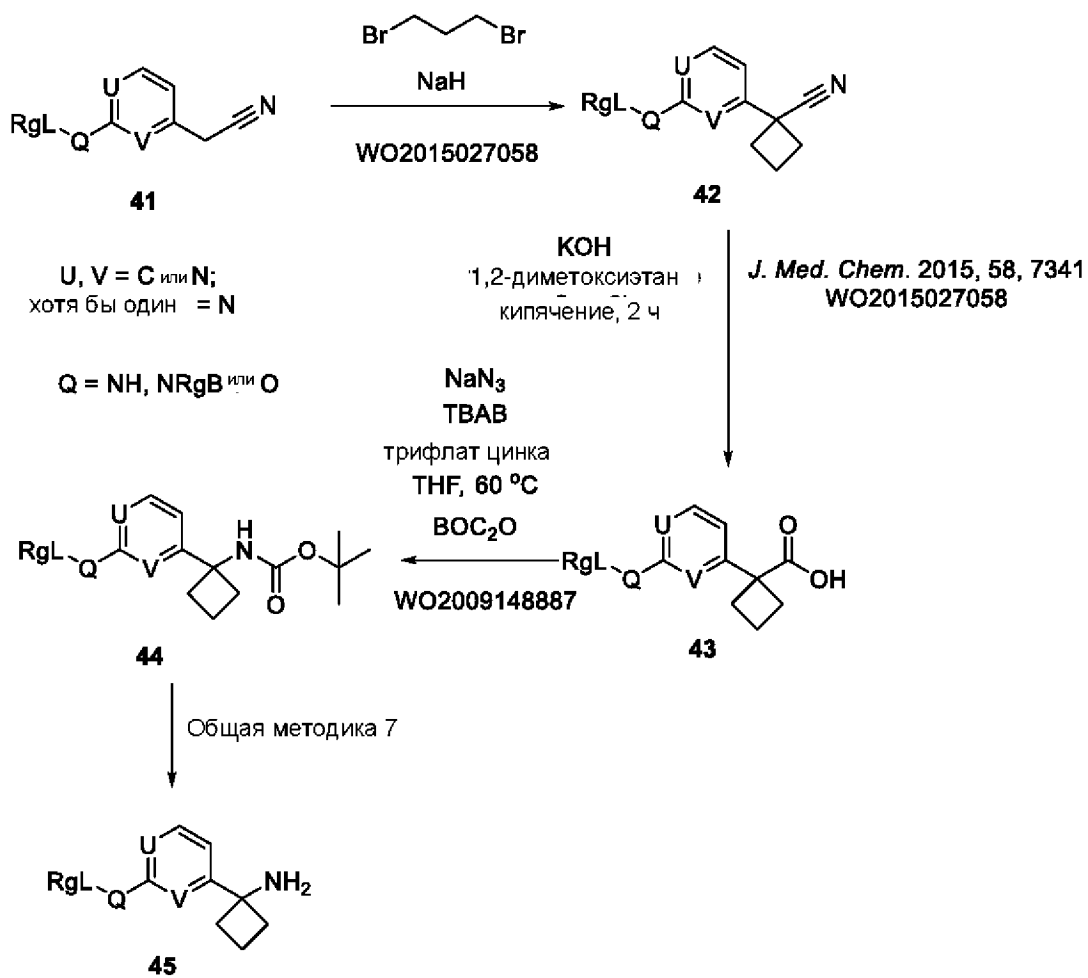


U, V = C или N;  
хотя бы один = N

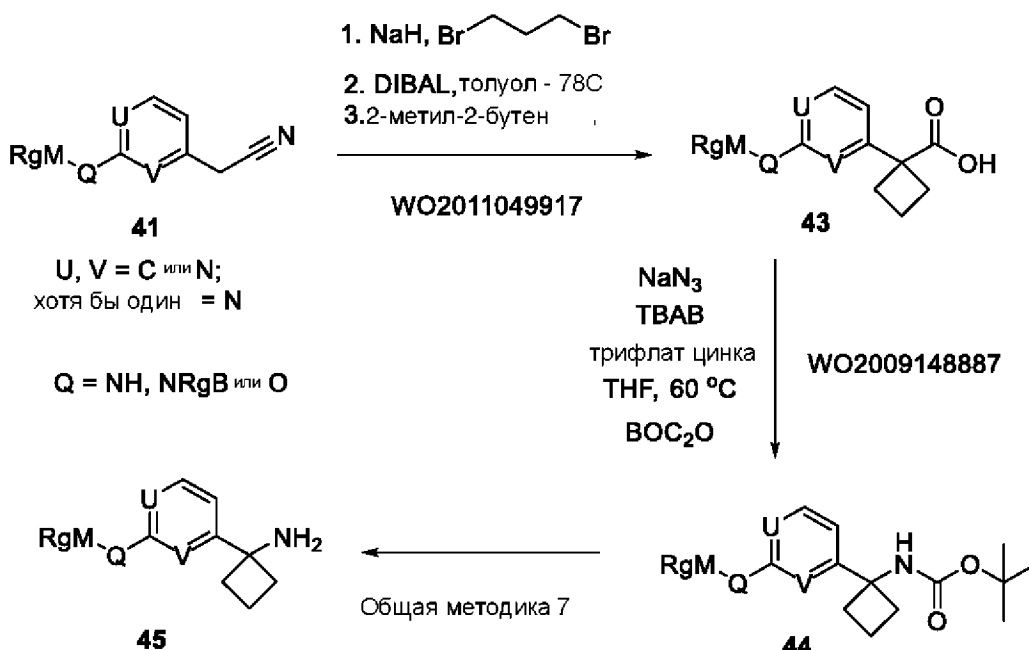
Общая схема 12

Циклобутильную группу также можно синтезировать по методикам, описанным в литературе и приведенных на общих схемах 13-14.





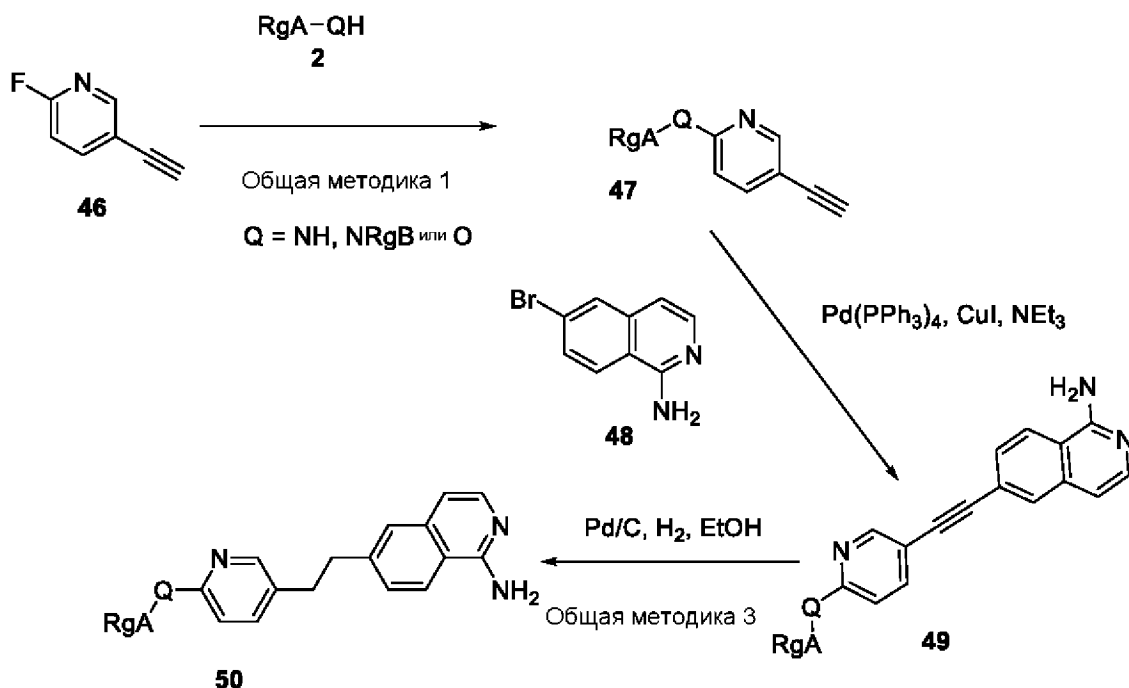
Общая схема 13



Общая схема 14

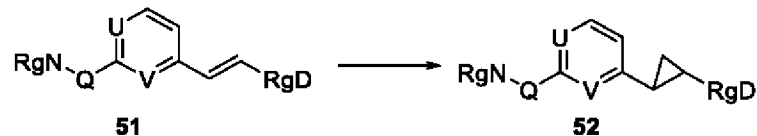
На общей схеме 15 представлен синтез соединений примеров, описанных в настоящем изобретении, например, через алкин с получением соединений с мостиком -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Например, фторпиридин 46 можно ввести в реакцию с использованием

стандартных условий  $S_NAr$  (например, с основанием  $Cs_2CO_3$ , общая методика 1). Затем алкин 47 можно ввести в реакцию с гетероарилбромидом 48 с помощью катализируемого палладием сочетания по Соногашира. Алкин 49 можно восстановить гидрированием (общая методика 3). RgA означает разные заместители, необходимые для примеров.



Общая схема 15

Циклопропанирование по Симмонсу-Смиту можно использовать с применением алкена 51, как показано на общей схеме 16, для получения циклопропильного кольца 52. RgB, RgD и RgN означают разные заместители, необходимые для соединений примеров.

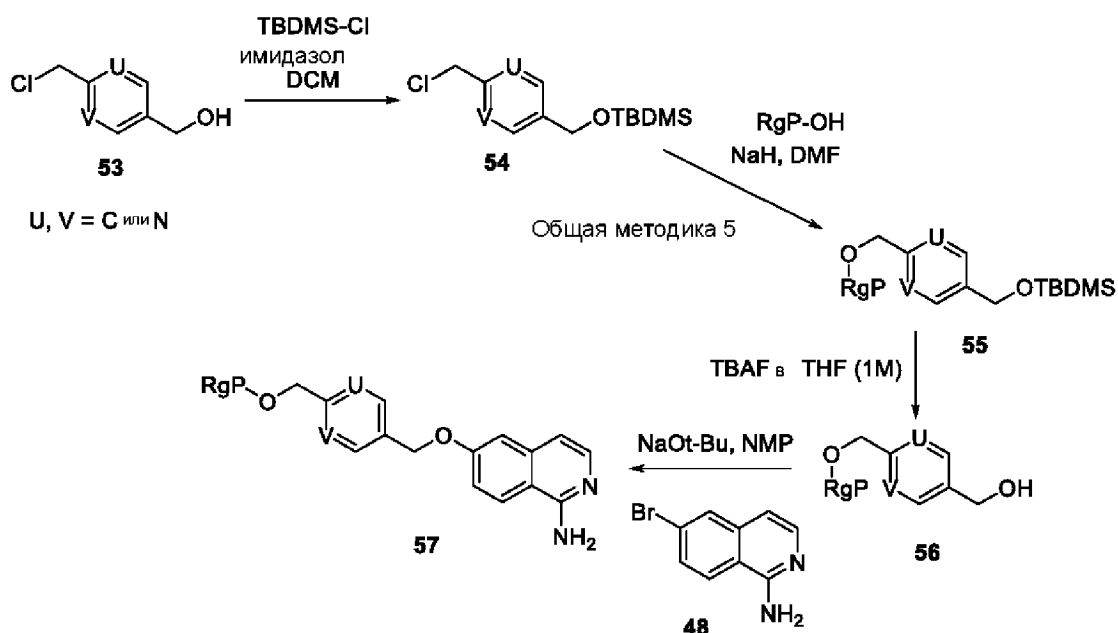


U, V = C или N;  
хотя бы один = N

Q = NH, NRgB или O

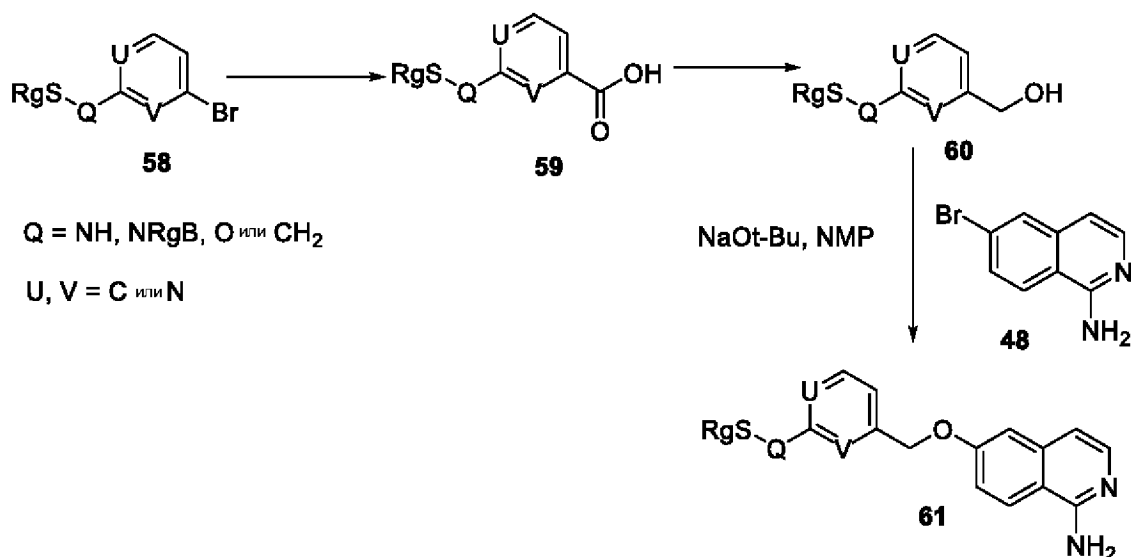
Общая схема 16

Указанные выше общие методики, например, приведенные ниже на общей схеме 17, обеспечивают синтез соединений примеров, которые содержат, например, простой эфирный мостик  $-CH_2O-$ . Эти соединения примеров можно получить через спирт, например, путем использования в синтезе защищенного спирта. Для конечной стадии превращения бензилового спирта 56 в 57 обычно необходима реакция с сильным основанием, таким как  $NaOtBu$  в  $NMP$ , при повышенной температуре или в микроволновом реакторе. RgP означает разные заместители, необходимые для соединений примеров.



## Общая схема 17

Альтернативно, спирт 60 можно синтезировать из арилбромида 58 путем карбонилирования и восстановления, как показано на общей схеме 18. Для конечной стадии превращения спирта 60 в простой эфир 61 обычно необходима реакция с сильным основанием, таким как NaOtBu в NMP при повышенной температуре или в микроволновом реакторе. RgS означает разные заместители, необходимые для соединений примеров.

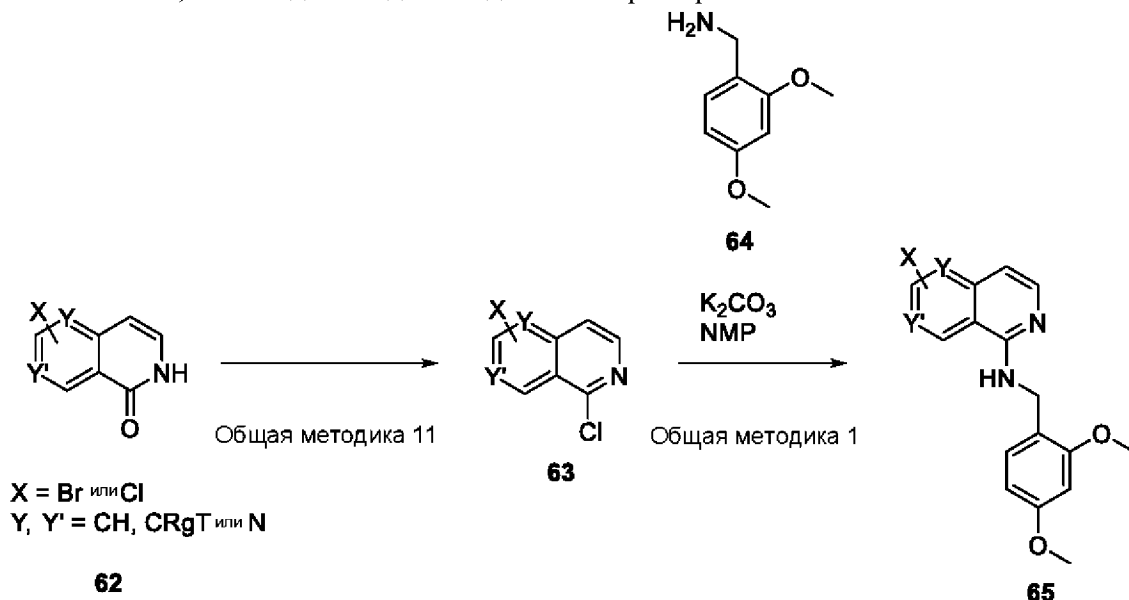


## Общая схема 18

Для типичных соединений, описанных в настоящем изобретении, содержащих первичную или вторичную аминогруппу, может потребоваться введение защитной группы. Можно использовать альтернативные защитные группы с разными стратегиями удаления защитной группы, такими как независимое удаление защитной группы.

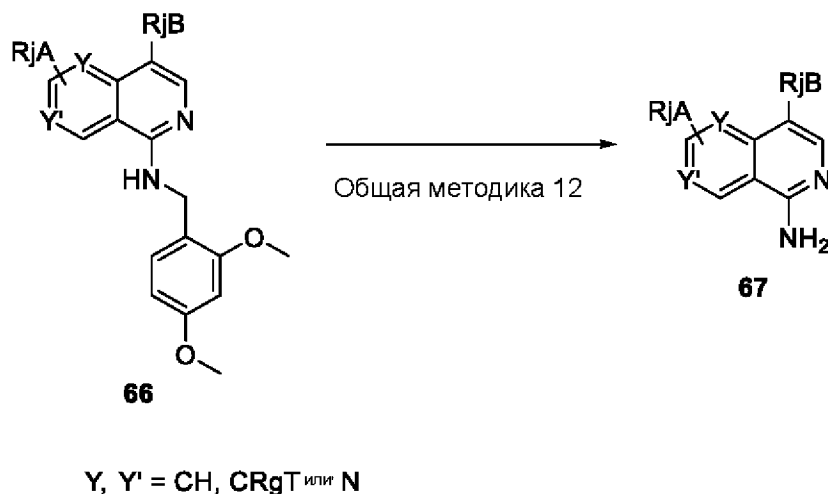
Например, соединения, определенные в настоящем изобретении, содержащие 6,6-

кольцевую систему, как показано на общей схеме 19, амин с защитной группой можно получить по реакции хлорида 63 с 2,4-диметоксибензиламином по общей методике 1, например, в щелочной среде, такой как карбонат калия или пиридин в растворителе, таком как NMP, термически или при нагревании микроволновым излучением. RgT означает разные заместители, необходимые для соединений примеров.



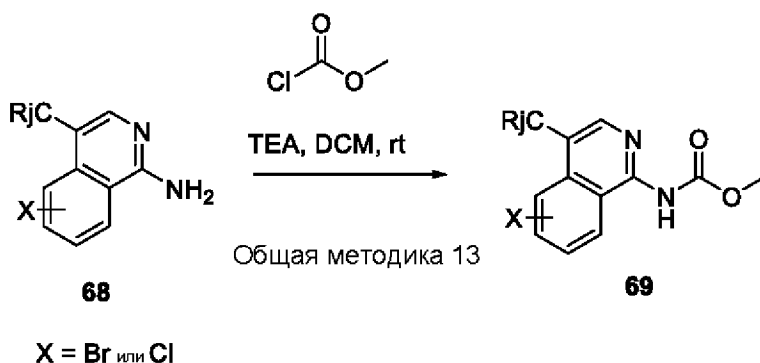
Общая схема 19

Обычно в конце синтетической последовательности 2,4-диметоксибензильную защитную группу удаляют с использованием неразбавленного TFA при 50°C (общая схема 20). RjA, RjB и RjC означают разные заместители, необходимые для примеров.



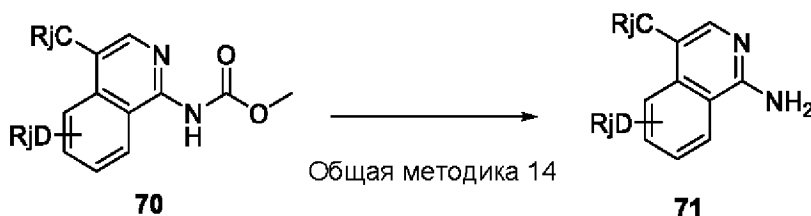
Общая схема 20

Альтернативно, если доступны исходные вещества с уже установленной аминогруппой, можно использовать карбаматную защитную группу. Например, как показано на общей схеме 21, амин вводили в реакцию с метилхлорформиатом в щелочной среде с органическими основаниями, такими как TEA или DIPEA в растворителе, таком как DCM и получали метилкарбамат 69. RgC означает разные заместители, необходимые для примеров.



Общая схема 21

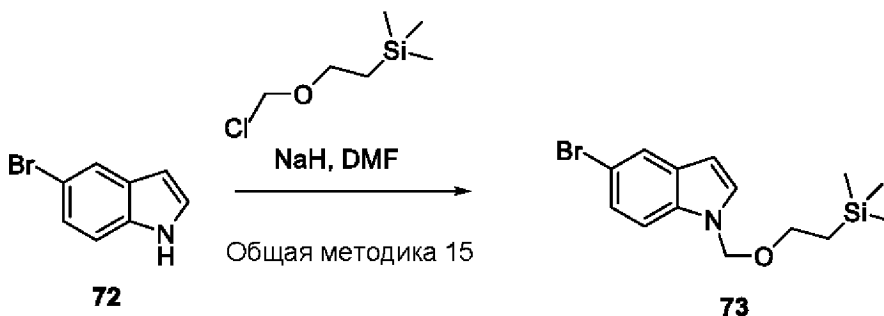
Обычно в конце синтетической последовательности метилкарбаматную защитную группу удаляют в щелочной среде, такой как KOH или LiOH в растворителях, таких как 1,4-диоксан, MeCN, THF и необязательно 10% воды, при повышенной температуре, обычно 50°C (общая схема 22). R<sub>J</sub>C и R<sub>J</sub>D означают разные заместители, необходимые для примеров.



Общая схема 22

Другой защитной группой, которую можно использовать, когда соединения примеров, описанные в настоящем изобретении, содержат 6,6-кольцевую систему, является вос. Также, в особенности, когда, например, соединения примеров, описанные в настоящем изобретении содержат 5,6-кольцевую систему, обычно можно использовать SEM, вос и сульфонильные защитные группы. Затем защитные группы можно удалить с использованием стандартных литературных методик, например, описанных T. W. Greene и P. G. M. Wuts в "Protective groups in organic chemistry" John Wiley и Sons, 4<sup>th</sup> Edition, 2006.

Пример введения защитной группы SEM приведен на общей схеме 23, где индол 72 обрабатывают основанием, таким как NaNH, в растворителе, таком как DMF, затем добавляют 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (общая методика 15).

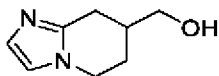


Общая схема 23

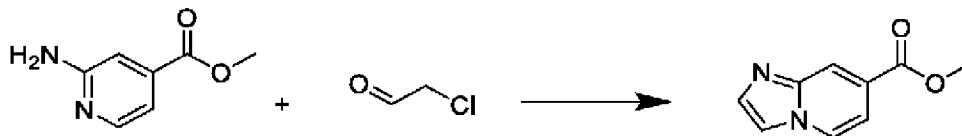
## Синтез промежуточных продуктов

## Промежуточный продукт 1

(5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанол



## Метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат

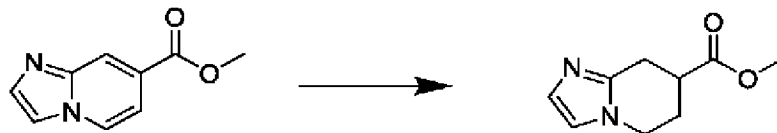


При перемешивании к суспензии метил-2-аминоизоникотината (11,0 г, 0,72 моля) и  $\text{NaHCO}_3$  (12 г, 0,14 моля) в EtOH (30 мл) добавляли 2-хлорацетальдегид (50% в воде) (14 мл, 0,11 моля) и полученную суспензию нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Полученное твердое вещество подвергали распределению между водой (50 мл) и DCM (50 мл), пропускали через устройство для разделения фаз и концентрировали и получали продукт (13 г, 93% выход) в виде оранжевого твердого вещества.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=177,3$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,90 (3H, s), 7,35 (1H, dd,  $J=7,1, 1,7$  Гц), 7,82 (1H, d,  $J=1,1$  Гц), 8,17 (2H, m), 8,67 (1H, dd,  $J=7,1, 0,9$  Гц)

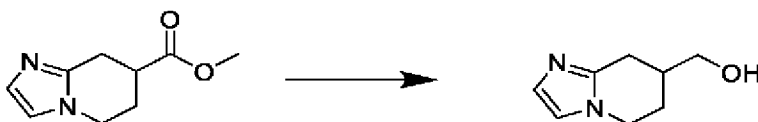
## Метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат



Гидрирование метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилата (7,3 г, 41 ммоль) завершали по общей методике 3e в присутствии 12M HCl aq. (3,5 мл, 41 ммоль) в EtOH (90 мл), при давлении 5 бар  $\text{H}_2$  при  $80^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Неочищенную реакционную смесь переносили в насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл), который экстрагировали с помощью DCM ( $2 \times 100$  мл). Органические вещества собирали и концентрировали и получали продукт (7,0 г, 71% выход) в виде коричневого масла

$$\text{M}+\text{H}^+=181,2$$

(5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанол

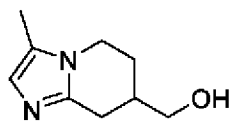


Восстановление метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилата (5,25 г, 29,1 ммоль) проводили по общей методике 3b в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит® и фильтрат концентрировали и получали продукт (3,8 г, 83% выход) в виде коричневого масла.

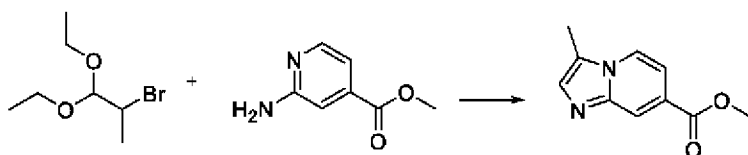
$[M+H]^+=153,1$

Промежуточный продукт 2

(3-Метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанол



Метил-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат

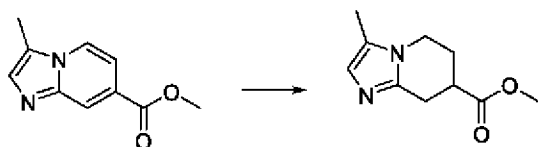


Смесь 2-бром-1,1-диэтоксипропана (2081 мг, 9,86 ммоль) и 2М НСl (4,9 мл, 9,86 ммоль) нагревали при 90°C и перемешивали в течение 60 мин. Раствор реакционной смеси охлаждали до rt и нейтрализовывали с помощью Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (828 мг, 9,86 ммоль). Последовательно добавляли метил-2-аминопиридин-4-карбоксилат (1000 мг, 6,57 ммоль) и MeOH (7 мл) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 18 ч. Раствор концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 30-100% EtOAc в петролейном эфире, затем 0-20% MeOH в EtOAc) и получали продукт (463 мг, 37% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$[M+H]^+=191,0$

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ 2,51-2,53 (3H, m), 3,90 (3H, s), 7,35 (1H, dd, J=7,2, 1,7 Гц), 7,62 (1H, d, J=1,0 Гц), 8,13 (1H, dd, J=1,7, 1,0 Гц), 8,37 (1H, dd, J=7,2, 1,0 Гц)

Метил-3-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат

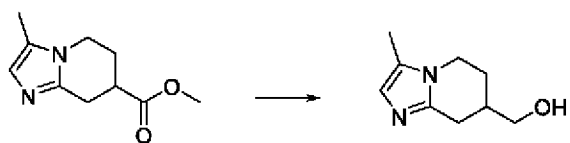


Метил-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (463 мг, 2,43 ммоль) вводили в реакцию по общей методике 3е. Растворитель удаляли и получали продукт (441 мг, 93% выход) в виде бесцветного масла.

$[M+H]^+=195,1$

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 2,04-2,13 (1H, m), 2,14 (3H, d, J=1,1 Гц), 2,31-2,45 (1H, m), 2,81-2,91 (1H, m), 2,99 (1H, dd, J=16,5, 10,2 Гц), 3,19 (1H, ddd, J=16,4, 5,4, 1,5 Гц), 3,64-3,72 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,87-4,00 (1H, m), 6,69 (1H, d, J=1,1 Гц)

(3-Метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанол



Восстановление сложного эфира метил-3-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-

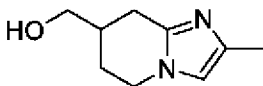
а]пиридин-7-карбоксилата (441 мг, 2,27 ммоль) проводили по общей методике 3b в течение 70 мин. Продукт выделяли (227 мг, 60% выход) в виде белого твердого вещества и использовали без дополнительной очистки.

$$[M+H]^+=167,0$$

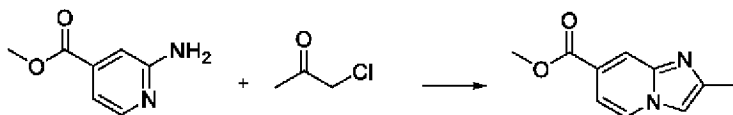
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  1,65-1,79 (1H, m), 2,00-2,29 (6H, m), 2,50 (1H, dd,  $J=16,5, 10,7$  Гц), 3,01 (1H, ddd,  $J=16,4, 5,1, 1,6$  Гц), 3,59-3,74 (3H, m), 3,84-3,96 (1H, m), 6,66 (1H, s)

Промежуточный продукт 3

(2-Метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанол



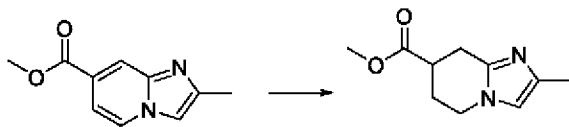
Метил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат



Метил-2-аминопиридин-4-карбоксилат (2,0 г, 13,14 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл) и добавляли 1-хлорпропан-2-он (3,6 г, 39,43 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,80 г, 32,86 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 48 ч при  $80^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь охлаждали до гт, концентрировали и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 20-100% EtOAc в петролейном эфире, затем 0-20% MeOH в EtOAc) и получали продукт (755 мг, 30% выход) в виде коричневого твердого вещества.

$$[M+H]^+=191,0$$

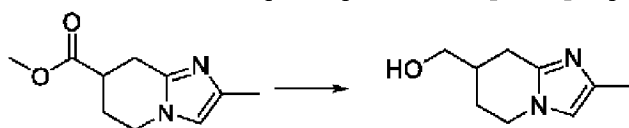
Метил-2-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат



Метил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (443 мг, 2,33 ммоль) наполовину гидрировали по общей методике 3e в течение 45 мин при  $70^\circ\text{C}$  с использованием 10% Pd/C CatCart. Растворитель удаляли в вакууме и получали продукт (376 мг, 83% выход) в виде бледно-желтого масла.

$$[M+H]^+=195,1$$

(2-Метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанол



Сложный эфир, метил-2-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-



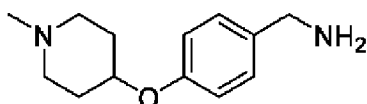
карбоксилат (376 мг, 1,94 ммоль) восстанавливали по общей методике 3b в течение 90 мин. Продукт выделяли (318 мг, 99% выход) в виде бесцветного масла.

$$[M+H]^+=167,0$$

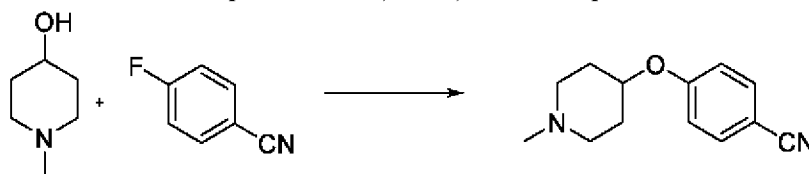
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  1,65-1,76 (1H, m), 2,05-2,16 (2H, m), 2,17 (3H, d,  $J=1,0$  Гц), 2,42-2,52 (1H, m), 2,98 (1H, ddd,  $J=16,6, 5,0, 1,5$  Гц), 3,58-3,71 (3H, m), 3,77-3,87 (1H, m), 3,99 (1H, ddd,  $J=12,4, 5,6, 2,9$  Гц), 6,48 (1H, t,  $J=1,1$  Гц)

Промежуточный продукт 4

(4-((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)метанамин



4-((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)бензонитрил



По общей методике 1a, 1-метилпиперидин-4-ол (0,95 г, 8,25 ммоль) вводили в реакцию с 4-фторбензонитрилом (1,00 г, 8,26 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% MeOH в DCM) и получали продукт (1,60 г, 87% выход) в виде белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=217,1$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,58-1,69 (2H, m), 1,89-1,96 (2H, m), 2,14-2,21 (5H, m), 2,56-2,65 (2H, m), 4,51 (1H, tt,  $J=8,6, 4,1$  Гц), 7,09-7,15 (2H, m), 7,70-7,76 (2H, m).

(4-((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)метанамин



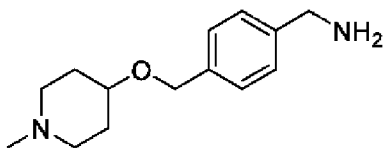
Восстановление нитрила, 4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)бензонитрила (1,59 г, 7,35 ммоль) проводили по общей методике 3e с использованием 10% Pd/C (160 мг, 1,50 ммоль) и серной кислоты (1,6 мл, 30,02 ммоль) в EtOH (25 мл) при давлении 3 бар  $\text{H}_2$  при КТ в течение 64 ч. Неочищенный продукт подщелачивали до pH 10 насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (aq) при охлаждении на бане лед/вода, затем с помощью NaOH (2 M) до pH 14. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл), DCM (2×40 мл) и THF (40 мл). Объединенные органические слои сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали и получали продукт (820 мг, 43% выход) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

$$[M+H]^+=221,1$$

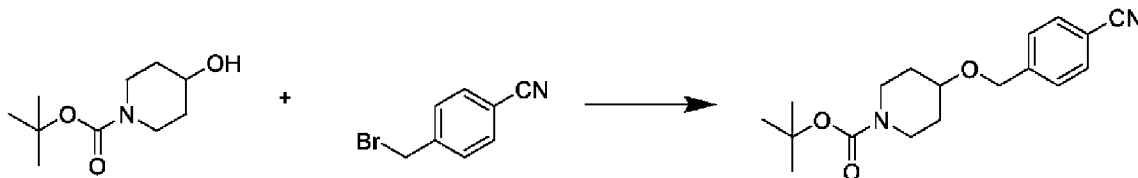
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,55-1,64 (2H, m), 1,71 (2H, br. s), 1,85-1,93 (2H, m), 2,10-2,20 (5H, m), 2,55-2,64 (2H, m), 3,62 (2H, s), 4,30 (1H, tt,  $J=8,2, 4,0$  Гц), 6,84-6,88 (2H, m), 7,18-7,23 (2H, m)

Промежуточный продукт 5

(4-(((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)метил)фенил)метанамина



Трет-бутил-4-((4-цианобензил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

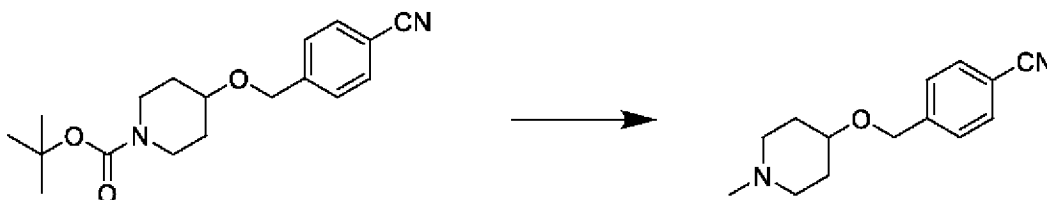


По общей методике 5а, трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,76 г, 8,67 ммоль) вводили в реакцию с 4-(бромметил)бензонитрилом (1,7 г, 8,67 ммоль) в присутствии NaH (60 мас.% в минеральном масле) (0,35 г, 8,75 ммоль) в течение 18 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc в изогексане) и получали продукт (1,65 г, 57% выход) в виде бесцветного смолообразного вещества, которое затвердевало при выдерживании.

$[M+H]^+ = 261,1$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,40 (9H, s), 1,40-1,46 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 3,55-3,67 (3H, m), 4,62 (2H, s), 7,52-7,55 (2H, m), 7,80-7,83 (2H, m).

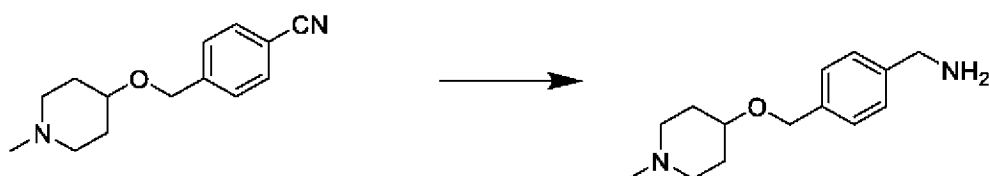
4-(((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензонитрил



По общей методике 10, трет-бутил-4-((4-цианобензил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (1,60 г, 5,06 ммоль) в муравьиной кислоте (2,0 мл, 52,1 ммоль) вводили в реакцию с формальдегидом (37% в воде) (0,80 мл, 11,0 ммоль) при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7 М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (980 мг, 82% выход) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,47-1,56 (2H, m), 1,82-1,89 (2H, m), 1,97-2,05 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,55-2,63 (2H, m), 3,38 (1H, tt, J=8,6, 4,1 Гц), 4,59 (2H, s), 7,51-7,54 (2H, m), 7,80-7,83 (2H, m).

(4-(((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)метил)фенил)метанамина



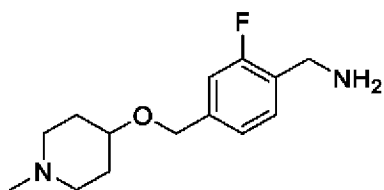
Нитрил 4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензонитрил (380 мг, 1,65 ммоль) восстанавливали по общей методике 3b в течение 18 ч. Продукт (380 мг, 93% выход) выделяли в виде бесцветного твердого вещества и использовали без дополнительной очистки.

$$[M+H]^+=235,4$$

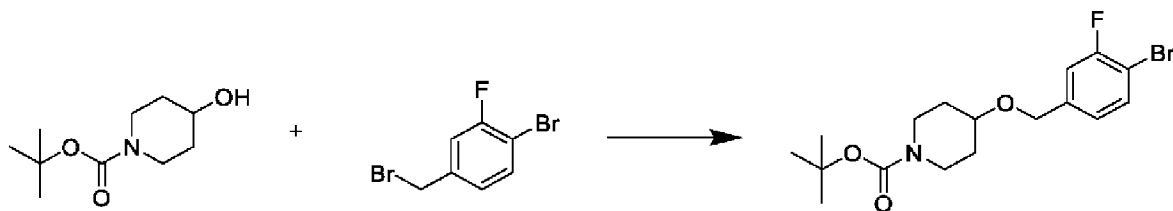
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,43-1,54 (2H, m), 1,74-1,87 (2H, m), 1,94-2,01 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,55-2,62 (2H, m), 3,38-3,43 (1H, m), 3,69 (2H, d, J=4,1 Гц), 4,45 (2H, s), 7,22-7,25 (2H, m), 7,27-7,30 (2H, m). NH<sub>2</sub> не наблюдали.

Промежуточный продукт 6

(2-Фтор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)фенил)метанамин



Трет-бутил-4-((4-бром-3-фторбензил)окси)пиперидин-1-карбоксилат



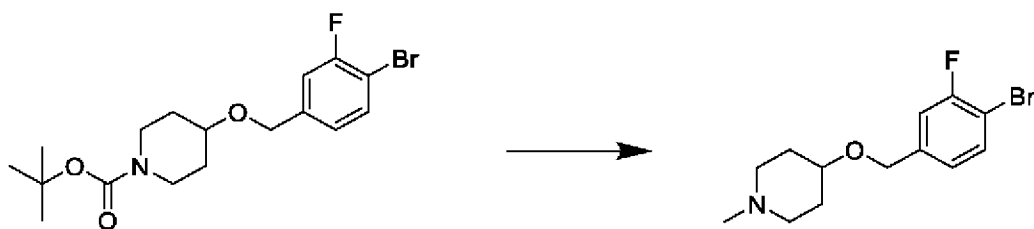
По общей методике 5a, трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,76 г, 8,67 ммоль) вводили в реакцию с 1-бром-4-(бромметил)-2-фторбензолом (1,7 г, 8,67 ммоль) при КТ в течение 2 ч. Добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (aq) (100 мл), затем реакционную смесь экстрагировали с помощью ТВМЕ (2×100 мл). Органические фазы объединяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc в изогексане) и получали продукт (1,1 г, 56% выход) в виде густого бесцветного масла.

$$[M-\text{вос}+H]^+=332,3/334,3$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,40 (9H, s), 1,41-1,44 (2H, m), 1,76-1,87 (2H, m), 2,98-3,11 (2H, m), 3,52-3,59 (1H, m), 3,59-3,68 (2H, m), 4,52 (2H, s), 7,15 (1H, d, J=8,2, 1,9 Гц), 7,33 (1H, d, J=9,8, 1,9 Гц), 7,68 (1H, t, J=7,8 Гц).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, DMSO)  $\delta$  -108,62.

4-((4-Бром-3-фторбензил)окси)-1-метилпиперидин



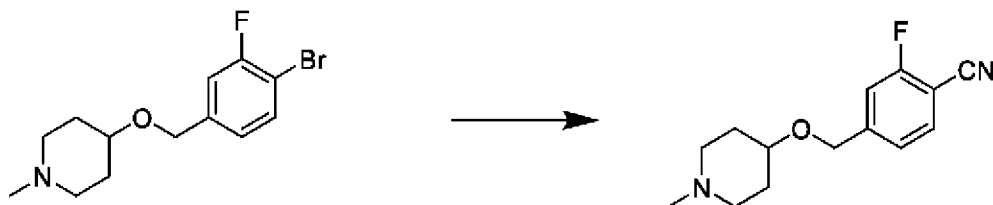
По общей методике 10 трет-бутил-4-((4-бром-3-фторбензил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (1,10 г, 2,83 ммоль) вводили в реакцию при 90°C в течение 3 ч. Продукт выделяли в виде бесцветного смолообразного вещества после элюирования через SCX (696 мг, 79% выход).

$$[M+H]^+ = 302,2/304,2$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,45-1,55 (2H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,55-2,62 (2H, m), 3,34-3,41 (1H, m), 4,49 (2H, s), 7,14 (1H, d,  $J=8,2$ , 1,9 Гц), 7,31 (1H, d,  $J=9,8$ , 1,9 Гц), 7,67 (1H, t,  $J=7,8$  Гц).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, DMSO)  $\delta$  -108,68.

2-Фтор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензонитрил

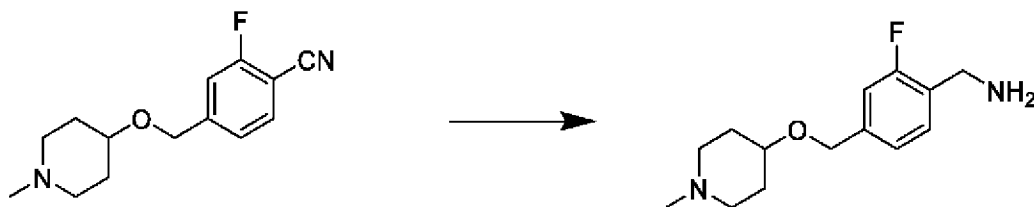


По общей методике 2, 4-((4-бром-3-фторбензил)окси)-1-метилпиперидин (350 мг, 1,16 ммоль) вводили в реакцию в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7M  $\text{NH}_3$  в MeOH) в DCM) и получали продукт (230 мг, 79% выход) в виде бесцветного масла.

$$[M+H]^+ = 249,4$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,47-1,57 (2H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 1,96-2,07 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,56-2,64 (2H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 4,61 (2H, s), 7,37 (1H, dd,  $J=8,0$ , 1,4 Гц), 7,45 (1H, dd,  $J=10,5$ , 1,3 Гц), 7,88-7,93 (1H, m).

(2-Фтор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)фенил)метанамин



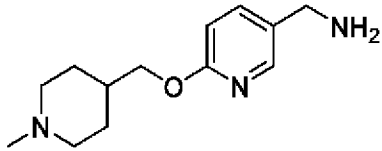
Нитрил, 2-фтор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензонитрил (220 мг, 0,89 ммоль) восстанавливали по общей методике 3b, при КТ в течение 3 ч. Продукт выделяли (206 мг, 88% выход) в виде бесцветного твердого вещества и использовали без дополнительной очистки.

$$[M+H]^+ = 253,4$$

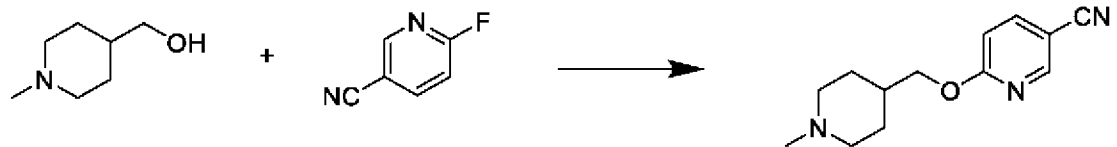
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,44 -1,55 (2H, m), 1,78 (2H, s), 1,78-1,88 (2H, m), 1,93-2,03 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,54-2,62 (2H, m), 3,33 -3,39 (1H, m), 3,72 (2H, s), 4,47 (2H, s), 7,05 (1H, dd, J=11,1, 1,6 Гц), 7,09-7,14 (1H, m), 7,44 (1H, t, J=7,9 Гц).

Промежуточный продукт 7

(6-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанамин



6-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)никотинитрил

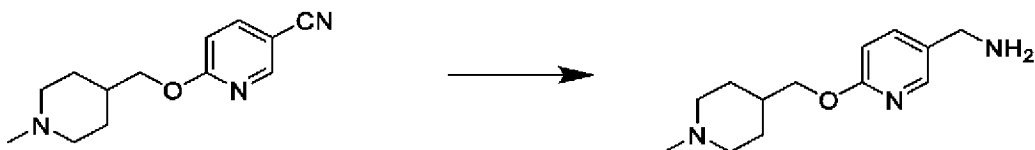


По общей методике 1а, (1-метилпиперидин-4-ил)метанол (300 мг, 2,32 ммоль) вводили в реакцию с 6-фторникотинитрилом (284 мг, 2,32 ммоль) в течение 20 ч. Неочищенную реакционную смесь прямо пропускали через SCX и промывали с помощью MeOH. Искомый продукт элюировали с помощью 7М NH<sub>3</sub> в MeOH. Полученную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (250 мг, 42% выход) в виде желтого твердого вещества.

$[\text{M}+\text{H}]^+=232,3$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,18-1,36 (2H, m), 1,63-1,73 (3H, m), 1,79-1,91 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,72-2,82 (2H, m), 4,19 (2H, d, J=6,2 Гц), 7,00 (1H, dd, J=8,7, 0,8 Гц), 8,14 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 8,68 (1H, dd, J=2,4, 0,8 Гц).

(6-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанамин



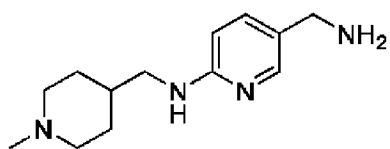
Восстановление нитрил-6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)никотинитрила (100 мг, 0,43 ммоль) проводили по общей методике 3а с использованием картриджа с Ni Ренея в течение 2 ч. Продукт выделяли (78 мг, 74% выход) в виде белого твердого вещества.

$[\text{M}+\text{H}]^+=236,4$

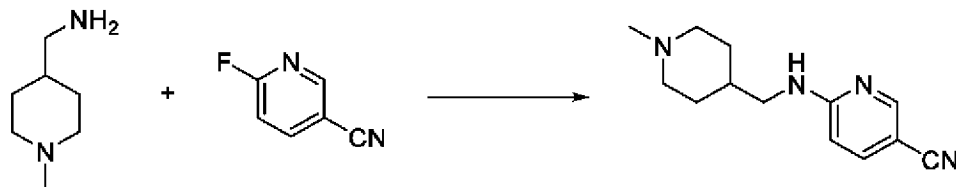
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,16-1,34 (2H, m), 1,61-1,74 (3H, m), 1,78-1,87 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,70-2,81 (2H, m), 3,64 (2H, s), 4,07 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,74 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,66 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 8,03 (1H, d, J=2,4 Гц) (NH<sub>2</sub> не наблюдали).

Промежуточный продукт 8

5-(Аминометил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиридин-2-амин



6-(((1-Метилпиперидин-4-ил)метил)амино)никотинонитрил

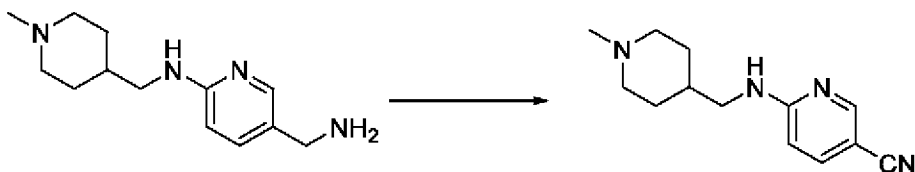


По общей методике 1d с использованием DIPEA (0,30 мл, 1,7 ммоль) в качестве основания 6-фторникотинонитрил (100 мг, 0,82 ммоль) вводили в реакцию с (1-метилпиперидин-4-ил)метанамином (120 мг, 0,94 ммоль) 80°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до гт и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в EtOAc) и получали продукт (154 мг, 78% выход) в виде белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=231,3$$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,10-1,24 (2H, m), 1,43-1,52 (1H, m), 1,60-1,69 (2H, m), 1,74-1,83 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,68-2,78 (2H, m), 3,12-3,25 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J=8,9, 0,8 Гц), 7,57-7,70 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J=2,3, 0,7 Гц).

5-(Аминометил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-2-амин



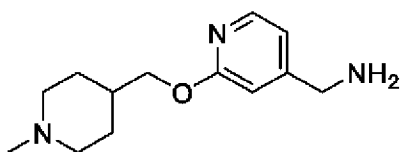
По общей методике 3a, 6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)никотинонитрил (100 мг, 0,43 ммоль) восстанавливали с использованием Ni Ренея в течение 2 ч. Смесь концентрировали и получали продукт (77 мг, 72% выход) в виде бесцветного масла.

$$[M+H]^+=235,3$$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,09-1,20 (2H, m), 1,41-1,52 (1H, m), 1,61-1,69 (2H, m), 1,73-1,81 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,68-2,78 (2H, m), 3,05-3,12 (2H, m), 3,50 (2H, s), 6,32 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,41 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,32 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Гц), 7,84 (1H, d, J=2,3 Гц), два способные к обмену протона не наблюдали.

Промежуточный продукт 9

(2-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)пиперидин-4-ил)метанамином



2-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)изоникотинонитрил

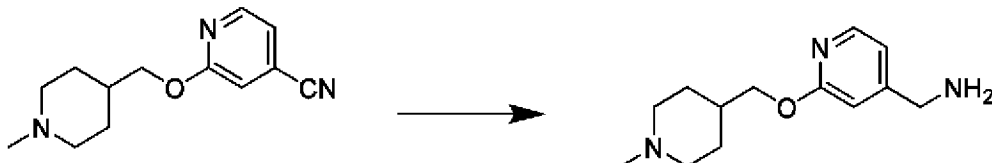


По общей методике 1a с использованием  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (919 мг, 8,19 ммоль) в качестве основания (1-метилпиперидин-4-ил)метанол (529 мг, 4,10 ммоль) вводили в реакцию с 2-фторизоникотинонитрилом (500 мг, 4,10 ммоль) в течение 18 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7M  $\text{NH}_3$  в MeOH) DCM) и получали продукт (451 мг, 45% выход) в виде бесцветного масла.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=232,1$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,21-1,35 (2H, m), 1,64-1,74 (3H, m), 1,79-1,89 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,72-2,80(2H, m), 4,15 (2H, d,  $J=6,2$  Гц), 7,35-7,38 (1H, m), 7,39 (1H, dd,  $J=5,2, 1,3$  Гц), 8,39 (1H, dd,  $J=5,2, 0,9$  Гц).

(2-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанамина



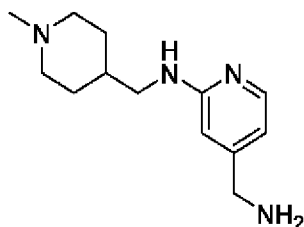
Нитрил, 2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)изоникотинонитрил (200 мг, 0,865 ммоль) восстанавливали по общей методике 3a с использованием Ni Ренея в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и получали продукт (205 мг, 97% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=236,1$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,18-1,35 (2H, m), 1,68-1,72 (3H, m), 1,78-1,91 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,59 (2H, s), 2,70-2,83(2H, m), 3,70 (2H, s), 4,08 (2H, d,  $J=6,1$  Гц), 6,73-6,80 (1H, m), 6,91 (1H, dd,  $J=5,2, 1,4$  Гц), 8,02(1H, d,  $J=5,2$  Гц).

Промежуточный продукт 10

4-(Аминометил)-N-[(1-метил-4-пиперидил)метил]пиридин-2-амин



2-[(1-Метил-4-пиперидил)метиламино]пиридин-4-карбонитрил

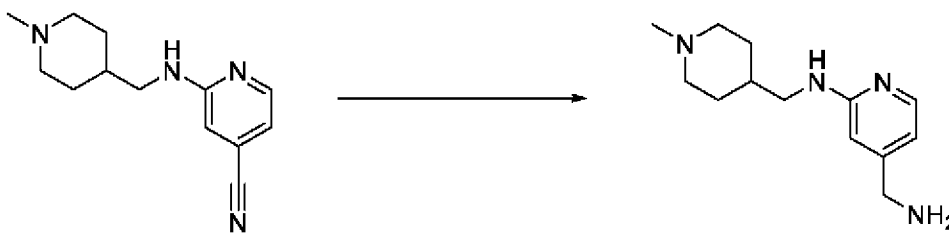


По общей методике 1b, (1-метилпиперидин-4-ил)метанамином (231 мг, 1,80 ммоль) вводили в реакцию с 2-фторпиридин-4-карбонитрилом (200 мг, 1,64 ммоль) при 60°C в течение 48 ч. После обработки водой неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (Амино-D, 0-100% EtOAc в петролейном эфире) и получали продукт (190 мг, 44% выход) в виде желтого масла, которое затвердевало при выдерживании.

$[M+H]^+ = 231,0$

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  1,29-1,45 (2H, m), 1,52-1,63 (1H, m), 1,74-1,81 (3H, m должно быть 2H, частично маскируется водой), 1,92 (2H, td,  $J=11,8, 2,6$  Гц), 2,27 (3H, s), 2,87 (2H, dt,  $J=12,1, 3,8$  Гц), 3,19 (2H, dd,  $J=6,8, 6,0$  Гц), 4,88 (1H, s), 6,55 (1H, t,  $J=1,1$  Гц), 6,72 (1H, dd,  $J=5,1, 1,3$  Гц), 8,18 (1H, dd,  $J=5,1, 0,9$  Гц).

4-(Аминометил)-N-[(1-метил-4-пиперидил)метил]пиридин-2-амин

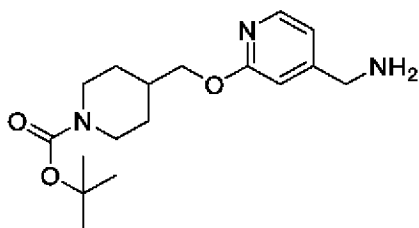


Нитрил, 2-[(1-метил-4-пиперидил)метиламино]пиридин-4-карбонитрил (120 мг, 0,46 ммоль) восстанавливали по общей методике 3e, в присутствии гидроксида палладия на угле (70 мг, 0,09 ммоль) и 10% Pd/C (98 мг, 0,09 ммоль) в течение 7 ч. Смесь фильтровали через целит® и концентрировали и получали продукт (110 мг, 72% выход) в виде прозрачного полужидкого вещества.

$[M+H]^+ = 235,1$

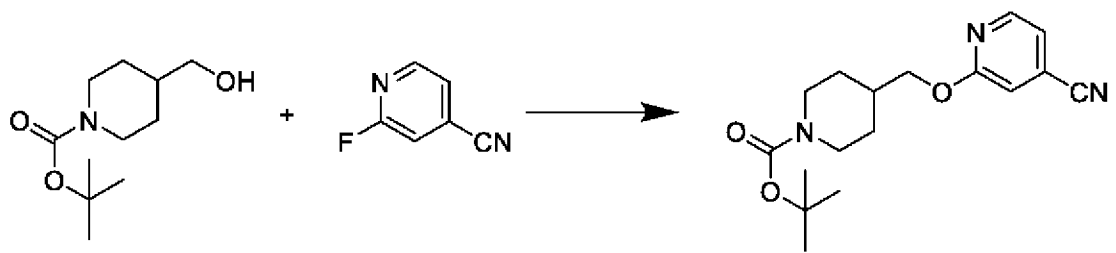
Промежуточный продукт 11

Трет-бутил-4-(((4-(аминометил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



Трет-бутил-4-(((4-цианопиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



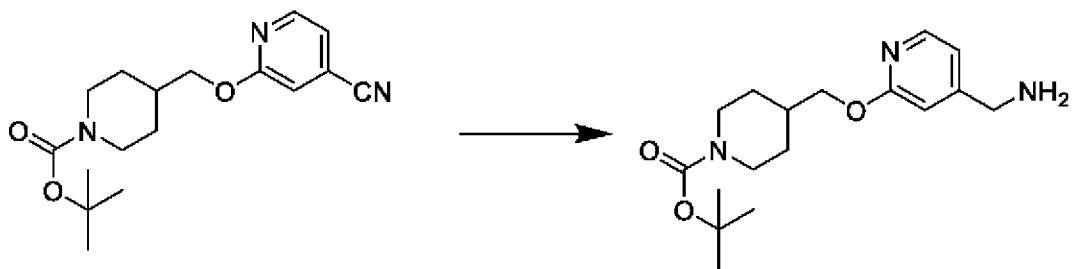


По общей методике 1b, трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (353 мг, 1,64 ммоль) вводили в реакцию с 2-фторизоникотинонитрилом (200 мг, 1,64 ммоль) в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до гт и разбавляли водой (10 мл). Неочищенный продукт экстрагировали с помощью DCM (2×25 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 5-100% EtOAc в петролейном эфире) и получали продукт (500 мг, 96% выход) в виде бледно-желтого масла.

$$[M-\text{вос}+H]^+=218,1$$

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,21-1,32 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,80 (2H, d, J=12,9 Гц), 1,92-2,02 (1H, m), 2,75 (2H, t, J=11,8 Гц), 4,09-4,20 (4H, m), 6,99 (1H, d, J=0,9 Гц), 7,07 (1H, dd, J=5,1, 1,3 Гц), 8,28 (1H, d, J=5,0 Гц) част./млн.

Трет-бутил-4-(((4-(аминометил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



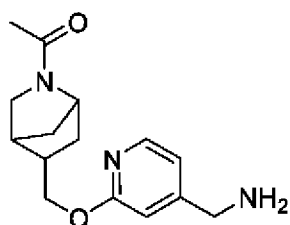
По общей методике 3a, нитрил, трет-бутил-4-(((4-цианопиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,58 ммоль) восстанавливали с использованием Ni Ренея. Растворитель удаляли в вакууме и получали продукт (497 мг, 98% выход) в виде бесцветного масла.

$$[M+H]^+=322,1$$

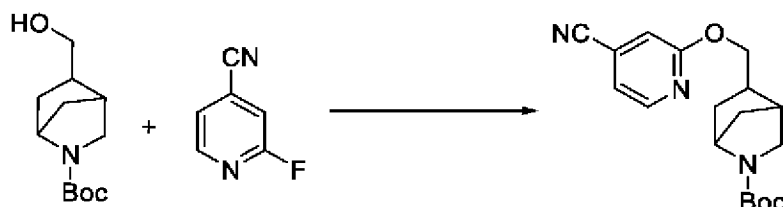
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 1,25 (2H, qd, J=12,4, 4,4 Гц), 1,46 (9H, s), 1,73-1,83 (2H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 2,33 (2H, br s), 2,73 (2H, t, J=12,8 Гц), 3,86 (2H, s), 4,04-4,19 (4H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 6,77-6,88 (1H, m), 8,07 (1H, dd, J=5,3, 0,7 Гц) част./млн

Промежуточный продукт 12

1-(5-(((4-(Аминометил)пиридин-2-ил)окси)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этан-1-он



Трет-бутил-5-(((4-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат

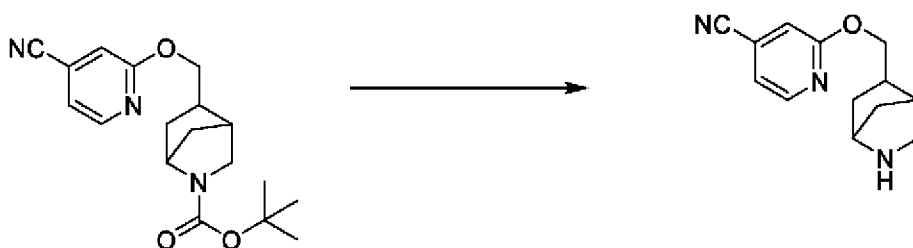


По общей методике 1b, трет-бутил-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (500 мг, 2,20 ммоль) вводили в реакцию с 2-фторизоникотинитрилом (269 мг, 2,20 ммоль) в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-60% EtOAc в изогексане) и получали продукт (1,01 г, 65% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$$[M+Na]^+ = 352,2$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) 1,10-1,19 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,51-1,61 (1H, m), 1,63-1,73 (1H, m), 1,80-1,91 (1H, m), 2,45-2,49 (1H, m), 2,54-2,58 (1H, m), 3,01-3,11 (1H, m), 3,20-3,25 (1H, m), 4,02 (1H, d,  $J=14,2$  Гц), 4,12-4,20 (1H, m), 4,32-4,42 (1H, m), 7,36-7,38 (1H, m), 7,41 (1H, dd,  $J=5,2, 1,4$  Гц), 8,40 (1H, dd,  $J=5,2, 0,8$  Гц).

2-((2-Азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метокси)изоникотинитрил

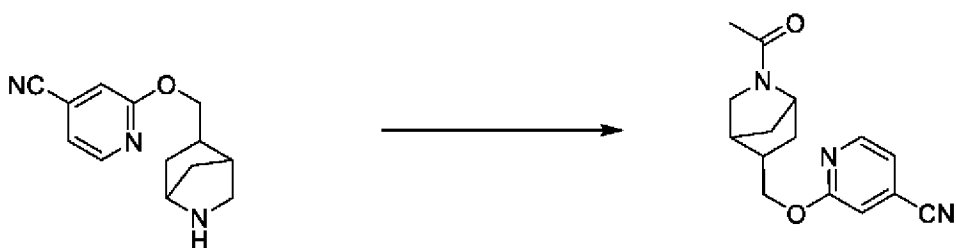


Удаление защитной группы boc из трет-бутил-5-(((4-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (337 мг, 1,02 ммоль) проводили по общей методике 7b. После элюирования через SCX продукт выделяли (233 мг, 94% выход) и использовали без дополнительной очистки.

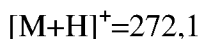
$$[M+H]^+ = 230,1$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) 0,95-1,03 (1H, m), 1,41-1,51 (2H, m), 1,72-1,79 (1H, m), 2,27-2,40 (2H, m), 2,57-2,62 (1H, m), 2,79 (1H, d,  $J=9,9$  Гц), 3,24-3,27 (1H, m), 4,28 (1H, dd,  $J=10,7, 9,1$  Гц), 4,40 (1H, dd,  $J=10,7, 6,6$  Гц), 7,37 (1H, s), 7,39 (1H, dd,  $J=5,3, 1,4$  Гц), 8,40 (1H, d,  $J=5,2$  Гц), NH не наблюдали

2-((2-Ацетил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метокси)изоникотинитрил



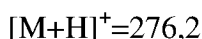
Раствор 2-((2-азабисцикло[2.2.1]гептан-5-ил)метокси)изоникотинитрила (233 мг, 1,02 ммоль) в DCM (5 мл) обрабатывали с помощью DIPEA (400 мкл, 2,30 ммоль) и уксусным ангидридом (100 мкл, 1,06 ммоль) затем перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь обрабатывали с помощью 1M HCl (20 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические вещества сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали и получали продукт (280 мг, 99% выход) в виде желтого смолообразного вещества.



1-(5-(((4-(Аминометил)пиридин-2-ил)окси)метил)-2-азабисцикло[2.2.1]гептан-2-ил)этан-1-он

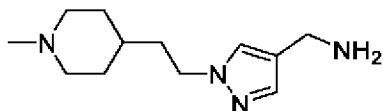


Восстановление нитрила, 2-((2-ацетил-2-азабисцикло[2.2.1]гептан-5-ил)метокси)изоникотинитрила (280 мг, 1,03 ммоль) проводили по общей методике 3а в течение 3 ч с использованием Ni Ренея. Полученный раствор концентрировали и получали продукт (250 мг, 86% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

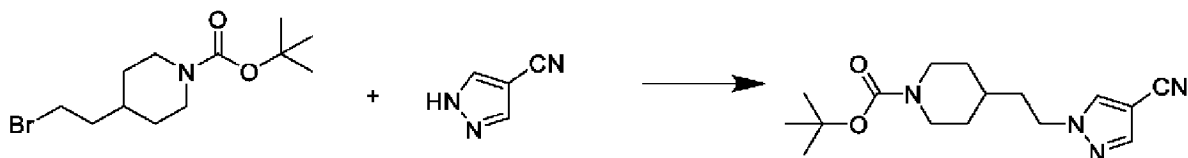


Промежуточный продукт 13

(1-(2-(1-Метилпиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)метанамин



Трет-бутил-4-(2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилат

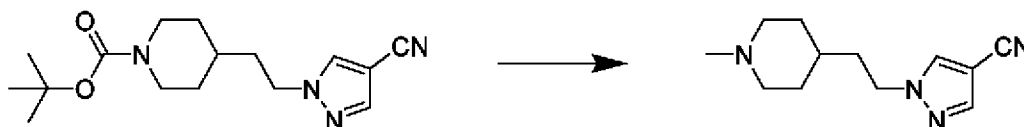


По общей методике 5b, трет-бутил-4-(2-бромэтил)пиперидин-1-карбоксилат (800 мг, 2,74 ммоль) вводили в реакцию с 1H-пиразол-4-карбонитрилом (255 мг, 2,74 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (720 мг, 5,21 ммоль) в NMP (4 мл). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc в изогексане) и получали продукт

(740 мг, 80% выход) в виде бесцветного смолообразного вещества.

$[M+H]^+ = 248,2$

1-(2-(1-Метилпиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбонитрил



Трет-бутил-4-(2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилат (0,85 г, 2,79 ммоль) вводили в реакцию по общей методике 10 при 90°C в течение 2 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% MeOH в DCM) и получали продукт (254 мг, 40% выход) в виде бесцветного смолообразного вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,04-1,20 (3H, m), 1,57-1,65 (2H, m), 1,68-1,74 (2H, m), 1,74-1,81 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,69 -2,74 (2H, m), 4,20 (2H, t,  $J=7,3$  Гц), 8,05 (1H, s), 8,59 (1H, s)

(1-(2-(1-Метилпиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)метанамин

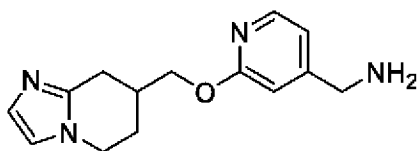


Нитрил 1-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (154 мг, 0,71 ммоль) восстанавливали по общей методике 3b и вводили в реакцию в течение 18 ч. Продукт (135 мг, 80%) выделяли в виде бесцветного смолообразного вещества и использовали без дополнительной очистки.

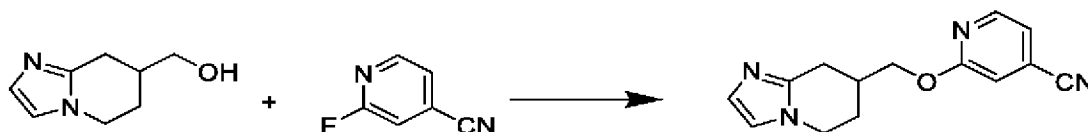
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,04-1,19 (3H, m), 1,45-1,69 (6H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,66-2,73 (2H, m), 3,55(2H, s), 4,05 (2H, t,  $J=7,3$  Гц), 7,30 (1H, s), 7,51-7,55 (1H, m).

Промежуточный продукт 14

(2-((5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанамин

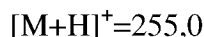


2-((5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)изоникотинитрил

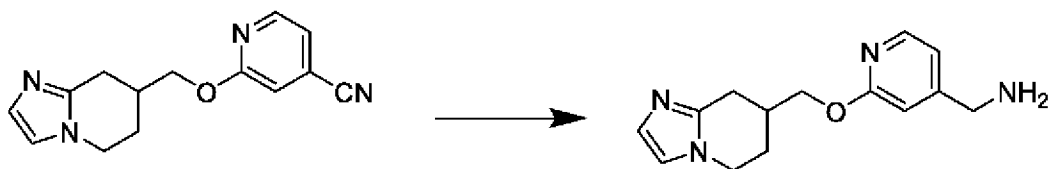


По общей методике 1b, (5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанол (200 мг, 1,31 ммоль) вводили в реакцию с 2-фторизоникотинитрилом (321 мг, 2,63

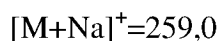
ммоля) в течение 18 ч. После обработки водой неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% MeOH в DCM) и получали продукт (214 мг, 61% выход) в виде оранжевого масла.



(2-((5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанамина

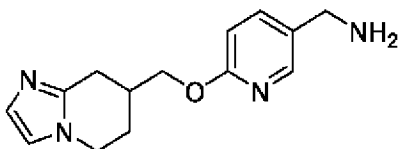


Нитрил, 2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)изоникотинонитрил (214 мг, 0,84 ммоль) восстанавливали по общей методике 3а с использованием Ni Ренея в течение 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме и получали продукт (216 мг, 99% выход) в виде оранжевого масла.

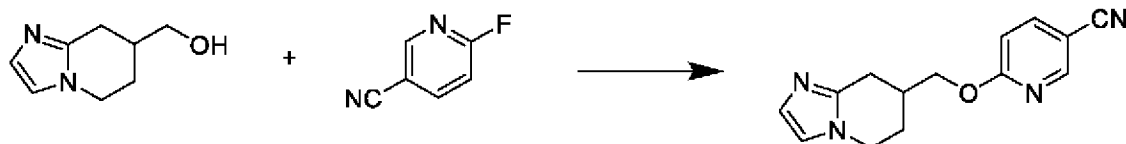


Промежуточный продукт 15

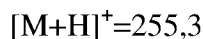
(6-((5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанамина



6-((5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)никотинонитрил

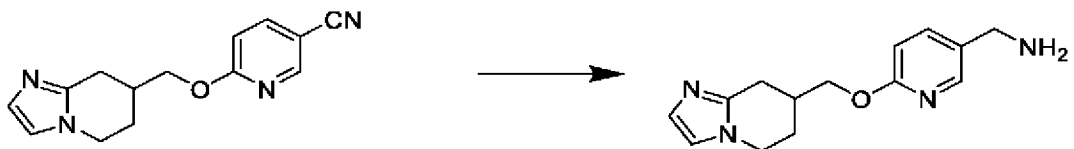


По общей методике 1b, (5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанол (890 мг, 5,85 ммоль) вводили в реакцию с 6-фторникотинонитрилом (714 мг, 5,85 ммоль) в течение 5 ч. После элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7 NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (723 мг, 44% выход) в виде бледно-коричневого твердого вещества.



<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,68-1,80 (1H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 2,51-2,55 (1H, m), 2,94 (1H, ddd, J=16,2, 5,0, 1,5 Гц), 3,84-3,94 (1H, m), 4,04-4,13 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 6,6 Гц), 6,81 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,00 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,06 (1H, dd, J=8,7, 0,8 Гц), 8,18 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 8,71 (1H, dd, J=2,4, 0,8 Гц)

(6-((5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанамина



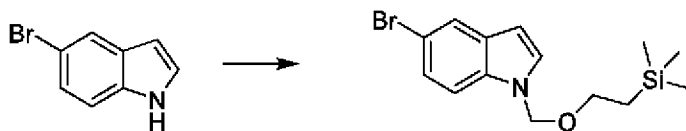
Восстановление 6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)никотинитрила (200 мг, 0,79 ммоль) проводили по общей методике 3а с использованием Ni Ренея в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и получали продукт (190 мг, 87% выход) в виде прозрачного желтого масла.

$[M+H]^+=259,0$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,65-1,78 (1H, m), 2,09-2,17 (1H, m), 2,32-2,43 (1H, m), 2,45-2,53 (1H, m), 2,93 (1H, ddd,  $J=16,2, 5,1, 1,6$  Гц), 3,65 (2H, s), 3,84-3,94 (1H, m), 4,04-4,13 (1H, m), 4,22-4,27 (2H, m), 6,78-6,83 (2H, m), 6,99 (1H, d,  $J=1,3$  Гц), 7,69 (1H, dd,  $J=8,5, 2,5$  Гц), 8,06 (1H, d,  $J=2,5$  Гц), ( $\text{NH}_2$  не виден).

Промежуточный продукт 16

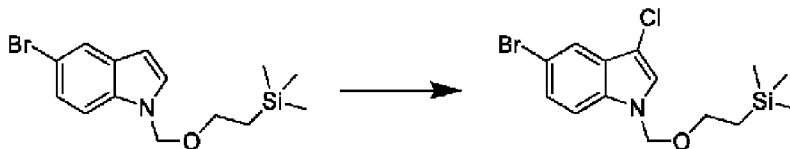
5-Бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол



По общей методике 5а 5-бром-1H-индол (1,0 г, 5,1 ммоль) вводили в реакцию с SEM-Cl (5,7 ммоль) при КТ в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. (30 мл) и экстрагировали с помощью ТВМЕ (30 мл). Органические вещества промывали смесью рассол/вода (1:1, 30 мл) и рассолом (2×30 мл), затем сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% ТВМЕ/гексан) и получали продукт (1,13 г, 64% выход) в виде бесцветного смолообразного вещества,  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) -0,10 (9H, s), 0,77-0,83 (2H, m), 3,40-3,46 (2H, m), 5,55 (2H, s), 6,48 (1H, dd,  $J=3,2, 0,8$  Гц), 7,29 (1H, dd,  $J=8,7, 2,0$  Гц), 7,52-7,55 (2H, m), 7,76 (1H, d,  $J=1,9$  Гц).

Промежуточный продукт 17

5-Бром-3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол



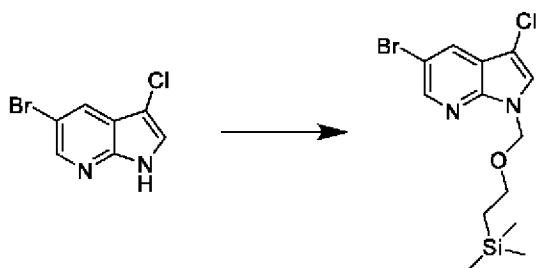
По общей методике 6b, 5-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол (1,13 г, 3,46 ммоль) в DCM (25 мл) вводили в реакцию с NCS (500 мг, 3,74 ммоль) при КТ в течение 18 ч. После обработки водой неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-5% EtOAc/изогексан) и получали продукт (830 мг, 60% выход) в виде желтого смолообразного вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) -0,10 (9H, s), 0,77-0,82 (2H, m), 3,42-3,47 (2H, m), 5,54 (2H, s), 7,41 (1H, dd,  $J=8,7, 2,0$  Гц), 7,62 (1H, dd,  $J=8,7, 0,6$  Гц), 7,66 (1H, dd,  $J=2,0, 0,5$  Гц),

7,79 (1H, s).

Промежуточный продукт 18

5-Бром-3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



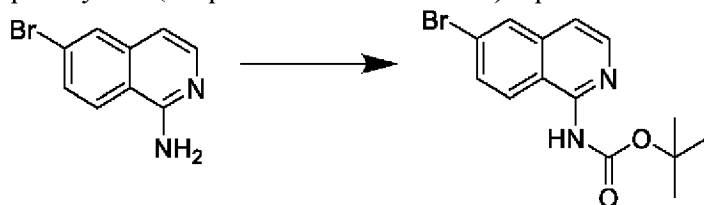
По общей методике 5а, 5-бром-3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (480 мг, 2,07 ммоль) вводили в реакцию (2-(хлорметокси)этил)триметилсиланом (0,4 мл, 2,28 ммоль) в течение 2 ч. Реакцию останавливали водой (2 мл) и разбавляли с помощью EtOAc (40 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), 1M HCl (aq) (20 мл), смесью 1:1 вода/рассол (20 мл) и рассолом (20 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc в изогексане) и получали продукт (485 мг, 60% выход) в виде оранжевого масла.

$[M+H]^+=363,0$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -0,10 (9H, s), 0,81 (2H, t, J=7,9 Гц), 3,51 (2H, t, J=7,9 Гц), 5,60 (2H, s), 7,98 -8,01 (1H, m), 8,20 -8,24 (1H, m), 8,44 -8,47 (1H, m)

Промежуточный продукт 19

Трет-бутил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбамат



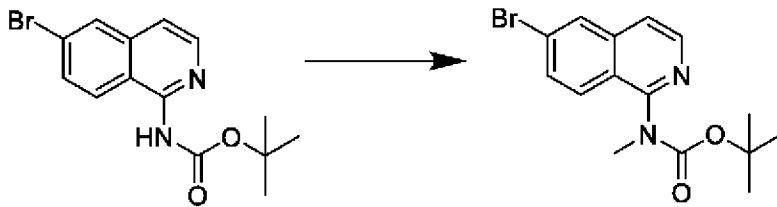
Раствор 6-бромизохинолин-1-амин (0,50 г, 2,20 ммоль) в tBuOH (10 мл) при 40°C обрабатывали с помощью Boc<sub>2</sub>O (0,49 г, 2,20 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc в изогексане) и получали продукт (457 мг, 60% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$[M+H]^+=322,9$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,48 (9H, s), 7,64 (1H, d, J=5,7 Гц), 7,79 (1H, d, J=8,9 Гц), 8,00 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,27 (1H, s), 8,31 (1H, d, J=5,7 Гц), 9,85 (1H, s).

Промежуточный продукт 20

Трет-бутил-(6-бромизохинолин-1-ил)(метил)карбамат



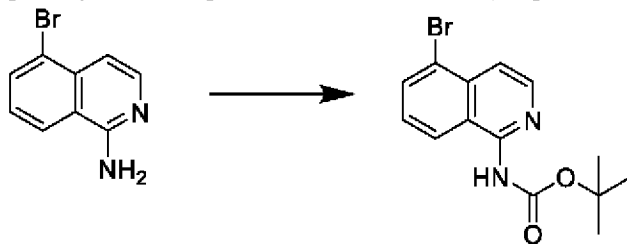
Смесь трет-бутил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбамата (150 мг, 0,46 ммоль) и метилйодида (35 мкл, 0,56 ммоль) в THF (2 мл) охлаждали на бане лед/вода. Добавляли NaH (60% в минеральном масле) (23 мг, 0,60 ммоль) и смесь нагревали при КТ и перемешивали в течение 18 ч. Реакцию останавливали с помощью MeOH (0,5 мл) и концентрировали. Неочищенную смесь переносили в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл), объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc в изогексане) и получали продукт (104 мг, 64% выход) в виде кремового твердого вещества.

$$[M+H]^+=281,1/283,1$$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,22 (9H, s), 3,29 (3H, s), 7,78 (1H, d, J=5,7 Гц), 7,81-7,88 (2H, m), 8,35 (1H, d, J=1,9 Гц), 8,42 (1H, d, J=5,7 Гц).

Промежуточный продукт 21

Трет-бутил-(5-бромизохинолин-1-ил)карбамат

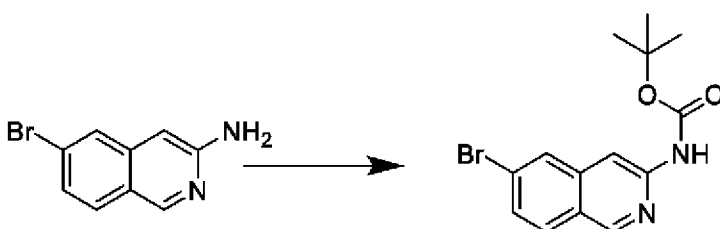


Суспензию 5-бромизохинолин-1-амина (700 мг, 3,14 ммоль) в tBuOH (6 мл) обрабатывали с помощью WO<sub>2</sub>O (1,5 г, 6,90 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем переносили в MeOH (30 мл) и добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (860 мг, 6,22 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Ей давали охладиться до rt, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 100% DCM) и получали продукт (700 мг, 52% выход) в виде желтого твердого вещества.

$$[M-\text{вос}+H]^+=323,0$$

Промежуточный продукт 22

Трет-бутил-(6-бромизохинолин-3-ил)карбамат





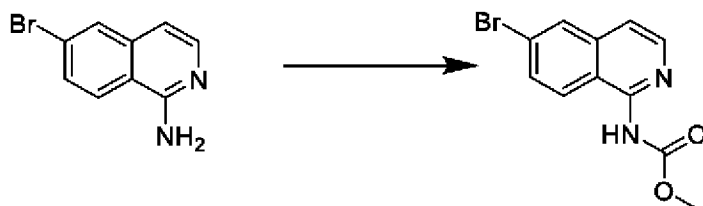
Раствор 6-бромизохинолин-3-амина (1,0 г, 4,48 ммоль) в tBuOH (10 мл) обрабатывали с помощью  $\text{Woc}_2\text{O}$  (1,47 г, 6,72 ммоль) и нагревали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 5-100% THF в изогексане) и получали продукт (825 мг, 54% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=323,0$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,51 (9H, s), 7,59 (1H, dd,  $J=8,7, 1,9$  Гц), 7,97 (1H, d,  $J=8,7$  Гц), 8,12-8,13 (1H, m), 8,17-8,18 (1H, m), 9,09-9,10 (1H, m), 9,96 (1H, s).

Промежуточный продукт 23

Метил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбамат



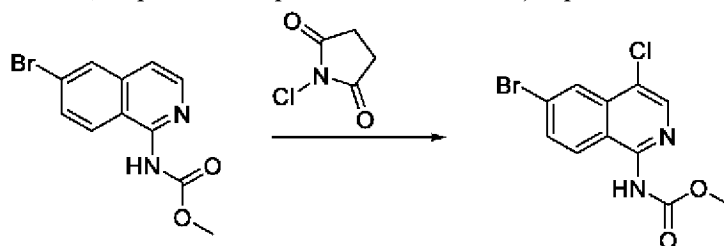
По общей методике 13, 6-бромизохинолин-1-амин (1,50 г, 6,72 ммоль) снабжали защитной группой. Неочищенное вещество суспендировали в воде (100 мл) и перемешивали в течение 30 мин, затем собирали фильтрованием и сушили в вакуумном сушильном шкафу в течение ночи и получали продукт (1,12 г, 44% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=281,1$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) 3,70 (3H, s), 7,58-7,72 (1H, m), 7,79 (1H, d,  $J=9,0, 2,0$  Гц), 8,04 (1H, d,  $J=9,1$  Гц), 8,25-8,30 (1H, m), 8,33 (1H, d,  $J=5,8$  Гц), 10,18 (1H, s)

Промежуточный продукт 24

Метил-(6-бром-4-хлоризохинолин-1-ил)карбамат



Метил-N-(6-бром-1-изохинолил)карбамат (100 мг, 0,36 ммоль) растворяли в хлороформе (5 мл), добавляли NCS (52 мг, 0,39 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (aq.) (30 мл) и его промывали с помощью DCM (30 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-80% EtOAc в петролейном эфире) и получали продукт (74 мг, 59% выход) в виде светло-бежевого твердого вещества.

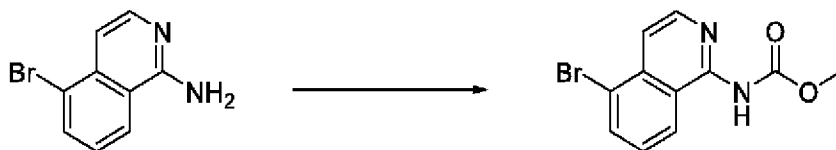
$$[\text{M}+\text{H}]^+=316,8/318,7$$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  3,84 (3H, s), 7,36 (1H, s), 7,75 (1H, dd,  $J=9,0, 1,9$  Гц),

7,93 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,37 (2H, d, J=4,9 Гц)

Промежуточный продукт 25

Метил-(5-бромизохинолин-1-ил)карбамат

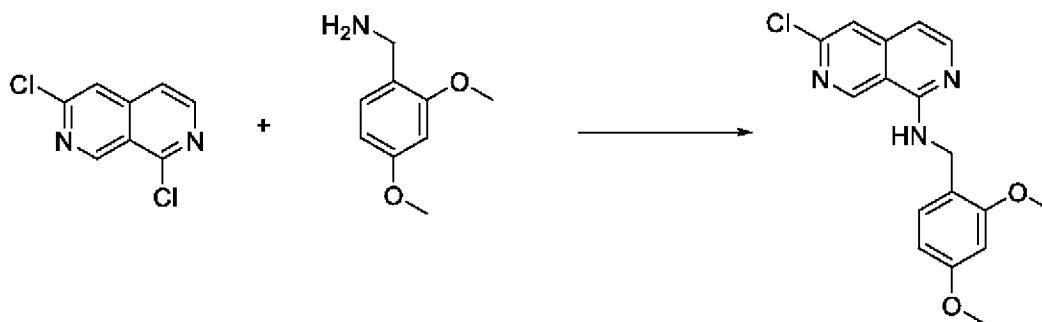


По общей методике 13, 5-бромизохинолин-1-амин (1,12 г, 5,02 ммоль) снабжали защитной группой. Продукт сушили в высоком вакууме и получали (838 мг, 56% выход)

$[M+H]^+=281,1$

Промежуточный продукт 26

6-Хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2,7-нафтиридин-1-амин



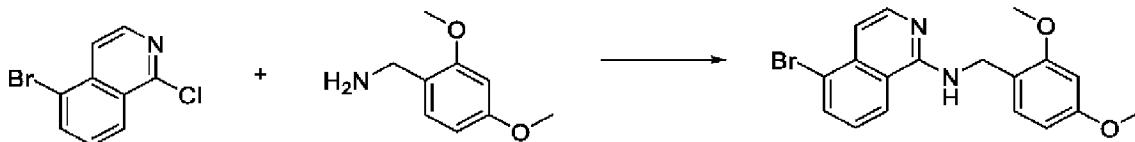
По общей методике 1с, 1,6-дихлор-2,7-нафтиридин (200 мг, 1,00 ммоль) снабжали защитной группой в NMP (1 мл) при 100°C в течение 1 ч. Эту реакционную смесь переносили в воду (20 мл) и MeOH (20 мл) и фильтровали и получали продукт (212 мг, 45% выход) в виде оранжевого твердого вещества.

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

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 3,73 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,63 (2H, d, J=5,4 Гц), 6,44 (1H, dd, J=8,4, 2,4 Гц), 6,58 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,84 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,12 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,77 (1H, s), 8,05 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,35 (1H, t, J=5,6 Гц), 9,50 (1H, s)

Промежуточный продукт 27

5-Бром-N-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1-амин



К раствору 5-бром-1-хлоризохинолина (0,5 г, 2,06 ммоль) в пиридине (3 мл), добавляли 2,4-диметоксибензиламин (0,69 г, 4,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150°C в микроволновом реакторе СЕМ в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и водой (20 мл). Водный слой повторно экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл) и объединенные органические вещества промывали рассолом (20 мл). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали и получали неочищенный продукт. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии (диоксид

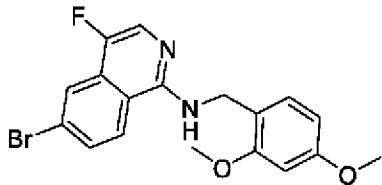
кремния, 20-50% EtOAc в петролейном эфире) и получали продукт (276 мг, 50% выход) в виде бледно-желтого масла.

$$[M+H]^+ = 373,0/375,0$$

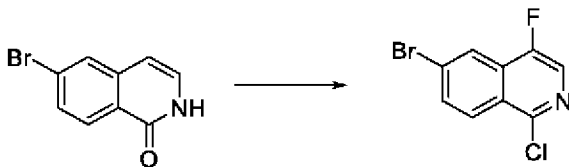
$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  3,71 (3H, d,  $J=2,6$  Гц), 3,82 (3H, d,  $J=2,8$  Гц), 4,62 (2H, d,  $J=5,4$  Гц), 6,41 (1H, dd,  $J=8,5, 2,5$  Гц), 6,56 (1H, d,  $J=2,6$  Гц), 6,94-7,14 (2H, m), 7,42 (1H, t,  $J=8,0$  Гц), 7,96 (3H, ddd,  $J=16,4, 7,1, 3,2$  Гц), 8,38 (1H, d,  $J=8,2$  Гц).

Промежуточный продукт 28

6-Бром-N-(2,4-диметоксибензил)-4-фторизохинолин-1-амин



6-Бром-1-хлор-4-фторизохинолин



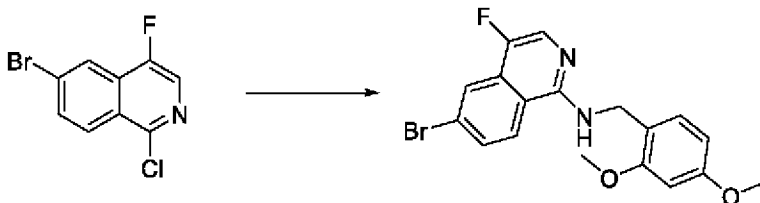
Раствор 6-бром-2H-изохинолин-1-она (8,0 г, 35,7 ммоль) и Selectfluor (15,2 г, 42,8 ммоль) в MeCN (100 мл) и MeOH (100 мл) нагревали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали и вводили в реакцию по общей методике 11 в 1,2-дихлорэтаноле (200 мл) с бензилтриэтиламмонийхлоридом (820 мг, 3,6 ммоль) и оксихлоридом фосфора (50 мл). Реакционную смесь выпаривали и остаток подвергали разделению между DCM (500 мл) и водой (500 мл). Органический слой промывали водой (300 мл), рассолом (300 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 5% EtOAc в петролейном эфире) и получали продукт в виде кремового твердого вещества (6,88 г, 74% выход).

$$[M+H]^+ = 260,0$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,21-8,16 (m, 2H), 7,84 (dd,  $J=9,1, 1,9$  Гц, 1H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -139,8 (s).

6-Бром-N-(2,4-диметоксибензил)-4-фторизохинолин-1-амин



По общей методике 1с, 6-бром-1-хлор-4-фторизохинолин (6,88 г, 26,4 ммоль) вводили в реакцию с 2,4-диметоксибензиламином (5,95 мл, 39,6 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (100 мл) при 100°C в течение 48 ч. Неочищенный продукт очищали с

помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% EtOAc в петролейном эфире) и получали продукт (3,2 г, 31% выход) в виде почти белого твердого вещества.

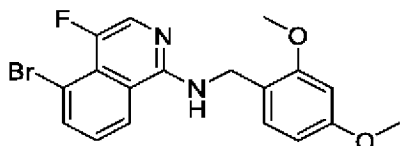
$[M-H]^- = 389,2$

$^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO)  $\delta$  8,35 (dd,  $J=9,0, 2,2$  Гц, 1H), 7,98 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,90-7,70 (m, 3H), 7,07 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,55 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 6,41 (dd,  $J=8,5, 2,4$  Гц, 1H), 4,56 (d,  $J=5,5$  Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

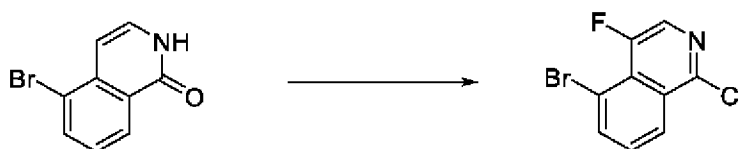
$^{19}F$  ЯМР (471 МГц, DMSO)  $\delta$  -157,4 (s).

Промежуточный продукт 29

5-Бром-N-(2,4-диметоксибензил)-4-фторизохинолин-1-амин



5-Бром-1-хлор-4-фторизохинолин

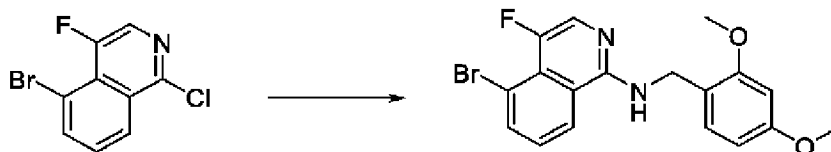


Раствор 5-бром-2H-изохинолин-1-она (9,0 г, 40,2 ммоль) и Selectfluor (17,1 г, 48,2 ммоль) в MeCN (120 мл) и MeOH (120 мл) нагревали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали и вводили в реакцию по общей методике 11, в 1,2-дихлорэтаноле (200 мл) с использованием бензилтриэтиламмонийхлорида (915 мг, 4,0 ммоль) и оксихлорида фосфора (45 мл) при 90°C в течение 24 ч. Реакционную смесь выпаривали и остаток подвергали разделению между DCM (500 мл) и водой (500 мл). Органический слой промывали водой (300 мл) и рассолом (300 мл), сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-30% EtOAc в петролейном эфире) и получали продукт в виде кремового твердого вещества (5,70 г, 55% выход)

$[M+H]^+ = 261,9$

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,39-8,33 (m, 1H), 8,23 (d,  $J= 4,0$  Гц, 1H), 8,12 -8,06 (m, 1H), 7,57 (t,  $J= 8,0$  Гц, 1H).

5-Бром-N-(2,4-диметоксибензил)-4-фторизохинолин-1-амин



По общей методике 1с, 5-бром-1-хлор-4-фторизохинолин (5,70 г, 21,9 ммоль) вводили в реакцию с 2,4-диметоксибензиламином (4,93 мл, 32,8 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (80 мл) при 100°C в течение 48 ч. Неочищенный продукт очищали с

помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-30% EtOAc в петролейном эфире) и получали продукт в виде белого твердого вещества (1,05 г, 12% выход).

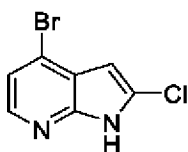
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO)  $\delta$  8,43 (dd,  $J = 8,1, 2,3$  Гц, 1H), 8,06 (dd,  $J = 7,6, 0,9$  Гц, 1H), 7,89 (d,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 7,81 (t,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,49 (t,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 6,56 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 6,41 (dd,  $J = 8,4, 2,4$  Гц, 1H), 4,57 (d,  $J = 5,5$  Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, DMSO)  $\delta$  -149,9(s)

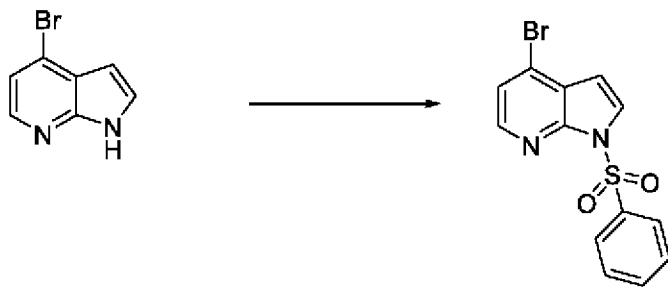
$[\text{M-H}]^- = 389,2$

Промежуточный продукт 30

4-Бром-2-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



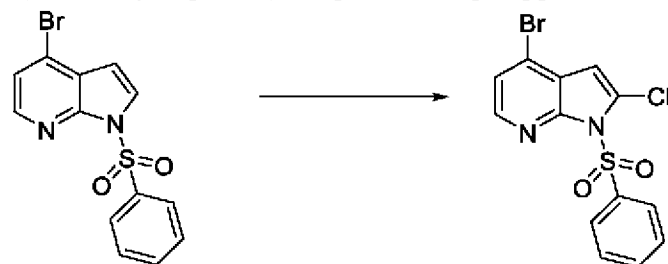
1-(Бензолсульфонил)-4-бромпирроло[2,3-b]пиридин



К раствору 4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (5,00 г, 25,4 ммоль) в DCM (130 мл) добавляли бензолсульфонилхлорид (4,86 мл, 38,1 ммоль), 4-диметиламинопиридин (310 мг, 2,54 ммоль) и TEA (10,6 мл, 76,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт суспендировали в DCM (50 мл) и концентрировали на диоксиде кремния. Вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc в петролейном эфире) и получали продукт (8,39 г, 98% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

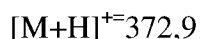
$[\text{M+H}]^+ = 338,9$

1-(Бензолсульфонил)-4-бром-2-хлорпирроло[2,3-b]пиридин

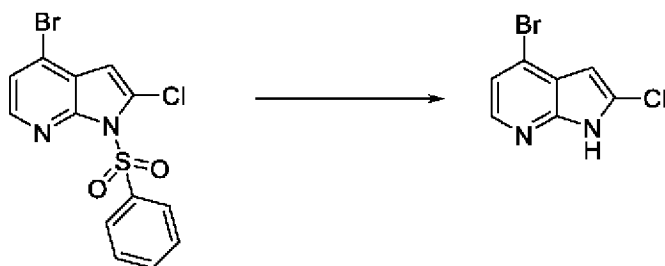


В сухую колбу помещали 1-(бензолсульфонил)-4-бромпирроло[2,3-b]пиридин (3,50 г, 10,4 ммоль), герметизировали и продували с помощью  $\text{N}_2$ (g). Добавляли THF (56 мл) и

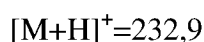
смесь охлаждали до  $-41^{\circ}\text{C}$ . Диизопропиламид лития (2М в THF) (12,5 мл, 24,9 ммоль) медленно добавляли в атмосфере  $\text{N}_2(\text{g})$ . Смесь перемешивали в течение 30 мин при  $-41^{\circ}\text{C}$ , затем добавляли бензолсульфонилхлорид (2,65 мл, 20,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при  $-41^{\circ}\text{C}$ . Реакцию останавливали водой (35 мл) и разбавляли с помощью EtOAc (70 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Органические слои объединяли и промывали рассолом (10 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-60% EtOAc в петролейном эфире) давала продукт (3,92 г, 71% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.



4-Бром-2-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин



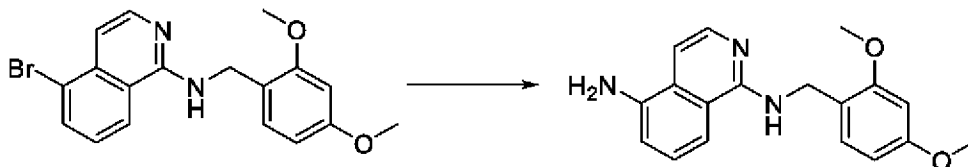
1-(Бензолсульфонил)-4-бром-2-хлорпирроло[2,3-б]пиридин (3,92 г, 7,38 ммоль) переносили в 1,4-диоксан (20 мл) и добавляли  $\text{NaOtBu}$  (1,66 г, 14,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и промывали рассолом (10 мл). Слои разделяли и органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-25% EtOAc в петролейном эфире). Продукт растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$ , переносили в EtOAc и концентрировали в вакууме и получали продукт (1,03 г, 60%) в виде светло-бежевого твердого вещества.



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  6,47 (1H, s), 7,32 (1H, d,  $J=5,3$  Гц), 8,11 (1H, d,  $J=5,3$  Гц).

Промежуточный продукт 31

N1-(2,4-Диметоксибензил)изохинолин-1,5-диамин



Смесь 5-бром-N-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1-амина (4,00 г, 10,7 ммоль), 2,2,2-трифторацетамида (1,82 г, 16,1 ммоль), йодида меди(I) (204 мг, 1,07 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,96 г, 21,4 ммоль) и DMF (189 мг, 241 мкл, 2,14 ммоль) переносили в безводный 1,4-диоксан (10,6 мл) и смесь продували с помощью  $\text{N}_2$  затем нагревали при  $75^{\circ}\text{C}$  в течение 24 ч. Добавляли MeOH (30 мл) и воду (30 мл) и смесь нагревали при  $75^{\circ}\text{C}$  в течение 3,5 ч.

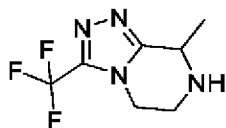
Органические растворители удаляли в вакууме и остаток подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл) и объединенные органические вещества промывали рассолом (50 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-50% EtOAc/изогексаны, затем 0-5% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давала продукт (1,74 г, 52%).

$$[M+H]^+ = 310,2$$

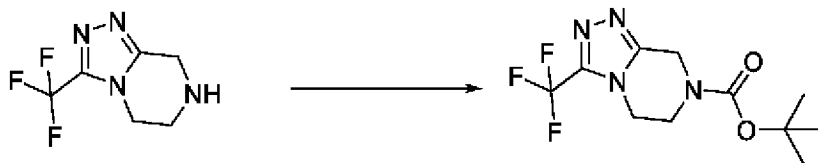
<sup>1</sup>H ЯМР (d6 DMSO, 500 МГц) δ 3,71 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,58 (2H, d, J=5,7 Гц), 5,60 (2H, s), 6,39 (1H, dd, J=8,4, 2,4 Гц), 6,55 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,77 (1H, dd, J=7,6, 0,9 Гц), 6,98-7,05 (2H, m), 7,17 (1H, t, J=7,9 Гц), 7,33 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,42 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,68 (1H, d, J=6,0 Гц).

Промежуточный продукт 32

8-Метил-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



трет-Бутил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-карбоксилат

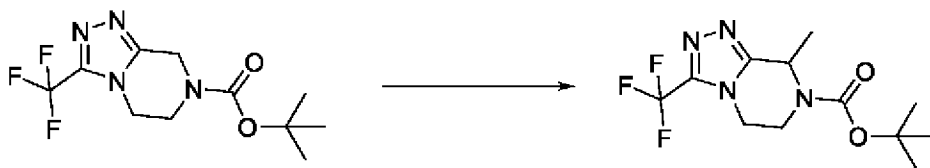


3-(Трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин (2,12 г, 11,0 ммоль) растворяли в DCM (20 мл), затем добавляли Вос<sub>2</sub>О (3,61 г, 16,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-70% EtOAc/изогексаны) давала продукт (2,66 г, 81%) в виде белого твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 293,2$$

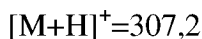
<sup>1</sup>H ЯМР (d6 DMSO, 500 МГц) δ 1,44 (9H, s), 3,83 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,17 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,77 (2H, s).

трет-Бутил-8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-карбоксилат

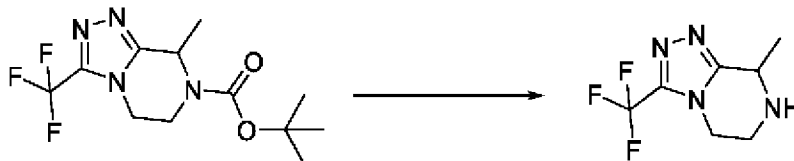


трет-Бутил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-карбоксилат (3,4 г, 12 ммоль) растворяли в толуоле (40 мл). Добавляли тетраметилэтилендиамин (1,5 г, 1,9 мл, 13 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -

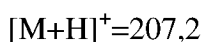
78°C в атмосфере N<sub>2</sub>(g). Добавляли <sup>n</sup>BuLi (6,5 мл, 2,5 М в гексанах, 16 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Добавляли MeI (8,3 г, 3,6 мл, 58 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 10 мин, затем нагревали при КТ и перемешивали в течение 18 ч. Смесь разбавляли с помощью NH<sub>4</sub>Cl(aq) (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Органические слои объединяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-85% EtOAc в изогексане) давала продукт (2,2 г, 62%).



8-Метил-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



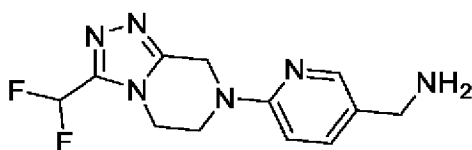
трет-Бутил-8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-карбоксилат (397 мг, 1,30 ммоль) растворяли в DCM (9 мл). Добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт загружали в SCX с MeOH, промывали с помощью MeOH и элюировали с помощью 0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH. Концентрирование в вакууме давало продукт (201 мг, 75%) в виде желтого масла.



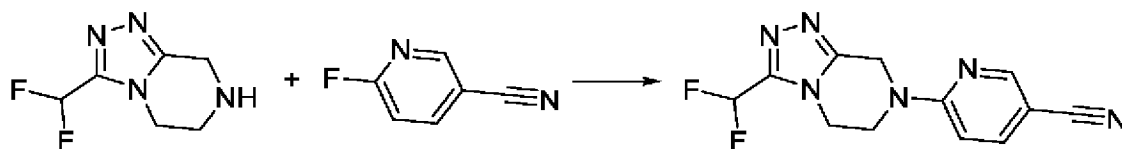
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 1,68 (3H, d, J=6,7 Гц), 3,22 (1H, ddd, J=13,6, 10,3, 4,6 Гц), 3,47 (1H, ddd, J=13,5, 4,8, 2,6 Гц), 4,04-4,18 (2H, m), 4,29 (1H, q, J=6,6 Гц).

Промежуточный продукт 33

(6-(3-(Дифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метанамин



6-(3-(Дифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)никотинитрил



Раствор 2-фторпиридин-5-карбонитрила (229 мг, 1,88 ммоль) в MeCN (3 мл) обрабатывали раствором 3-(дифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (343 мг, 1,97 ммоль) и DIPEA (497 мг, 3,84 ммоль) в MeCN (3 мл). Смесь нагревали при 85°C в течение 20 ч. После охлаждения растворители удаляли в вакууме. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-3,5% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давала

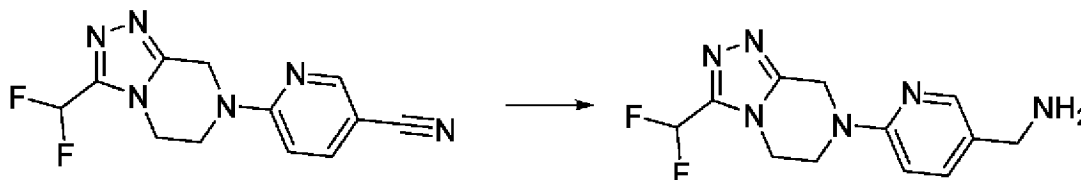


продукт (366 мг, 70% выход) в виде белого твердого вещества.

$[M+H]^+ = 277,2$

$^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) 4,17-4,29 (4H, m), 5,09 (2H, s), 7,18 (1H, dd, J=9,1, 0,8 Гц), 7,37 (1H, t, J=51,8 Гц), 8,00 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 8,60 (1H, dd, J=2,4, 0,7 Гц)

(6-(3-(Дифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метанамин



6-(3-(Дифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)никотинитрил (363 мг, 1,31 ммоль) восстанавливали по общей методике За с использованием Ni Ренея в течение 4,5 ч. Растворители удаляли в вакууме. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-14% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давала продукт (217 мг, 58% выход) в виде белого твердого вещества.

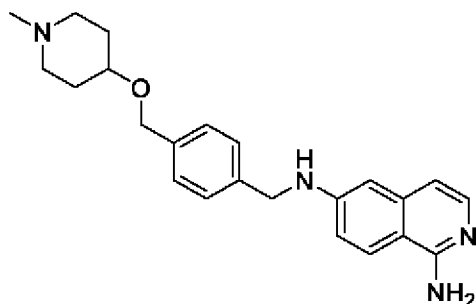
$[M+H]^+ = 281,2$

$^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) 1,75 (2H, s), 3,60 (2H, s), 4,06 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,20 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,92 (2H, s), 7,05 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,35 (1H, t, J=51,9 Гц), 7,62 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 8,10 (1H, d, J=2,3 Гц)

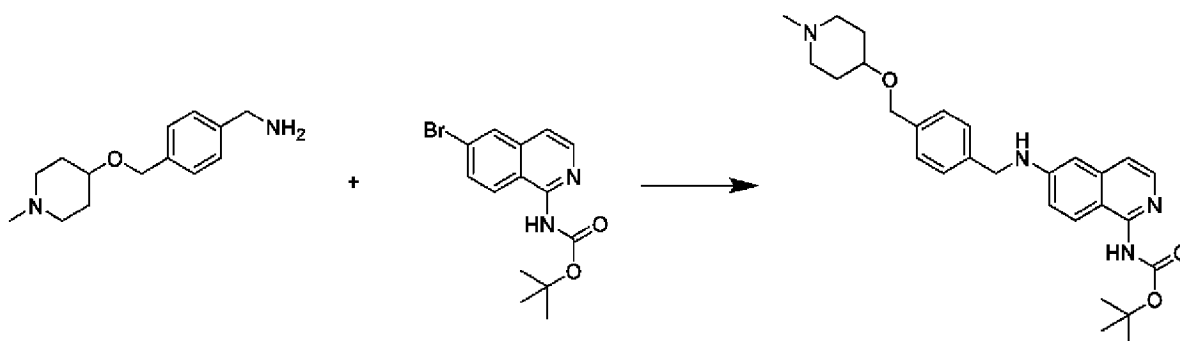
Конкретные примеры, предлагаемые в настоящем изобретении

Пример № 2185

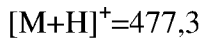
N6-(4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,6-диамин



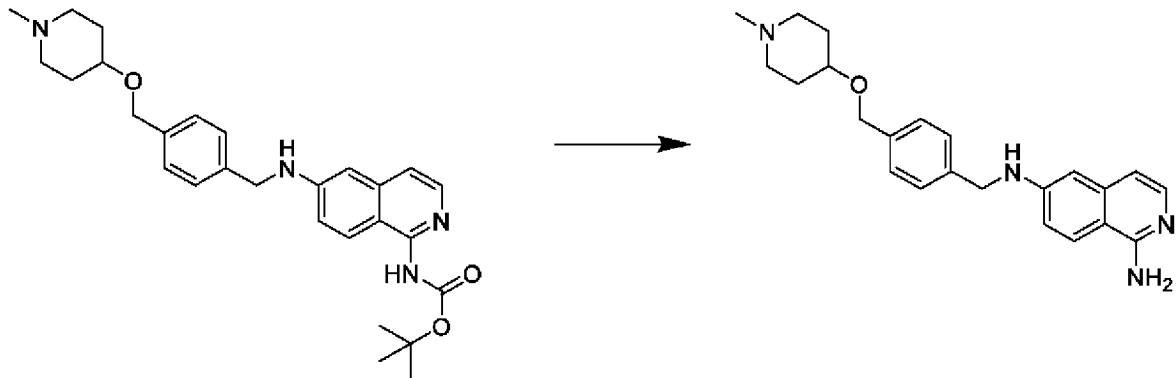
Трет-бутил-(6-(((4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



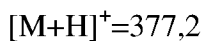
Трет-бутил(6-бромизохинолин-1-ил)карбамат (130 мг, 0,40 ммоль) вводили в реакцию с (4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)фенил)метанамином (85 мг, 0,36 ммоль) по общей методике 4 и NaOtBu (80 мг, 0,83 ммоль) в THF (3 мл) при 60°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7 М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (170 мг, 93% выход) в виде бесцветного твердого вещества.



N6-(4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,6-диамин



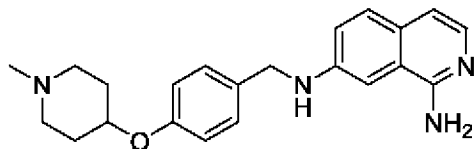
Удаление защитной группы Boc из трет-бутил(6-(((4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (155 мг, 0,33 ммоль) проводили по общей методике 7b. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (82 мг, 66% выход) в виде бесцветного твердого вещества.



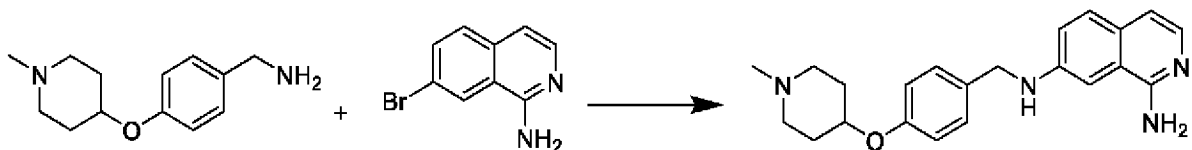
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,43-1,53 (2H, m), 1,77-1,87 (2H, m), 1,94-2,02 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,55-2,61 (2H, m), 3,29-3,36 (1H, m), 4,35 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,45 (2H, s), 6,28 (2H, s), 6,46 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,52 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,75 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,87 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,25-7,30 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,84 (1H, d, J=9,1 Гц)

Пример № 1003

N7-(4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)бензил)изохинолин-1,7-диамин



N7-(4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)бензил)изохинолин-1,7-диамин



По общей методике 4, 7-бромизохинолин-1-амин (51 мг, 0,23 ммоль) вводили в

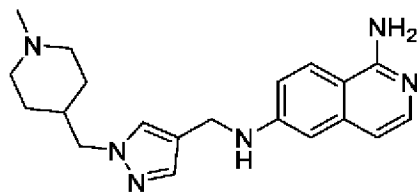
реакцию с (4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)метанамином (50 мг, 0,23 ммоль) с использованием NaOtBu (2M в THF) (0,23 мл, 0,46 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (3 мл) при 50°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (5-50% в щелочной подвижной фазе) и получали продукт (5 мг, 6% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества.

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

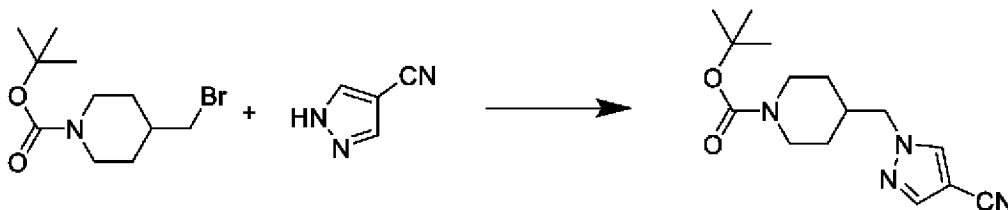
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,53-1,64 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,10-2,18 (5H, m), 2,56-2,62 (2H, m), 4,26-4,35 (3H, m), 6,26 (2H, s), 6,31 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,71 (1H, d, J=5,7 Гц), 6,89-6,92 (2H, m), 7,01 (1H, d, J=2,2 Гц), 7,11 (1H, dd, J=8,8, 2,2 Гц), 7,32-7,35 (2H, m), 7,40 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,49 (1H, d, J=5,7 Гц).

Пример № 3253

N6-((1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



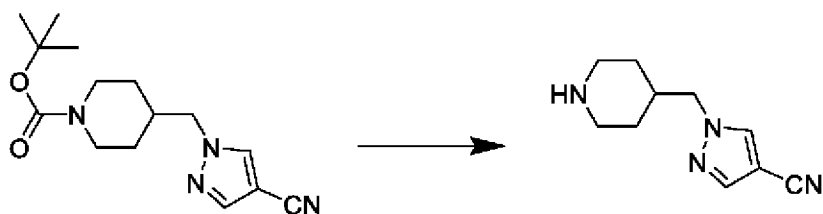
Трет-бутил-4-((4-циано-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



По общей методике 5b раствор трет-бутил-4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилата (1,20 г, 4,30 ммоль), 1H-пиразол-4-карбонитрила (250 мг, 2,69 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (921 мг, 6,66 ммоль) перемешивали в NMP (5 мл) в микроволновой печи при 130°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали с помощью MeOH (5 мл) и разбавляли водой (50 мл). Продукт экстрагировали с помощью ТВМЕ (2×50 мл) и промывали рассолом (50 мл). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали и получали продукт (756 мг, 89% выход) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,00 -1,10 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,94 -2,05 (1H, m), 2,08 -2,21 (2H, m), 2,65-2,75 (2H, m), 3,91 (2H, s), 4,08 (2H, d, J=7,1 Гц), 8,07 (1H, s), 8,55 (1H, s).

1-(пиперидин-4-илметил)-1H-пиразол-4-карбонитрил

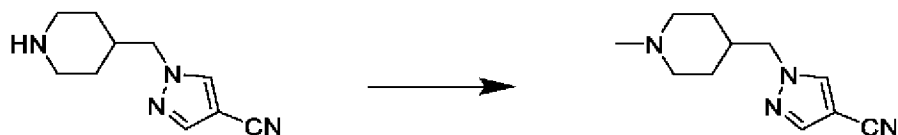


Удаление защитной группы *tert*-бутил из трет-бутил-4-((4-циано-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (900 мг, 3,10 ммоль) проводили по общей методике 7b и получали продукт (517 мг, 76% выход) в виде светло-оранжевого масла.

$$[M+H]^+ = 191,1$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,99-1,12 (2H, m), 1,30-1,40 (2H, m), 1,83-1,94 (1H, m), 2,34-2,44 (2H, m), 2,87-2,98 (2H, m), 4,04 (2H, d,  $J=7,2$  Гц), 8,06 (1H, s), 8,55 (1H, s). NH не наблюдали.

1-((1-Метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил

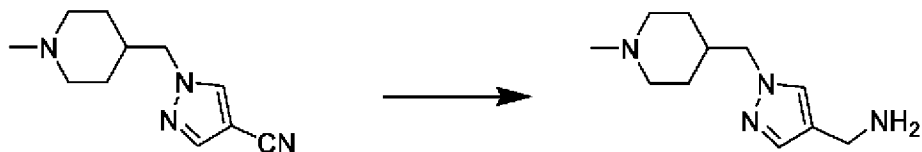


По общей методике 9, 1-(пиперидин-4-илметил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (498 мг, 2,62 ммоль) вводили в реакцию с параформальдегидом (314 мг, 10,44 ммоль) в DCM (6,5 мл) и DMF (0,5 мл) при 40°C в течение 5 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7M  $\text{NH}_3$  в MeOH) в DCM) и получали продукт (352 мг, 63% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

$$[M+H]^+ = 205,3$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,12 -1,26 (2H, m), 1,34 -1,45 (2H, m), 1,68 -1,82 (3H, m), 2,12 (3H, s), 2,68 -2,76 (2H, m), 4,06 (2H, d,  $J=7,2$  Гц), 8,06 (1H, s), 8,55 (1H, s).

(1-((1-Метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)метанамин



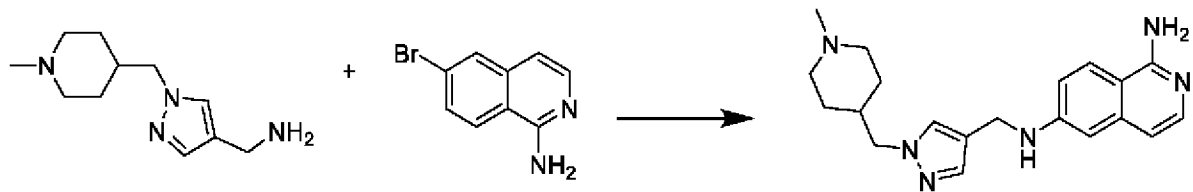
Нитрил, 1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (200 мг, 0,98 ммоль) восстанавливали по общей методике 3a с использованием Ni Ренея CatCart в течение 4 ч. Неочищенный остаток растворяли в MeOH пропускали прямо через SCX. Продукт элюировали с помощью раствор 7M  $\text{NH}_3$  в MeOH (180 мг, 50% выход) и выделяли в виде бесцветного масла.

$$[M+H]^+ = 209,4$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,10-1,23 (2H, m), 1,37-1,46 (2H, m), 1,62-1,71 (1H, m), 1,73-1,80 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,67-2,75 (2H, m), 3,56 (2H, s), 3,91 (2H, d,  $J=7,2, 4,0$  Гц), 7,32 (1H, d,  $J=2,7$  Гц), 7,51 (1H, s).  $\text{NH}_2$  маскировался пиком воды.

N6-((1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)метил)изохинолин-1,6-

диамин



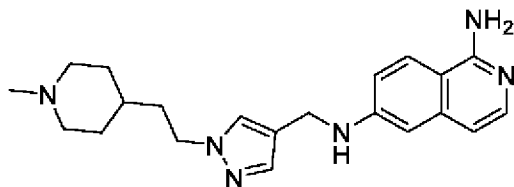
По общей методике 4, (1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)метанамином (40 мг, 0,19 ммоль) вводили в реакцию с 6-бромизохиолин-1-амином (43 мг, 0,19 ммоль) с использованием NaOtBu (37 мг, 0,38 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (3 мл) 50°C в течение 18 ч. После элюирования через SCX неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (10-40% в щелочной подвижной фазе) и получали продукт (9,0 мг, 13% выход) в виде белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=351,4$$

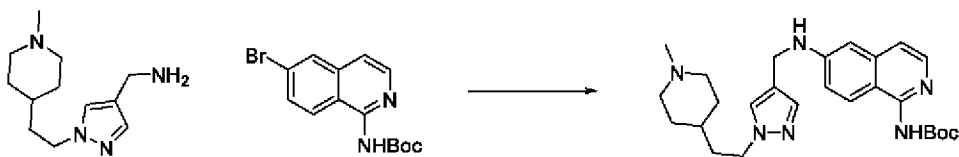
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,10-1,22 (2H, m), 1,37-1,44 (2H, m), 1,62-1,78 (3H, m), 2,11 (3H, s), 2,66-2,73 (2H, m), 3,93 (2H, d, J=7,2 Гц), 4,15 (2H, d, J=5,4 Гц), 6,28 (2H, s), 6,36 (1H, t, J=5,5 Гц), 6,54 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,59 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,86 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 7,42 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,66 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=9,0 Гц).

Пример № 3254

N6-((1-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)метил)изохиолин-1,6-диамин



Трет-бутил-(6-(((1-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)изохиолин-1-ил)карбамат



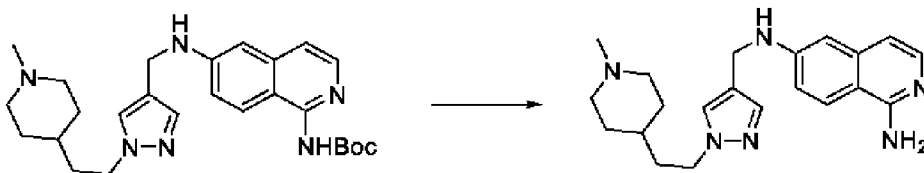
По общей методике 4, (1-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)метанамином (75 мг, 0,34 ммоль) вводили в реакцию с трет-бутил-(6-бромизохиолин-1-ил)карбаматом (120 мг, 0,37 ммоль) в присутствии NaOtBu (80 мг, 0,83 ммоль) в THF (3 мл) при 60°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (121 мг, 69% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$$[M+H]^+=465,3$$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,18-1,43 (3H, m), 1,47 (9H, s), 1,64-1,77 (2H, m), 1,77-

1,88 (2H, m), 2,66-2,82 (6H, m), 3,30 -3,38 (1H, m), 4,11 (2H, t, J=7,1 Гц), 4,21 (2H, d, J=5,4 Гц), 6,70 (1H, s), 6,80-6,96 (1H, m), 6,95-7,12 (1H, m), 7,12-7,30 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,75-8,01 (2H, m). 8,17-8,30 (1H, m)

N6-((1-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



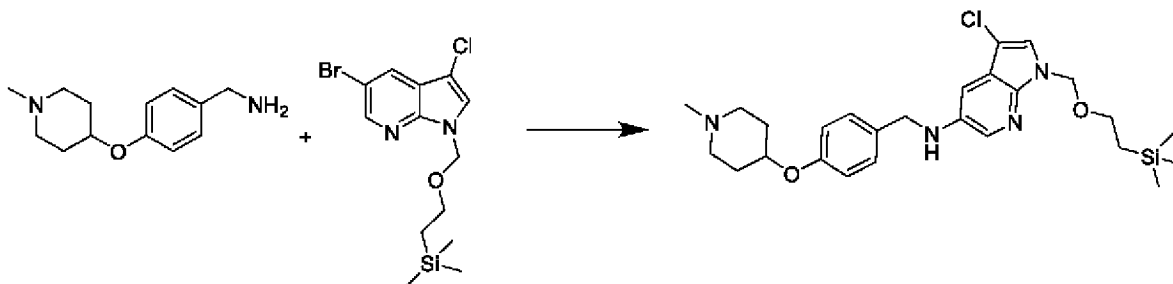
Из трет-бутил-(6-(((1-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (100 мг, 0,22 ммоль) удаляли защитную группу по общей методике 7b. После элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (35 мг, 43% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,04-1,18 (2H, m), 1,54-1,74 (7H, m), 2,09 (3H, s), 2,62-2,70 (2H, m), 4,07 (2H, t, J=7,2 Гц), 4,15 (2H, d, J=5,3 Гц), 6,28 (2H, s), 6,37 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,54 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,59 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,86 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 7,42 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,69 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=9,1 Гц)

Пример № 1004

3-Хлор-N-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)бензил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амин

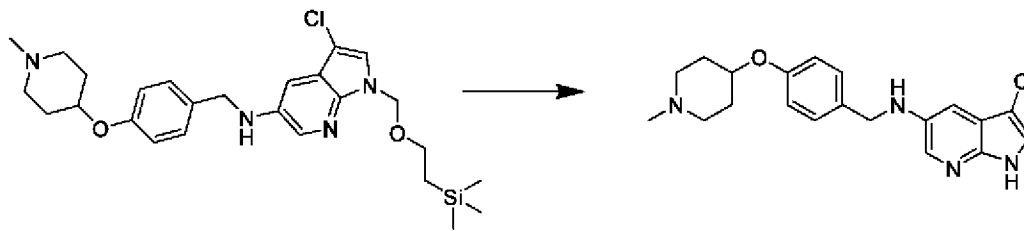


По общей методике 4, (4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)метанамин (61 мг, 0,28 ммоль) вводили в реакцию с 5-бром-3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридином (100 мг, 0,28 ммоль), в присутствии 2M NaOtBu в THF (0,28 мл, 0,56 ммоль) при КТ в течение 1 ч. После элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (1% NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (65 мг, 38% выход) в виде желтого масла.

$[M+H]^+ = 501,2$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -0,10 (9H, s), 0,76-0,82 (2H, m), 1,55-1,65 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,13-2,24 (5H, m), 2,57-2,67 (2H, m), 3,42-3,53 (2H, m), 4,25 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,27-4,36 (1H, m), 5,48 (2H, s), 6,20 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,87-6,93 (3H, m), 7,28-7,31 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=2,6 Гц)

3-Хлор-N-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)бензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амин



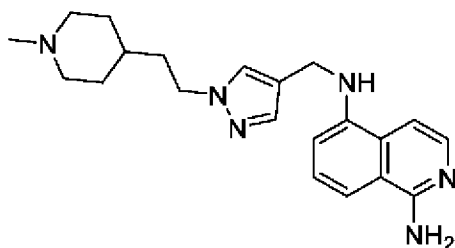
К раствору 3-хлор-N-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)бензил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амина (40 мг, 0,08 ммоль) в DCM (1 мл), который охлаждали на бане лед/вода, по каплям добавляли TFA (0,10 мл, 1,30 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционной смеси давали нагреться до rt и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeOH (3 мл) и пропускали прямо через SCX и промывали с помощью MeOH (30 мл). Искомое соединение элюировали с помощью 7M NH<sub>3</sub> в MeOH (50 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (1% NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM), затем с помощью препаративной HPLC (5-50% MeCN в воде, щелочная подвижная фаза) и получали продукт (7,0 мг, 23% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 371,1$$

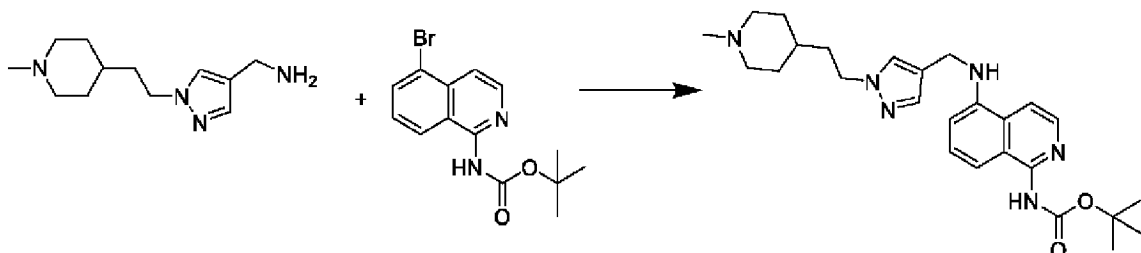
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,57-1,67 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,15-2,24 (5H, m), 2,59-2,67 (2H, m), 4,23 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,28-4,36 (1H, m), 6,06 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,87 (1H, d, J=2,6 Гц), 6,89-6,93 (2H, m), 7,28-7,32 (2H, m), 7,41 (1H, d, J=2,8 Гц), 7,88 (1H, d, J=2,6 Гц), 11,44 (1H, d, J=1,8 Гц)

Пример № 3255

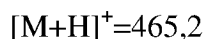
N5-((1-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



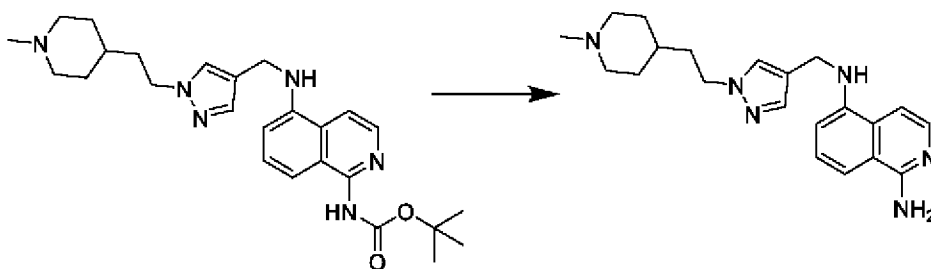
Трет-бутил-(5-(((1-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



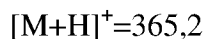
По общей методике 4, (1-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)метанамина (75 мг, 0,34 ммоль) вводили в реакцию с трет-бутил-(5-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (120 мг, 0,37 ммоль), в присутствии NaOtBu (80 мг, 0,83 ммоль) в THF (5 мл) при 60°C в течение 5 ч. После остановки реакции с помощью AcOH (40 мкл, 0,70 ммоль) в течение 5 мин добавляли 1M NH<sub>3</sub> в MeOH (20 мл) и реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7 M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (35 мг, 22% выход) в виде почти белого твердого вещества.



N5-((1-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



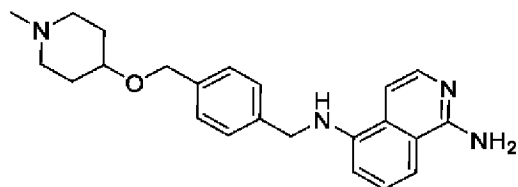
Из трет-бутил-(5-(((1-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (35 мг, 0,075 ммоль) удаляли защитную группу по общей методике 7b. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (5,0 мг, 17% выход) в виде красного твердого вещества.



<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,04-1,21 (3H, m), 1,57-1,68 (4H, m), 1,81-1,94 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,74-2,81 (2H, m), 4,05 (2H, t, J=7,2 Гц), 4,26 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,32 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,49 (2H, s), 6,63 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,12 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,18(1H, t, J=8,0 Гц), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,40 (1H, d, J=0,7 Гц), 7,64 (1H, s), 7,71 (1H, d, J=6,1 Гц)

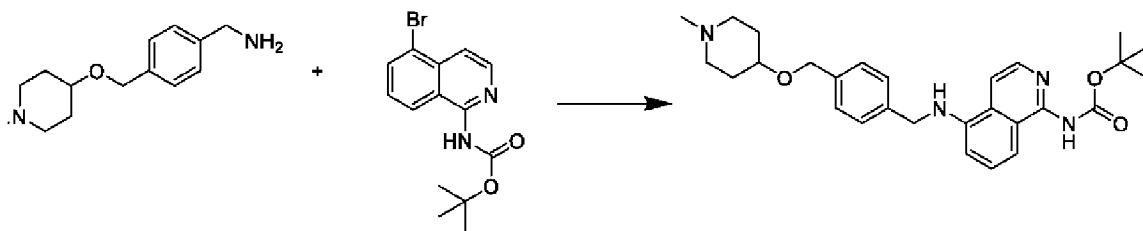
Пример № 2186

N5-(4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1,5-диамин



Трет-бутил-(5-((4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат

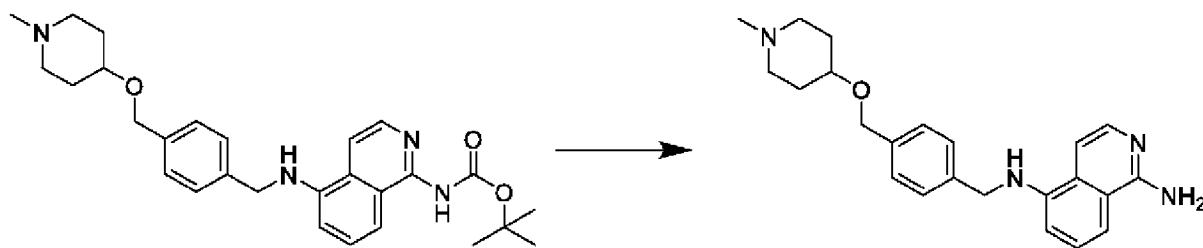




По общей методике 4, (4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)фенил)метанамин (60 мг, 0,26 ммоль) вводили в реакцию с трет-бутил-(5-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (90 мг, 0,28 ммоль) и NaOtBu (50 мг, 0,52 ммоль) в THF (3 мл) при 60°C в течение 3 ч. После остановки реакции и концентрирования в вакууме неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (50 мг, 40% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=477,3$$

N5-(4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,5-диамин



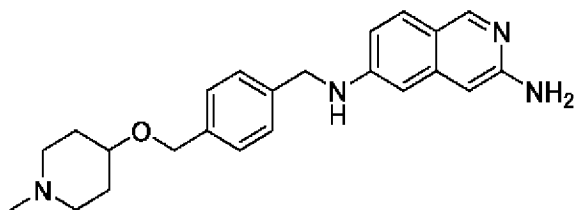
Из трет-бутил-(5-(((4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (50 мг, 0,10 ммоль) удаляли защитную группу по общей методике 7b. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (21 мг, 49% выход) в виде желтого твердого вещества.

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

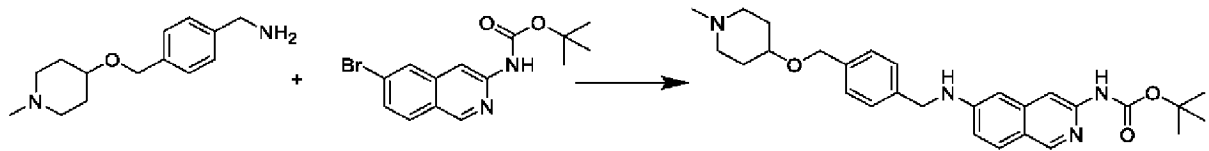
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,43-1,57 (2H, m), 1,79-1,89 (2H, m), 2,02-2,14 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,59-2,66 (2H, m), 3,37-3,39 (1H, m), 4,44 (2H, s), 4,45 (2H, s), 6,43 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,50 (2H, s), 6,76 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,07-7,13 (1H, m), 7,21 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,23-7,28 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,32-7,36 (2H, m), 7,75 (1H, d, J=6,1 Гц)

Пример № 2189

N6-(4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-3,6-диамин



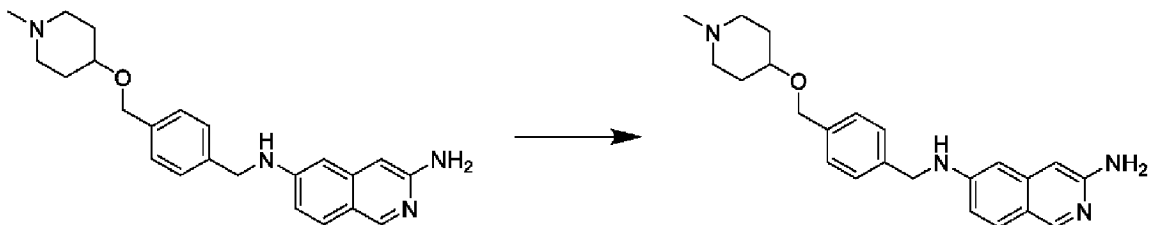
Трет-бутил-(6-(((4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-3-ил)карбамат



По общей методике 4, трет-бутил-(6-бромизохинолин-3-ил)карбамат (69 мг, 0,21 ммоль) вводили в реакцию с (4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)фенил)метанамин (50 мг, 0,21 ммоль) в присутствии 2M NaOtBu в THF (0,2 мл, 0,4 ммоль) в THF (3 мл) при 60°C в течение 1 ч. После элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (64 мг, 62% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 477,3$$

N6-(4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-3,6-диамин



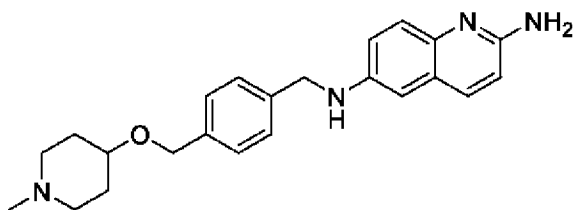
Из трет-бутил-(6-(((4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-3-ил)карбамата (64 мг, 0,13 ммоль) удаляли защитную группу по общей методике 7b. После элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (5-50% MeCN в воде, щелочная подвижная фаза) и получали продукт (23 мг, 44% выход) в виде бледно-розового твердого вещества.

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

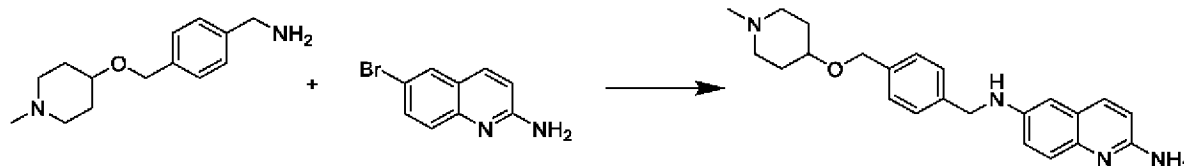
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,43-1,52 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 1,96-2,02 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,54-2,61 (2H, m), 3,34-3,37 (1H, m), 4,33 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,45 (2H, s), 5,48 (2H, s), 6,17-6,23 (2H, m), 6,67 (1H, dd, J=8,9, 2,2 Гц), 6,75 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,28 (2H, d, J=8,1 Гц), 7,35 (2H, d, J=8,1 Гц), 7,44 (1H, d, J=8,9 Гц), 8,37 (1H, s).

Пример № 2187

N6-(4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)хинолин-2,6-диамин



N6-(4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)хинолин-2,6-диамин



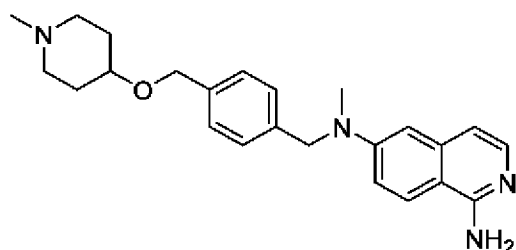
По общей методике 4, 6-бромхинолин-2-амин (106 мг, 0,47 ммоль) вводили в реакцию с (4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)фенил)метанамин (111 мг, 0,47 ммоль) в присутствии 2М NaOtBu в THF (0,48 мл, 0,96 ммоль) в THF (3 мл) при 60°C в течение 2 ч. После элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (5-50% MeCN в воде, щелочная подвижная фаза) и получали продукт (11 мг, 6% выход) в виде почти белого твердого вещества.

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

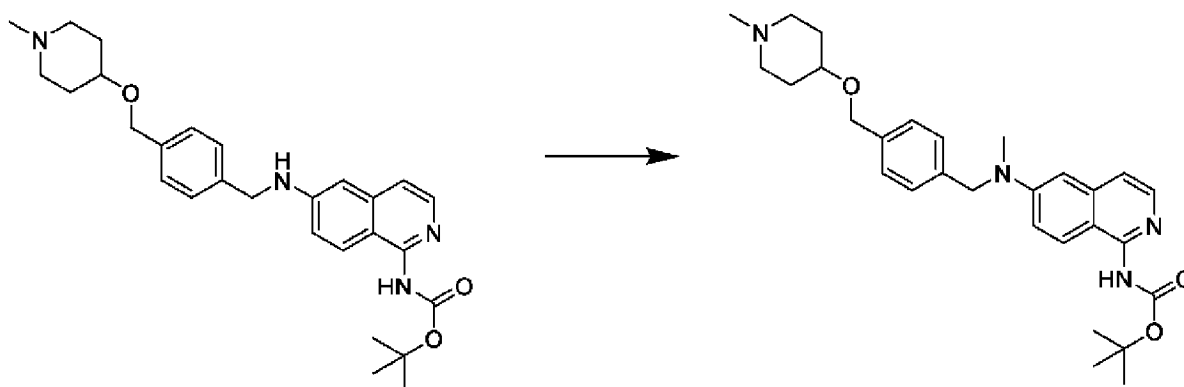
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,44-1,52 (2H, m), 1,80-1,87 (2H, m), 1,95-2,02 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,55-2,62 (2H, m), 3,33-3,37 (1H, m), 4,30 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,45 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,24 (1H, t, J= 6,0 Гц), 6,50 (1H, s), 6,59 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,09 (1H, dd, J=8,9, 2,3 Гц), 7,28 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,32 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,37 (2H, d, J=8,0 Гц), 8,44 (1H, s).

Пример № 2190

N6-метил-N6-(4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,6-диамин



Трет-бутил-(6-(метил(4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат

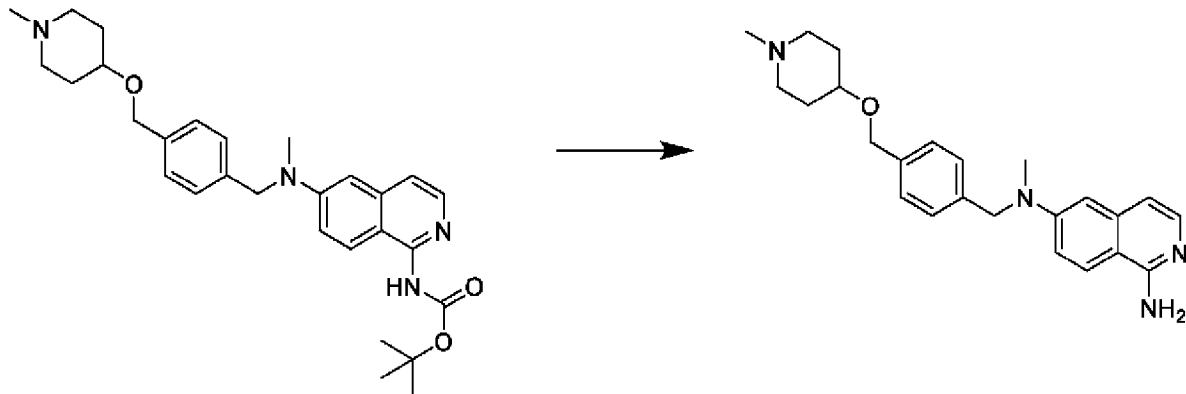


По общей методике 9 трет-бутил-(6-(((4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат (95 мг, 0,20 ммоль), вводили в реакцию с параформальдегидом (24 мг, 0,81 ммоль) в DCM (3 мл) и DMF (0,3 мл) при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли в 0,7М NH<sub>3</sub>/MeOH (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью

флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-15% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (50 мг, 36% выход) в виде бесцветного смолообразного вещества.

$$[M+H]^+=491,5$$

N6-метил-N6-(4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,6-диамин



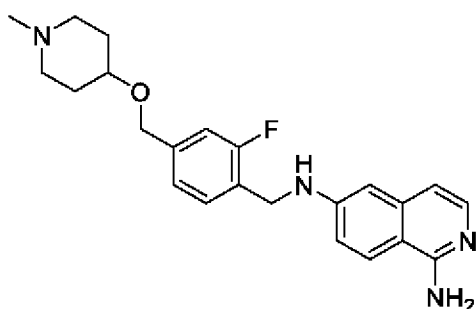
Из трет-бутил-(6-(метил(4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (46 мг, 0,09 ммоль) удаляли защитную группу по общей методике 7b при КТ в течение 48 ч. После элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7 М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (15 мг, 39% выход) в виде кремового твердого вещества.

$$[M+H]^+=391,5$$

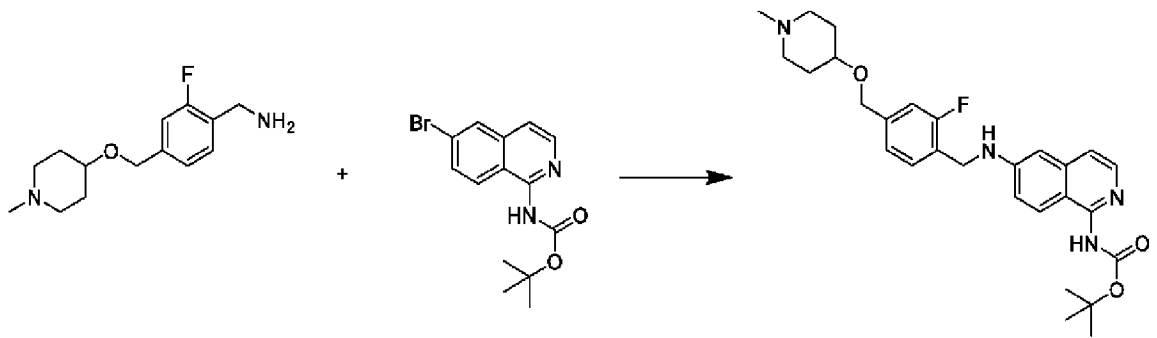
<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,42-1,53 (2H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,53-2,62 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,29-3,33 (1H, m), 4,44 (2H, s), 4,70 (2H, s), 6,40 (2H, s), 6,63 (1H, d, J=5,9Гц), 6,69 (1H, d, J=2,6 Гц), 7,04 (1H, dd, J=9,3, 2,7 Гц), 7,16-7,21 (2H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,57 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,94 (1H, d, J=9,2 Гц).

Пример № 2191

N6-(2-фтор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,6-диамин



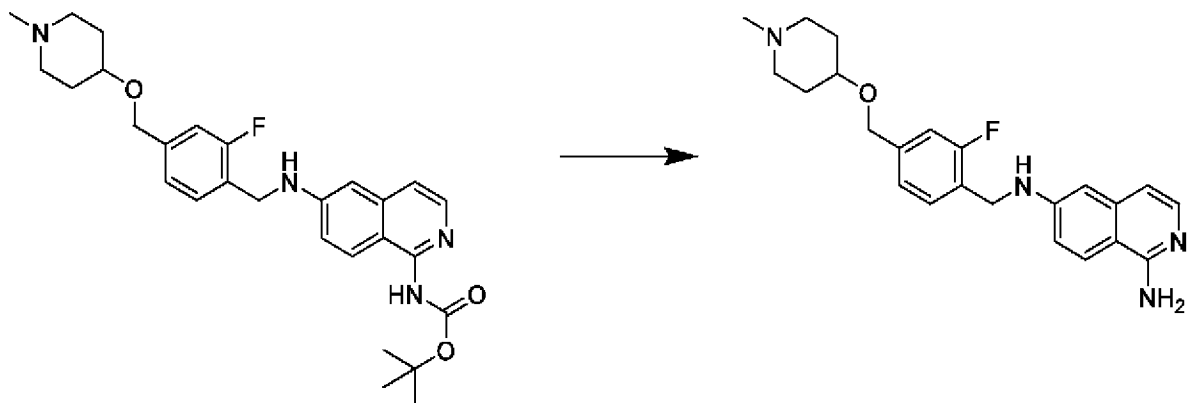
Трет-бутил-(6-((2-фтор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4, (6-бромизохинолин-1-ил)карбамат (141 мг, 0,44 ммоль) вводили в реакцию с (2-фтор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)фенил)метанмином (110 мг, 0,44 ммоль) и NaOtBu (84 мг, 0,87 ммоль) в THF (3 мл) при 60°C в течение 1 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (172 мг, 72% выход) в виде кремового твердого вещества.

$[M+H]^+ = 495,5$

N6-(2-фтор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,6-диамин



Из трет-бутил-(6-((2-фтор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (140 мг, 0,25 ммоль) удаляли защитную группу по общей методике 7b. После элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (96 мг, 93% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

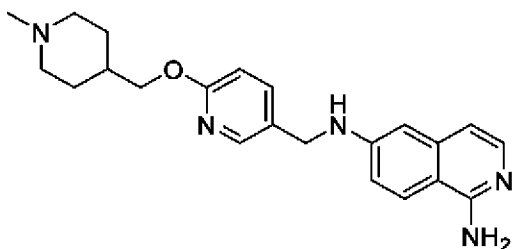
$[M+H]^+ = 395,4$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,42-1,54 (2H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 1,95-2,03 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,54-2,61 (2H, m), 3,34-3,37 (1H, m), 4,38 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,47 (2H, s), 6,30 (2H, s), 6,47-6,50 (1H, m), 6,55 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,67-6,72 (1H, m), 6,86-6,90 (1H, m), 7,10 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,15 (1H, d, J=11,0 Гц), 7,34-7,39 (1H, m), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,86 (1H, d, J=9,0 Гц).

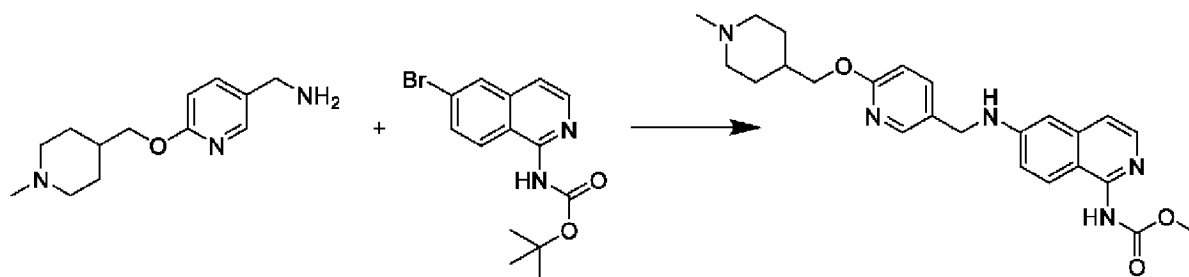
Пример № 1005

N6-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-

диамин



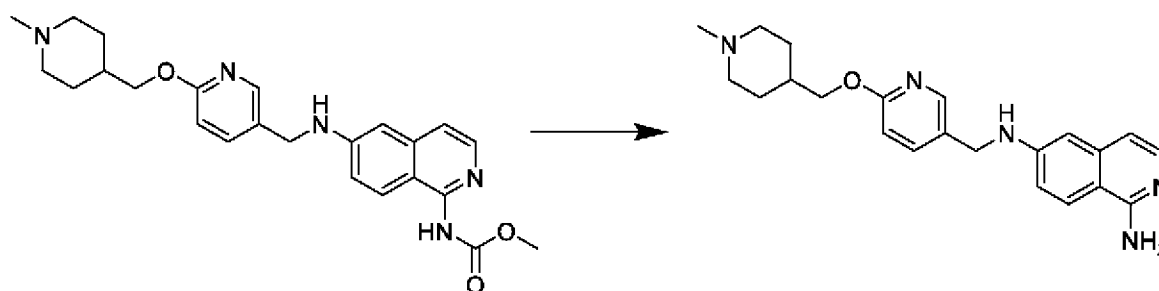
Метил-(6-(((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4, (6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанами́н (75,0 мг, 0,32 ммоль) вводили в реакцию с трет-бутил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (103 мг, 0,32 ммоль), в присутствии 1М  $\text{KO}^t\text{Bu}$  в 1,4-диоксане (0,64 мл, 0,64 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) при  $60^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7М  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$ ) в  $\text{DCM}$ ) и получали продукт (104 мг, 49% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$[\text{M}+\text{H}]^+=436,5$

N6-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



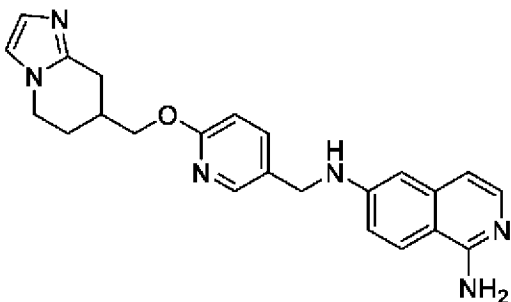
Из метил-(6-(((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (90 мг, 0,21 ммоль) удаляли защитную группу по общей методике 14а в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 2-20% (0,7М  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$ ) в  $\text{DCM}$ ). Продукт лиофилизировали и получали продукт (49 мг, 60% выход) в виде белого твердого вещества.

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

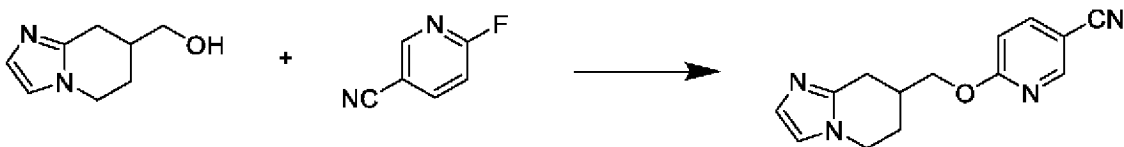
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,19-1,34 (2H, m), 1,63-1,74 (3H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,74-2,82 (2H, m), 4,07 (2H, d,  $J=6,1$  Гц), 4,29 (2H, d,  $J=5,8$  Гц), 6,40 (2H, s), 6,54 (1H, d,  $J=2,4$  Гц), 6,58 (1H, d,  $J=5,9$  Гц), 6,68-6,74 (1H, m), 6,78 (1H, d,  $J=8,5$  Гц), 6,87 (1H, dd,  $J=9,1, 2,4$  Гц), 7,54 (1H, d,  $J=5,9$  Гц), 7,70 (1H, dd,  $J=8,5, 2,5$  Гц), 7,86 (1H, d,  $J=9,0$  Гц), 8,17 (1H, d,  $J=2,4$  Гц)

Пример № 1006

N6-((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)никотинитрил

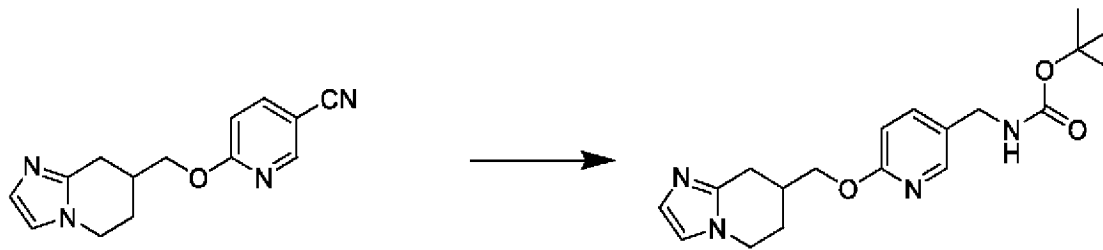


По общей методике 1b, (5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанол (890 мг, 5,85 ммоль) вводили в реакцию с 6-фторникотинитрилом (714 мг, 5,85 ммоль) в течение 5 ч. Неочищенную реакционную смесь прямо пропускали через SCX. SCX промывали с помощью MeOH и продукт элюировали с помощью 7M  $\text{NH}_3$  в MeOH. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7  $\text{NH}_3$  в MeOH) в DCM) и получали продукт (723 мг, 44% выход) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

$[M+H]^+=255,3$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,68-1,80 (1H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 2,51-2,55 (1H, m), 2,94 (1H, ddd,  $J=16,2, 5,0, 1,5$  Гц), 3,84-3,94 (1H, m), 4,04-4,13 (1H, m), 4,37 (2H, d,  $J=6,6$  Гц), 6,81 (1H, d,  $J=1,2$  Гц), 7,00 (1H, d,  $J=1,2$  Гц), 7,06 (1H, dd,  $J=8,7, 0,8$  Гц), 8,18 (1H, dd,  $J=8,7, 2,4$  Гц), 8,71 (1H, dd,  $J=2,4, 0,8$  Гц)

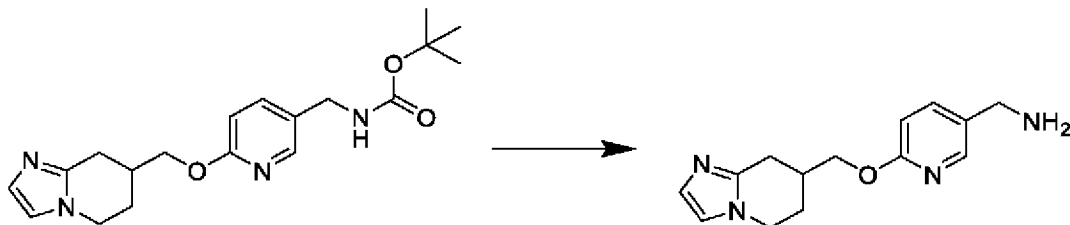
Трет-бутил-((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)карбамат



По общей методике 3d нитрил, 6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)никотинонитрил (400 мг, 1,57 ммоль) восстанавливали в MeOH (14 мл) и THF (9,0 мл). Через 18 ч добавляли воду (2 мл) и реакционную смесь фильтровали, промывали с помощью THF (20 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (315 мг, 45% выход) в виде липкого бесцветного смолообразного вещества.

$$[M+H]^+ = 359,4$$

(6-((5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанамин

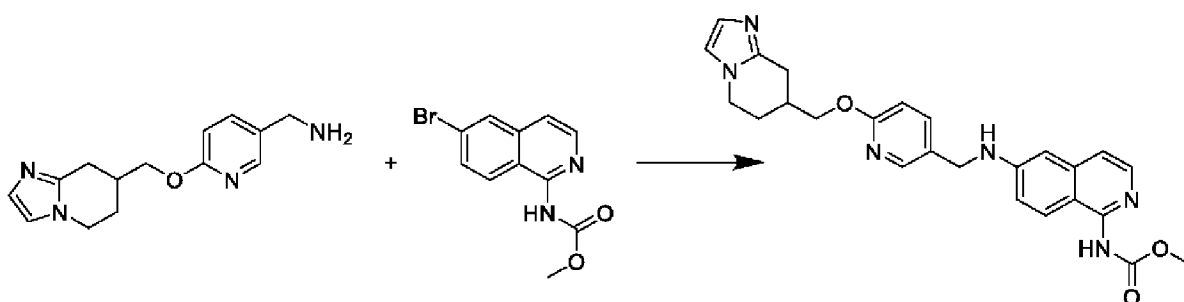


Удаление защитной группы Boc из трет-бутил-(((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)карбамата (170 мг, 0,47 ммоль) проводили по общей методике 7b. После элюирования через SCX продукт выделяли (124 мг, 90% выход) в виде бледно-желтого масла.

$$[M+H]^+ = 259,3$$

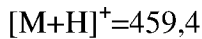
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,66-1,80 (1H, m), 2,08-2,18 (1H, m), 2,31-2,44 (1H, m), 2,47-2,50 (1H, m, маскировался посредством DMSO), 2,93 (1H, ddd, J=16,3, 5,1, 1,5 Гц), 3,76 (2H, s), 3,83-3,96 (1H, m), 4,03-4,14 (1H, m), 4,26 (2H, dd, J=6,6, 1,4 Гц), 6,81 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,84 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,99 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,73 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 8,11 (1H, d, J=2,4 Гц), (NH<sub>2</sub> не наблюдали).

Метил-(6-(((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат

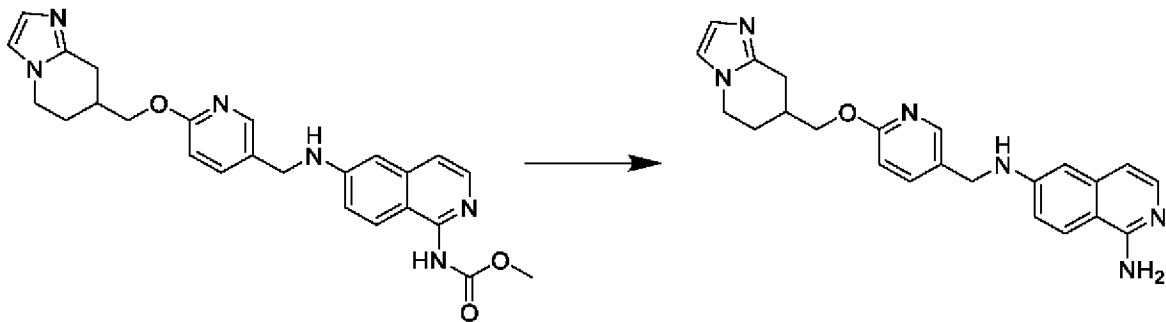




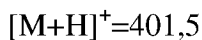
По общей методике 4, (6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанамин (108 мг, 0,42 ммоль) вводили в реакцию с метил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (118 мг, 0,418 ммоль) и NaOtBu (80 мг, 0,83 ммоль) в THF (8 мл) при 60°C в течение 1 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (60 мг, 28% выход) в виде почти белого твердого вещества.



N6-((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



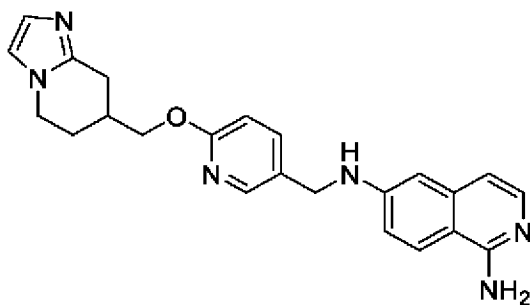
Удаление защитной группы из метил-(6-(((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (57 мг, 0,12 ммоль) проводили по общей методике 14а в течение 18 ч. После остановки реакции, элюирования через SCX и лиофилизации продукт выделяли (45 мг, 89% выход) в виде почти белого твердого вещества.



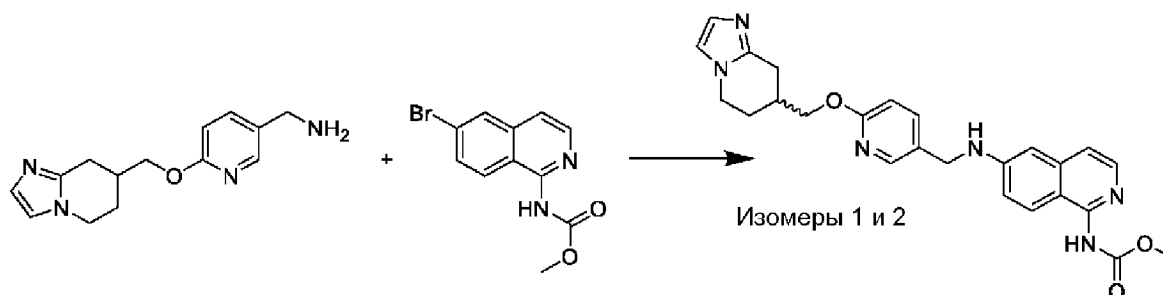
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67-1,78 (1H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 2,31-2,41 (1H, m), 2,45-2,51 (1H, m, частично замаскирован посредством DMSO), 2,92 (1H, ddd, J=16,3, 5,0, 1,5 Гц), 3,84-3,92 (1H, m), 4,05-4,11 (1H, m), 4,25 (2H, d, J=6,6 Гц), 4,31 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,52-6,58 (3H, m), 6,61 (1H, d, J=6,0 Гц), 6,77-6,82 (2H, m), 6,84 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,89 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 6,99 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,53 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,73 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,89 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,4 Гц).

Примеры 1023 и 1024 (энантимеры)

N6-((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



Метил-(6-(((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4, (6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанамин (108 мг, 0,42 ммоль) вводили в реакцию с метил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (118 мг, 0,418 ммоль) и NaOtBu (80 мг, 0,83 ммоль) в THF (8 мл) при 60°C в течение 1 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM). Два энантиомера хирально разделяли на препаративной хиральной Gilson с обращенной фазой с UV детектированием при 260 нм, колонка при температуре окружающей среды, колонка ChiralPAK IC 20×250 мм, 5 мкм, скорость потока 15 мл/мин с использованием 70% MeCN с 30% 0,1% аммиака в воде и получали:

Энантиомер 1:

Метил-(R\*)-(6-(((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат (61 мг, 0,13 ммоль, 26%, 99% чистота), при 1,03 мин, 99% чистота (диодная матрица).

Продукт анализировали с помощью аналитической RP хиральной HPLC (Agilent 1100 HPLC, колонка ChiralPAK IC 2,1×150, 3 мкм скорость потока 0,4 мл/мин при элюировании с помощью 70/30 MeCN/0,1% аммиака в воде; при 5,9 мин, 100% чистота (UV при 240 нм)

$[M+H]^+ = 459,4$

$[M-H]^- = 457,3$

Энантиомер 2:

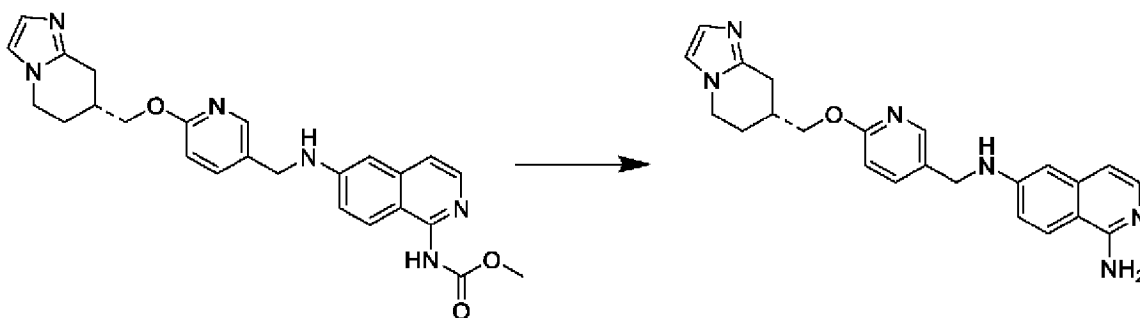
Метил-(S\*)-(6-(((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат (61 мг, 0,13 ммоль, 25%, 97% чистота)

$[M+H]^+ = 459,4$

$[M-H]^- = 457,3$ , при 1,03 мин, 97% чистота (диодная матрица).

Продукт анализировали с помощью аналитической RP хиральной HPLC (Agilent 1100 HPLC, колонка ChiralPAK IC 2,1×150, 3 мкм, скорость потока 0,4 мл/мин при элюировании с помощью 70/30 MeCN/0,1% аммиака в воде; при 7,5 мин, 100% чистота (UV при 240 нм).

6-N-({6-[(7R\*)-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси]пиридин-3-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин (энантиомер 1, пример № 1023)

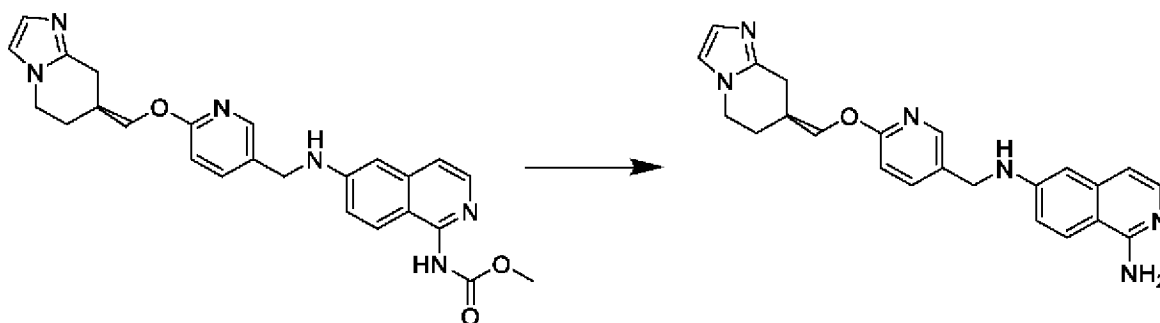


Из энантиомера 1, метил-(R\*)-(6-(((6-(((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (60 мг, 0,13 ммоль) удаляли защитную группу по общей методике 14а в течение 18 ч. После остановки реакции, элюирования через SCX и лиофилизации продукт выделяли (24 мг, 45% выход) в виде белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=401,2$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,66-1,77 (1H, m), 2,09-2,16 (1H, m), 2,33-2,41 (1H, m), 2,45-2,50 (1H, m), 2,92 (1H, dd,  $J=16,4, 5,0$  Гц), 3,88 (1H, td,  $J=12,0, 4,7$  Гц), 4,04-4,11 (1H, m), 4,25 (2H, d,  $J=6,6$  Гц), 4,30 (2H, d,  $J=5,7$  Гц), 6,35 (2H, s), 6,54 (1H, d,  $J=2,3$  Гц), 6,58 (1H, d,  $J=5,9$  Гц), 6,70 (1H, t,  $J=5,8$  Гц), 6,80 (1H, s), 6,84 (1H, d,  $J=8,5$  Гц), 6,87 (1H, dd,  $J=9,0, 2,3$  Гц), 6,99 (1H, s), 7,55 (1H, d,  $J=5,8$  Гц), 7,73 (1H, dd,  $J=8,5, 2,5$  Гц), 7,86 (1H, d,  $J=9,0$  Гц), 8,20 (1H, d,  $J=2,4$  Гц).

6-N-({6-[(7S\*)-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси]пиридин-3-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин (энантиомер 2, пример № 1024)



Из энантиомера 2, метил-(S\*)-(6-(((6-(((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (60 мг, 0,13 ммоль) удаляли защитную группу по общей методике 14а в течение 18 ч. После остановки реакции, элюирования через SCX и лиофилизации продукт выделяли (29 мг, 54% выход) в виде почти белого твердого вещества.

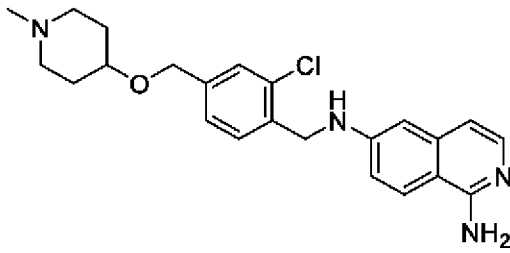
$$[M+H]^+=401,2$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,66-1,77 (1H, m), 2,09-2,16 (1H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,45-2,49 (1H, m), 2,92 (1H, dd,  $J=16,2, 5,0$  Гц), 3,88 (1H, td,  $J=11,9, 4,7$  Гц), 4,03-4,11 (1H, m), 4,25 (2H, d,  $J=6,6$  Гц), 4,30 (2H, d,  $J=5,7$  Гц), 6,33 (2H, s), 6,54 (1H, d,  $J=2,3$  Гц), 6,57 (1H, d,  $J=5,9$  Гц), 6,69 (1H, t,  $J=5,8$  Гц), 6,80 (1H, d,  $J=1,2$  Гц), 6,84 (1H, d,  $J=8,5$  Гц), 6,87 (1H, dd,  $J=9,0, 2,3$  Гц), 6,99 (1H, s), 7,55 (1H, d,  $J=5,8$  Гц), 7,73 (1H, dd,  $J=8,5, 2,5$  Гц),

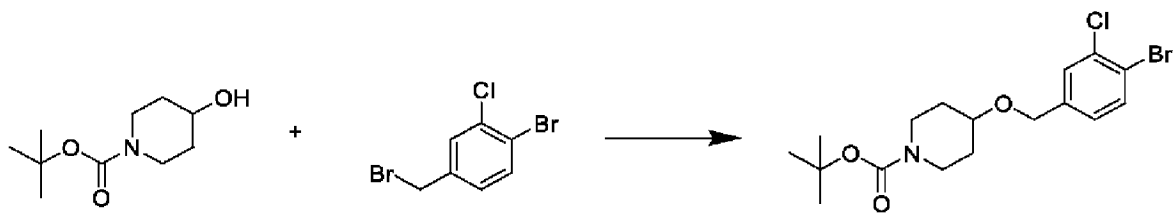
7,85 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,19 (1H, d, J=2,4 Гц)

Пример № 2192

N6-(2-хлор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,6-диамин



Трет-бутил-4-((4-бром-3-хлорбензил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

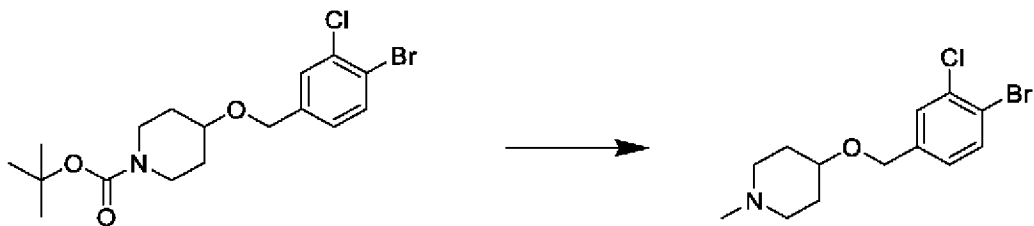


По общей методике 1а, трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (708 мг, 3,52 ммоль) вводили в реакцию с 1-бром-4-(бромметил)-2-хлорбензолом (1,00 г, 3,52 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc в изогексане) и получали продукт (990 мг, 68% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$[M-tBu+H]^+ = 347,8$

$^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,35-1,44 (11H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 2,98-3,09 (2H, m), 3,56 (1H, tt, J=8,1, 3,7 Гц), 3,59-3,67 (2H, m), 4,51 (2H, s), 7,25 (1H, dd, J=8,2, 2,0 Гц), 7,57 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,74 (1H, d, J=8,2 Гц).

4-((4-Бром-3-хлорбензил)окси)-1-метилпиперидин



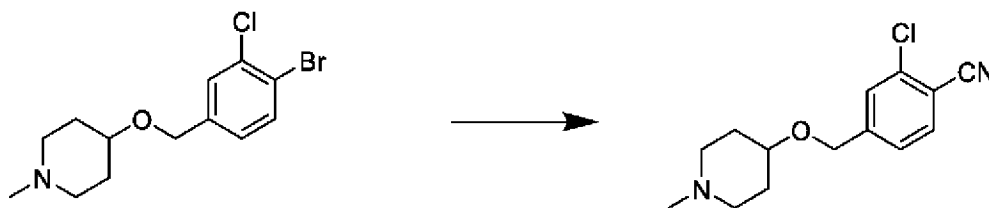
Трет-бутил-4-((4-бром-3-хлорбензил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (990 мг, 2,45 ммоль) вводили в реакцию по общей методике 10 в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали затем переносили в EtOAc (50 мл), промывали с помощью 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мл) и рассолом (30 мл). Органические фазы сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали и получали продукт (780 мг, 95% выход) в виде бесцветного масла.

$[M+H]^+ = 318,0$

$^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,46-1,58 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 1,96-2,05 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,55-2,62 (2H, m), 3,36 (1H, tt, J=8,5, 4,0 Гц), 4,48 (2H, s), 7,24 (1H, dd, J=8,2,

2,0 Гц), 7,56 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,74 (1H, d, J=8,2 Гц).

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

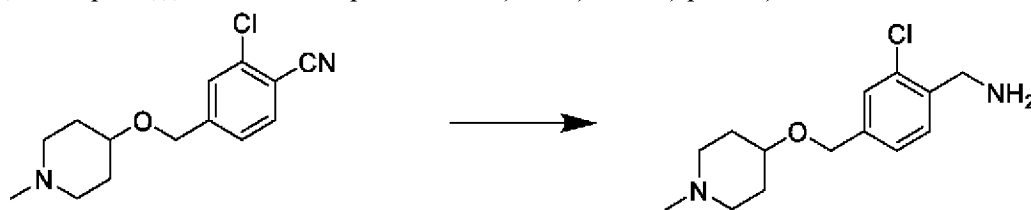


По общей методике 2, 4-((4-бром-3-хлорбензил)окси)-1-метилпиперидин (400 мг, 1,26 ммоль) вводили в реакцию при 80°C 16 ч. Концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (203 мг, 83% выход) в виде белого твердого вещества.

[M+H]<sup>+</sup>=256,1

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,47-1,59 (2H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 1,96-2,07 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,56-2,63 (2H, m), 3,39 (1H, tt, J=8,5, 4,1 Гц), 4,60 (2H, s), 7,48-7,51 (1H, m), 7,67 (1H, d, J=1,4 Гц), 7,96 (1H, d, J=8,0 Гц)

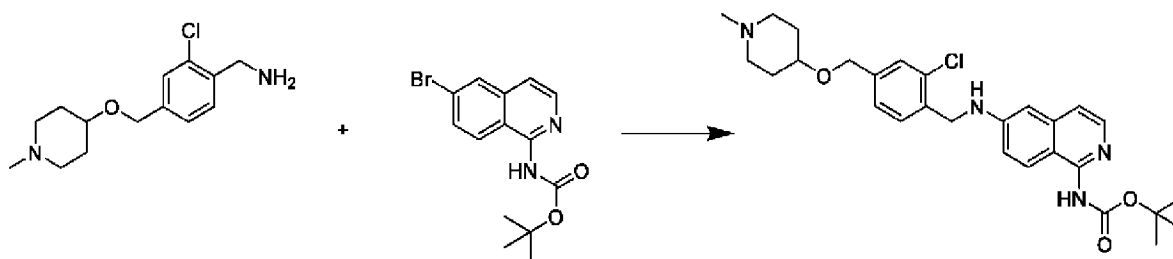
(2-Хлор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)фенил)метанамин



Нитрил, 2-хлор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензонитрил (185 мг, 0,70 ммоль) восстанавливали по общей методике 3b в течение 16 ч. Продукт выделяли (162 мг, 82% выход) в виде желтого смолообразного вещества.

[M+H]<sup>+</sup>=269,0

Трет-бутил-(6-((2-хлор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат

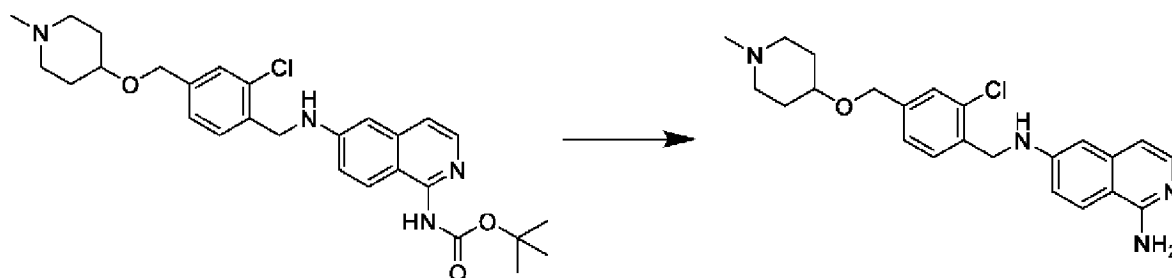


По общей методике 4, (2-хлор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)фенил)метанамин (100 мг, 0,37 ммоль) вводили в реакцию с трет-бутил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (120 мг, 0,37 ммоль) в присутствии 1М KO<sup>t</sup>Bu в THF (0,74 мл, 0,74 ммоль) в THF (4 мл) при 60°C в течение 8 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (38 мг, 19% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$[M+H]^+=511,2$

N6-(2-хлор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,6-

диамин



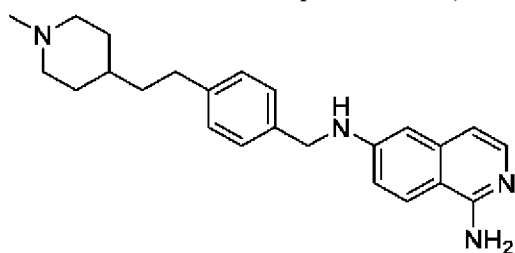
Из трет-бутил-(6-((2-хлор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (38 мг, 0,074 ммоль) удаляли защитную группу по общей методике 7b. После элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM). Продукт лиофилизировали и получали продукт (12 мг, 38% выход) в виде белого твердого вещества.

$[M+H]^+=411,2$

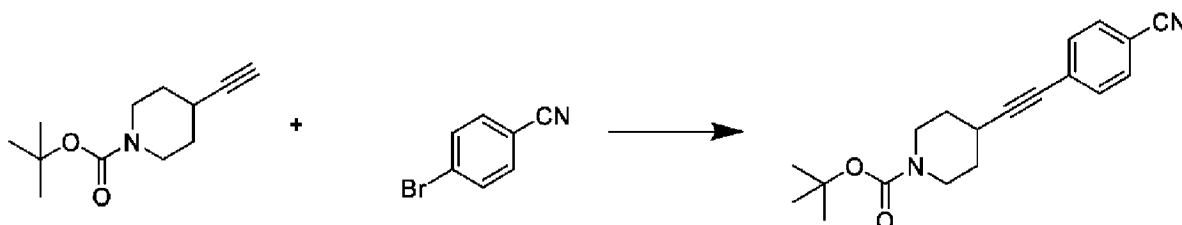
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,44-1,53 (2H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 1,95-2,02 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,54-2,61 (2H, m), 3,32-3,38 (1H, m), 4,41 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,47 (2H, s), 6,30 (2H, s), 6,41 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,78 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,89 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,23 (1H, dd, J=8,0, 1,7 Гц), 7,38 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,42 (1H, d, J=1,6 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,0 Гц).

Пример № 2177

N6-(4-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)бензил)изохинолин-1,6-диамин



Трет-бутил-4-((4-цианофенил)этинил)пиперидин-1-карбоксилат



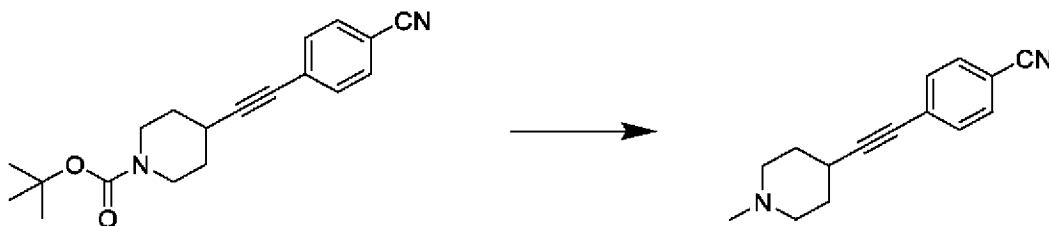
Суспензию 4-бромбензонитрила (1,04 г, 5,73 ммоль), трет-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,78 ммоль) и йодида меди(I) (46 мг, 0,24 ммоль) в NEt<sub>3</sub> (10 мл) продували с помощью N<sub>2</sub>, затем добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (552 мг, 0,48 ммоль) и смесь продували в течение еще 30 мин с помощью N<sub>2</sub>. Реакционную смесь нагревали при

90°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционной смеси давали охладиться, и добавляли воду (30 мл), затем водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические вещества сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc в изогексане) и получали продукт (1,59 г, 96% выход) в виде оранжевого твердого вещества.

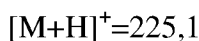


<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,40 (9H, s), 1,48-1,57 (2H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 2,87-2,94 (1H, m), 3,09-3,20 (2H, m), 3,61-3,67 (2H, m), 7,55-7,61 (2H, m), 7,79-7,85 (2H, m) част./млн.

4-((1-Метилпиперидин-4-ил)этинил)бензонитрил

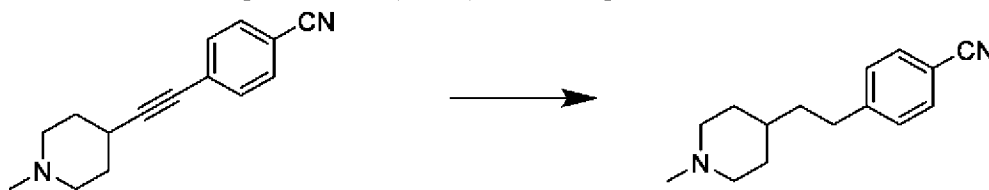


По общей методике 10, трет-бутил-4-((4-цианофенил)этинил)пиперидин-1-карбоксилат (1,00 г, 3,22 ммоль) вводили в реакцию в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали затем переносили в EtOAc (50 мл), промывали с помощью 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мл) и рассолом (3×30 мл). Органические фазы сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали и получали продукт (451 мг, 59% выход) в виде почти белого твердого вещества.

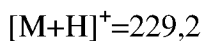


<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,57-1,70 (2H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,12-2,25 (5H, m), 2,60-2,72 (3H, m), 7,54-7,59 (2H, m), 7,80-7,84 (2H, m) част./млн.

4-(2-(1-Метилпиперидин-4-ил)этил)бензонитрил

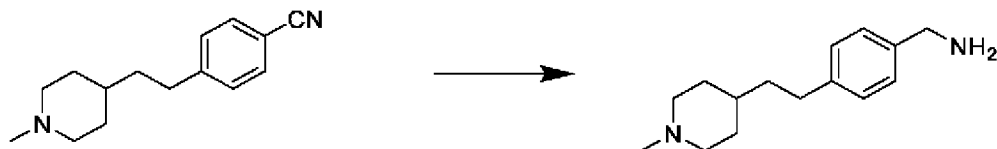


К раствору 4-((1-метилпиперидин-4-ил)этинил)бензонитрила (100 мг, 0,45 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 10% Pd/C (50 мг, 0,05 ммоль) и перемешивали при давлении H<sub>2</sub> (3 бар) в стальном автоклаве в течение 16 ч. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через целит® и промывали с помощью EtOH (10 мл), затем концентрировали в вакууме и получали продукт (99 мг, 92% выход) в виде белого твердого вещества.



<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,12-1,20 (3H, m), 1,46-1,53 (2H, m), 1,60-1,69 (2H, m), 1,76-1,82 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,64-2,70 (2H, m), 2,71-2,77 (2H, m), 7,40-7,44 (2H, m), 7,72-7,75 (2H, m) част./млн.

## (4-(2-(1-Метилпиперидин-4-ил)этил)фенил)метанами́н

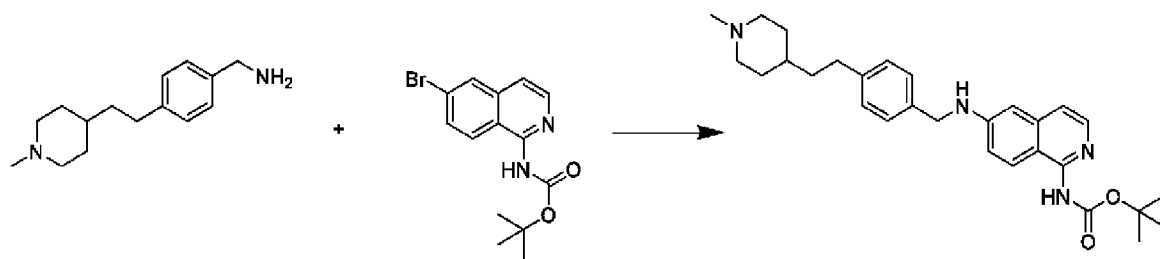


Нитрил, 4-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)бензонитрил (165 мг, 0,72 ммоль) восстанавливали по общей методике 3b в течение 16 ч. Продукт выделяли (175 мг, 89% выход) в виде желтого смолообразного вещества и использовали без дополнительной очистки.

$$[M+H]^+ = 233,2$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,10-1,19 (3H, m), 1,44-1,51 (2H, m), 1,60-1,67 (2H, m), 1,73-1,79 (2H, m), 1,85-2,04 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,53-2,58 (2H, m), 2,68-2,74 (2H, m), 3,66 (2H, s), 7,08-7,12 (2H, m), 7,19-7,23 (2H, m) част./млн.

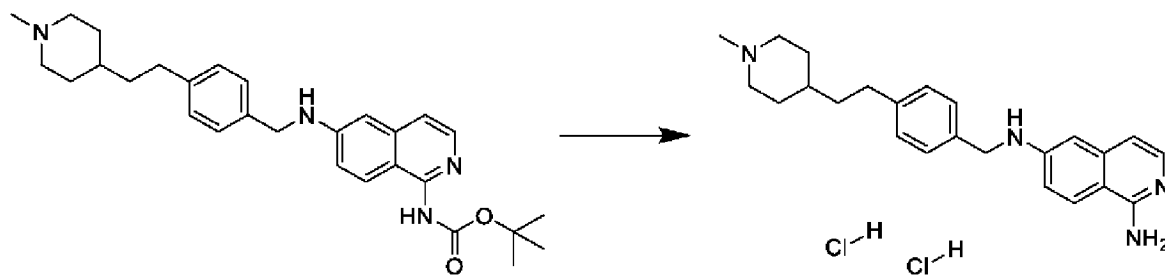
Трет-бутил-(6-((4-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4, (4-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)фенил)метанами́н (85 мг, 0,37 ммоль) вводили в реакцию с трет-бутил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (124 мг, 0,38 ммоль) в присутствии 2M  $\text{K}^t\text{Bu}$  в THF (0,37 мл, 0,73 ммоль) в THF (4 мл) при 60°C в течение 1 ч. После элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M  $\text{NH}_3$  в MeOH) в DCM) и получали продукт (62 мг, 32% выход).

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

N6-(4-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)бензил)изохинолин-1,6-диаминдигидрохлорид



Из трет-бутил-(6-((4-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (62 мг, 0,13 ммоль) удаляли защитную группу по общей методике 7b. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-



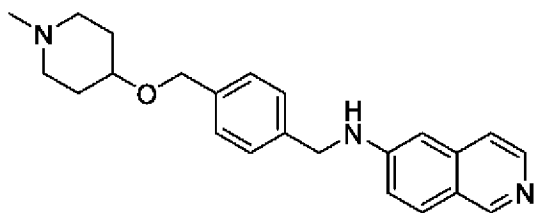
20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (35 мг, 57% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 375,3$$

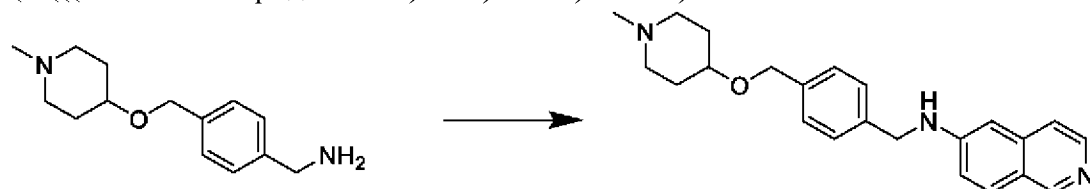
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,35-1,45 (3H, m), 1,45-1,53 (2H, m), 1,78-1,87 (2H, m), 2,55-2,61 (5H, m), 2,61-2,70 (2H, m), 3,15-3,22 (2H, m), 4,38 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,67 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,74 (1H, d, J=6,8 Гц), 7,03 (1H, dd, J=9,2, 2,3 Гц), 7,18 (2H, m), 7,30 (2H, m), 7,44-7,49 (2H, m), 7,88 (2H, s), 8,11 (1H, d, J=9,2 Гц), 11,34 (1H, s) част./млн. 1×способный к обмену протон не наблюдали.

Пример № 2193

N-(4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-6-амин



N-(4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-6-амин



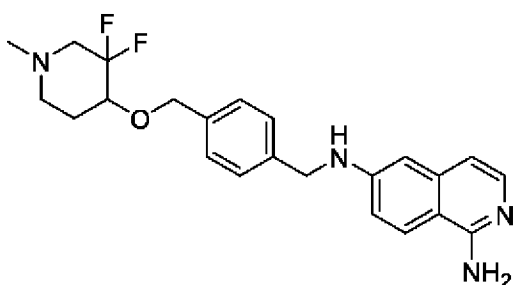
По общей методике 4, (4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)фенил)метанамин (50 мг, 0,21 ммоль) вводили в реакцию с 6-бромизохинолином (44 мг, 0,21 ммоль) в присутствии NaOtBu (41 мг, 0,43 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 90°C в течение 18 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC и лиофилизировали (Waters, Щелочная (0,1% бикарбонат аммония), Щелочная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 10-40% MeCN в воде) и получали продукт (14 мг, 18% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 362,5$$

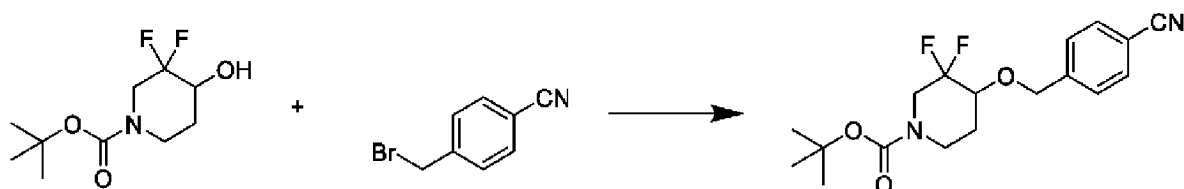
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,40-1,57 (2H, m), 1,77-1,87 (2H, m), 1,91-2,05 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,54-2,62 (2H, m), 3,34-3,37 (1H, m), 4,39 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,46 (2H, s), 6,61 (1H, d, J=2,2 Гц), 7,11 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,14 (1H, dd, J=8,9, 2,3 Гц), 7,26-7,32 (2H, m), 7,34 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,35-7,40 (2H, m), 7,75 (1H, d, J=8,9 Гц), 8,15 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,85 (1H, s) част./млн.

Пример № 2194

N6-(4-(((3,3-дифтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,6-диамин



Трет-бутил-4-((4-цианобензил)окси)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат

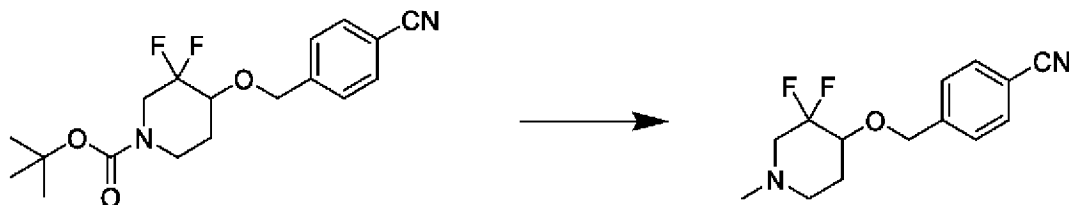


По общей методике 1a трет-бутил-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 2,11 ммоль) вводили в реакцию с 4-(бромметил)бензонитрилом (413 мг, 2,11 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc в изогексане) и получали продукт (490 мг, 63% выход) в виде густого бесцветного масла.

$$[M-\text{вос}+H]^+=253,3$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) 1,40 (9H, s), 1,67-1,78 (1H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 3,47-3,56 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,73-3,86 (1H, m), 3,88-4,00 (1H, m), 4,70-4,85 (2H, m), 7,50-7,59 (2H, m), 7,80-7,87 (2H, m).  $\text{CH}_2$  маскировался сигналом воды.

4-(((3,3-дифтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензонитрил

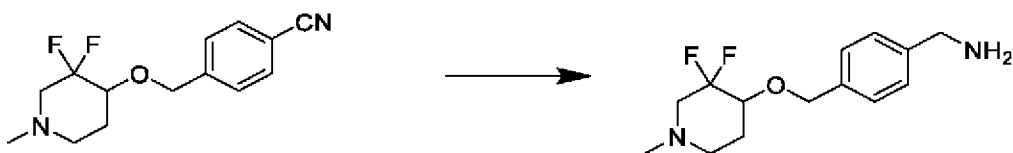


По общей методике 10 трет-бутил-4-((4-цианобензил)окси)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 1,14 ммоль) вводили в реакцию в течение 18 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7M  $\text{NH}_3$  в MeOH) в DCM) и получали продукт (211 мг, 67% выход) в виде густого бесцветного масла.

$$[M+H]^+=267,3$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) 1,69-1,79 (1H, m), 1,86-1,96 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,24 (1H, s), 2,73-2,84 (1H, m), 3,71-3,81 (1H, m), 4,69-4,83 (2H, m), 7,50-7,58 (2H, m), 7,80-7,87 (2H, m).  $\text{CH}_2$  маскировался посредством DMSO.

(4-(((3,3-дифтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)фенил)метанами́н

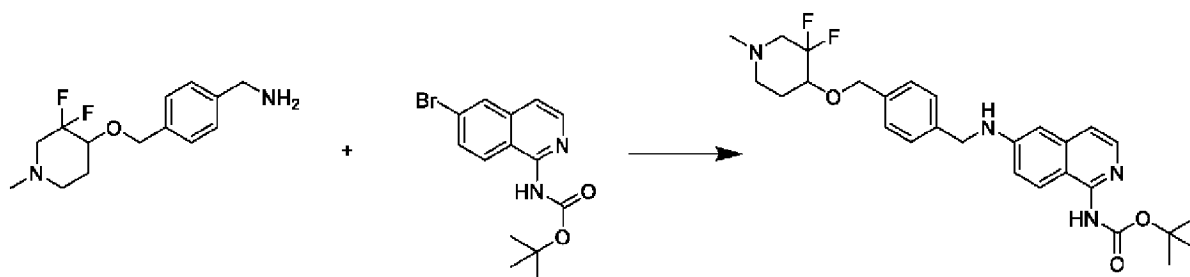


Нитрил, 4-(((3,3-дифтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензонитрил (200 мг, 0,75 ммоль) восстанавливали по общей методике 3b. Продукт выделяли (200 мг, 94% выход) в виде бесцветного твердого вещества и использовали без дополнительной очистки.

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

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,31-1,39 (2H, m), 1,67-1,89 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,22-2,26 (1H, m), 2,67-2,80 (1H, m), 3,60-3,66 (1H, m), 3,70 (2H, s), 4,61 (2H, s), 7,25-7,29 (2H, m), 7,29-7,33 (2H, m).

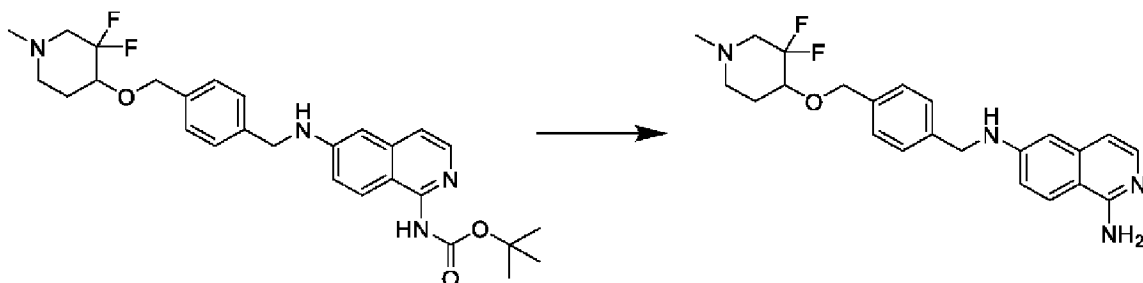
Трет-бутил-(6-(((4-(((3,3-дифтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4, (4-(((3,3-дифтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)фенил)метанамин (197 мг, 0,73 ммоль) вводили в реакцию с трет-бутил(6-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (236 мг, 0,73 ммоль) и NaOtBu (140 мг, 1,46 ммоль) в THF (3 мл) при 60°C в течение 1 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (212 мг, 54% выход) в виде кремового твердого вещества

$$[M+H]^+=513,5$$

N6-(4-(((3,3-дифтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,6-диамин



Из трет-бутил-(6-(((4-(((3,3-дифтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (42 мг, 0,082 ммоль) удаляли защитную группу по общей методике 7b. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7 M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и

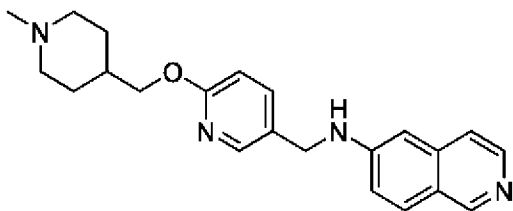
лиофилизировали и получали продукт (26 мг, 75% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$$[M+H]^+=413,2$$

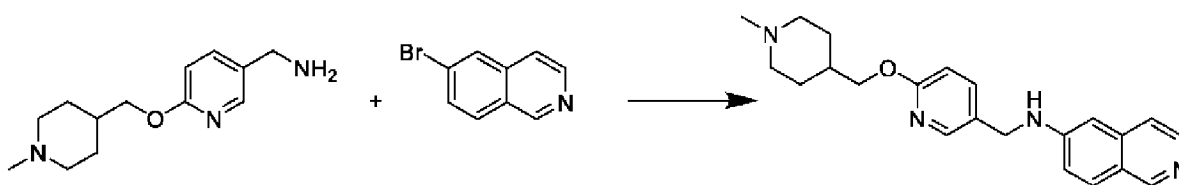
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,66-1,77 (1H, m), 1,80-1,89 (1H, m), 2,16-2,24 (4H, m), 2,42-2,51 (2H, m), 2,68-2,80 (1H, m), 3,62-3,71 (1H, m), 4,36 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,61 (2H, s), 6,32 (2H, d, J=6,7 Гц), 6,47 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,78 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 7,27-7,32 (2H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,85 (1H, d, J=9,0 Гц), 2 $\times$ C-H сигналы, замаскированные посредством DMSO, наблюдались в COSY и HSQC.

Пример № 1008

N-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-6-амин



N-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-6-амин



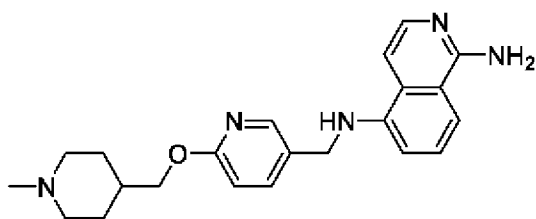
По общей методике 4, (6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанамина (40 мг, 0,17 ммоль) вводили в реакцию с 6-бромизохинолином (40 мг, 0,19 ммоль) и NaOtBu (35 мг, 0,36 ммоль) в THF (4 мл) при 60°C в течение 1 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (39 мг, 62% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

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

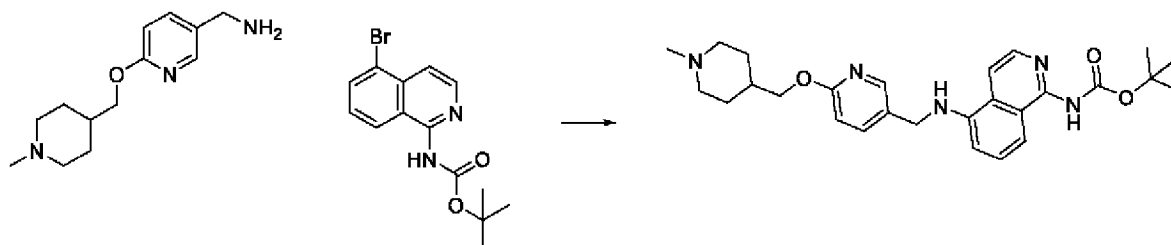
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,22-1,31 (2H, m), 1,64-1,72 (3H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,74-2,81 (2H, m), 4,08 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,33 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,68 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,79 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,02 (1H, t, J=5,7 Гц), 7,11 (1H, dd, J=8,9, 2,3 Гц), 7,38 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,72 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,75 (1H, d, J=8,9 Гц), 8,18 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,5 Гц), 8,86 (1H, s).

Пример № 1009

N5-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



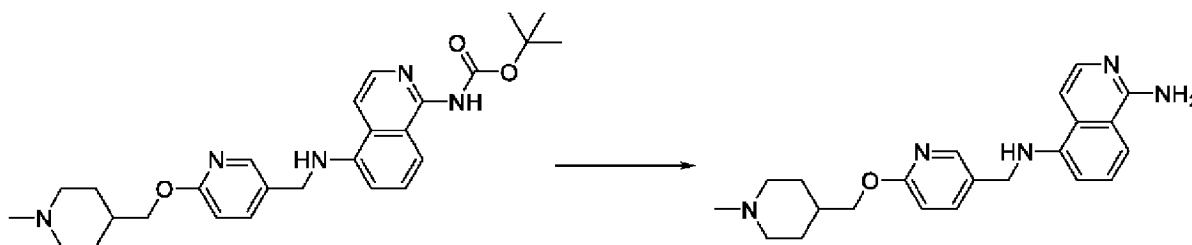
Трет-бутил-(5-(((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4, (6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанамина (58 мг, 0,25 ммоль) вводили в реакцию с трет-бутил-(5-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (80 мг, 0,25 ммоль) и NaOtBu (50 мг, 0,52 ммоль) в THF (6 мл) при 60°C в течение 1 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7 М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (59 мг, 49% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 478,3$$

N5-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



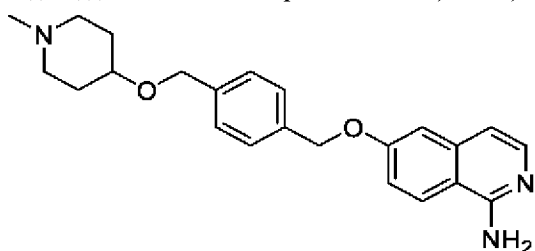
Из трет-бутил-(5-(((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (59 мг, 0,12 ммоль) удаляли защитную группу по общей методике 7b. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7 М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и лиофилизировали и получали продукт (35 мг, 74% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

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

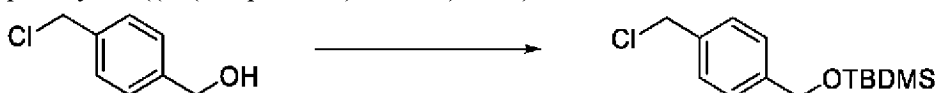
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,21-1,32 (2H, m), 1,64-1,73 (3H, m), 1,81-1,94 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,74-2,82 (2H, m), 4,06 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,38 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,50 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,65 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,74 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,12-7,18 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,69 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,74 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,16 (1H, d, J=2,4 Гц)

Пример № 1011

## 6-(((4-(((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)окси)изохинолин-1-амин



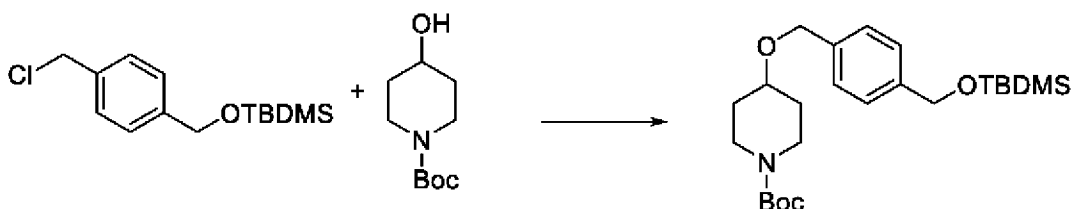
## Трет-бутил((4-(хлорметил)бензил)окси)диметилсилан



Трет-бутилхлордиметилсилан (529 мг, 3,51 ммоль) добавляли к раствору (4-(хлорметил)фенил)метанола (500 мг, 3,19 ммоль) и имидазола (283 мг, 4,15 ммоль) в DCM (5 мл) при охлаждении на бане лед/вода. Реакционной смеси давали нагреться до  $rt$  и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию останавливали с помощью  $KHSO_4$  (aq) (10 мл) и слои разделяли. Органический слой сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали и получали продукт (861 мг, 95% выход) в виде прозрачной бесцветной жидкости, которую использовали без дополнительной очистки.

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ ) 0,08 (6H, s), 0,91 (9H, s), 4,72 (2H, s), 4,75 (2H, s), 7,29-7,33 (2H, m), 7,39-7,42 (2H, m).

## Трет-бутил-4-(((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

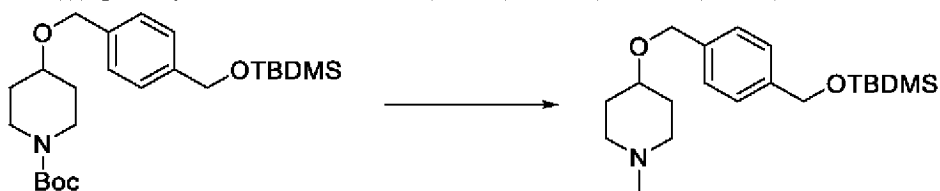


По общей методике 5а, трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (639 мг, 3,17 ммоль) вводили в реакцию с трет-бутил((4-(хлорметил)бензил)окси)диметилсиланом (860 мг, 3,17 ммоль) в течение 20 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc в изогексане) и получали продукт (466 мг, 28% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

$[M-boc+H]^+ = 336,2$

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ ) 0,08 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,35-1,43 (11H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 3,01-3,08 (2H, m), 3,51-3,57 (1H, m), 3,59-3,66 (2H, m), 4,50 (2H, s), 4,70 (2H, s), 7,26-7,31 (4H, m).

## 4-(((4-(((Трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензил)окси)-1-метилпиперидин



По общей методике 10, трет-бутил-4-((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (460 мг, 1,06 ммоль) вводили в реакцию в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до гт, обрабатывали с помощью  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (насыщенный водный раствор, 30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали и получали продукт (238 мг, 25% выход) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

$$[\text{M}+\text{MeCN}]^+=392,2$$

4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)фенил)метанол

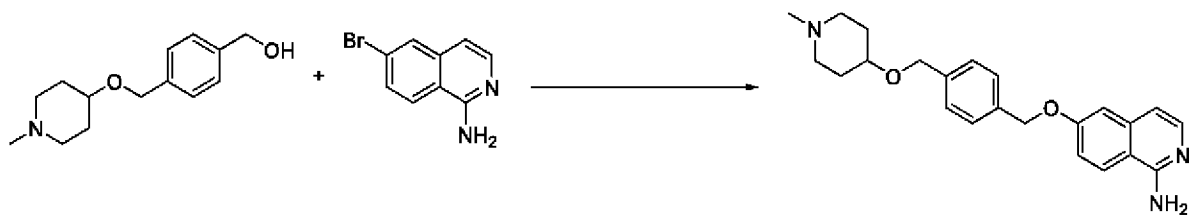


ТВАФ (1М в THF) (2 мл, 2 ммоль) добавляли к раствору 4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)окси)-1-метилпиперидина (238 мг, 0,68 ммоль) в THF (5 мл) и перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и концентрировали. Неочищенную смесь растворяли в смеси 1:1 DCM/MeOH, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М  $\text{NH}_3$  в MeOH) в DCM) и получали продукт (108 мг, 55% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=236,1$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) 1,64-1,77 (2H, m), 1,89-2,02 (2H, m), 2,23-2,33 (5H, m), 2,71-2,80 (2H, m), 3,46-3,55 (1H, m), 4,55 (2H, s), 4,61 (2H, s), 7,34 (4H, s). 1×способный к обмену протон.

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



По общей методике 1с, (4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)фенил)метанол, (98 мг, 0,36 ммоль) вводили в реакцию с 6-бромизохинолин-1-амином (80 мг, 0,36 ммоль) в течение 4 ч. Продукт очищали с помощью препаративной HPLC (с отбором по массе, 5-50% в щелочной подвижной фазе) и лиофилизировали (Waters, Щелочная (0,1% бикарбонат аммония), Щелочная, колонка Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм, 5-50% MeCN в воде) и получали продукт (4 мг, 3% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$$[\text{M}+\text{H}]=378,2$$

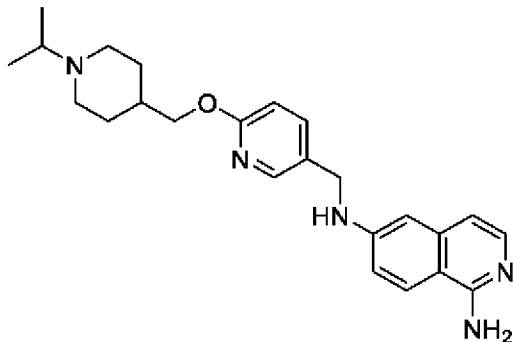
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,44-1,55 (2H, m), 1,81-1,89 (2H, m), 1,96-2,04 (2H,

m), 2,13 (3H, s), 2,57-2,62 (2H, m), 3,33-3,38 (1H, m), 4,50 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,61 (2H, s), 6,80 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,12 (1H, dd, J=9,1, 2,6 Гц), 7,19 (1H, d, J=2,6 Гц), 7,34-7,38 (2H, m), 7,44-7,49 (2H, m), 7,72 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,10 (1H, d, J=9,1 Гц).

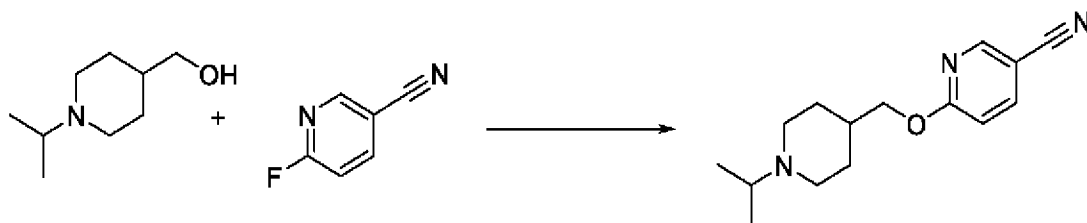
Пример № 1012

N6-((6-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-

1,6-диамин



6-((1-Изопропилпиперидин-4-ил)метокси)никотинитрил

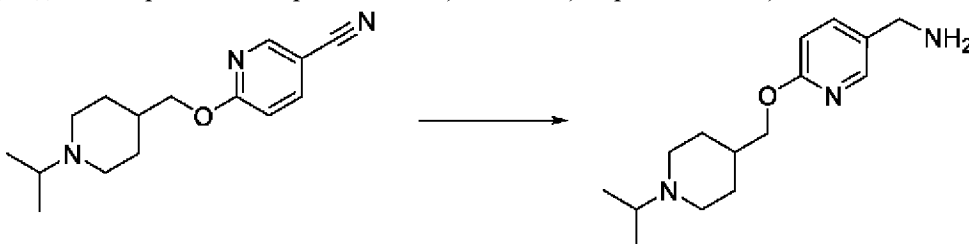


По общей методике 1b, (1-изопропилпиперидин-4-ил)метанол (300 мг, 1,91 ммоль) вводили в реакцию с 6-фторникотинитрилом (233 мг, 1,91 ммоль) при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeCN (20 мл) и фильтровали через слой целита®. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (225 мг, 44% выход) в виде желтого твердого вещества.

[M+H]<sup>+</sup>=260,3

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 0,96(6H, d, J=6,9 Гц), 1,20-1,32 (2H, m), 1,65-1,78 (2H, m), 2,06-2,18 (2H, m), 2,62-2,73 (1H, m), 2,75 -2,86 (2H, m), 3,26-3,31 (1H, m), 4,18 (2H, d, J=6,2 Гц), 7,00 (1H, d, J=8,7 Гц), 8,08-8,20 (1H, m), 8,62-8,72 (1H, m).

(6-((1-Изопропилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанамин



Нитрил, 6-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)никотинитрил (215 мг, 0,83 ммоль) восстанавливали по общей методике 3a с использованием картриджа с Ni Ренея в течение 90 мин. Полученный раствор концентрировали и получали продукт (215 мг, 96%

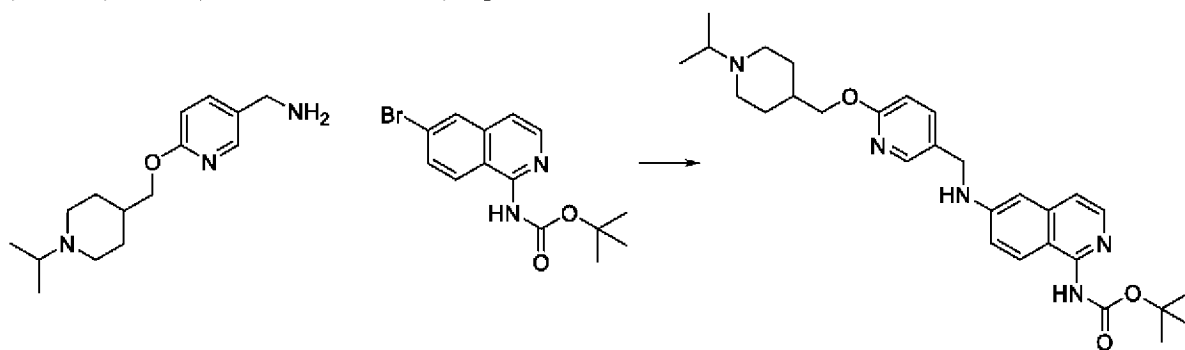


выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$$[M+H]^+=264,4$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 0,95 (6H, d, J=6,6 Гц), 1,14-1,28 (2H, m), 1,68-1,74 (2H, m), 2,02-2,14 (2H, m), 2,62-2,71 (1H, m), 2,73 -2,83 (2H, m), 2,81-3,05 (1H, m), 3,67 (2H, s), 4,06 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,75 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,67 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 8,05 (1H, d, J=2,4 Гц). NH не наблюдали

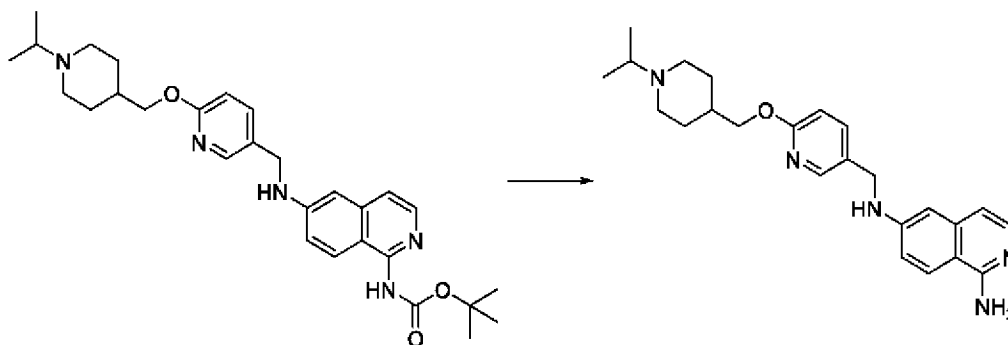
Трет-бутил-(6-(((6-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4 трет-бутил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбамат (123 мг, 0,38 ммоль) вводили в реакцию с (6-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанамин (100 мг, 0,38 ммоль) и NaOtBu (73 мг, 0,76 ммоль) в THF (6 мл) при 60°C в течение 1 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (137 мг, 68% выход) в виде кремового твердого вещества.

$$[M+H]^+=506,5$$

N6-((6-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



Из трет-бутил-(6-(((6-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (133 мг, 0,26 ммоль) удаляли защитную группу по общей методике 7b. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (63 мг, 58% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

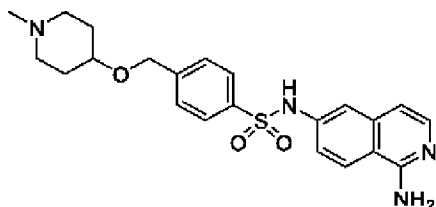
$$[M+H]^+=406,2$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 0,95 (6H, d, J=6,5 Гц), 1,15-1,28 (2H, m), 1,59-1,75 (3H, m), 2,02-2,13 (2H, m), 2,61- 2,70 (1H, m), 2,72-2,81 (2H, m), 4,06 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,28

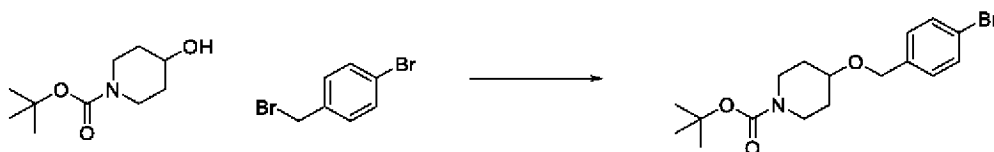
(2H, d, J=5,4 Гц), 6,26-6,32 (2H, m), 6,53 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,57 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,67 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,78 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,84-6,88 (1H, m), 7,55 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,66-7,73 (1H, m), 7,85 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,17 (1H, d, J=2,4 Гц).

Пример № 2210

N-(1-аминоизохинолин-6-ил)-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензолсульфонамид



Трет-бутил-4-((4-бромбензил)окси)пиперидин-1- карбоксилат

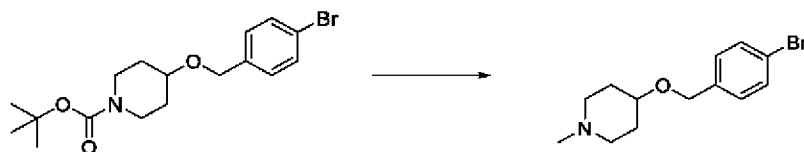


По общей методике 5а, трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,00 г, 4,97 ммоль) вводили в реакцию с 1-бром-4-(бромметил)бензолом (1,24 г, 4,97 ммоль) в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл) и продукт экстрагировали с помощью ТВМЕ (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc в изогексане) и получали продукт (1,44 г, 75% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$[\text{M}-\text{voc}]^+ = 270,2/271,9$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц DMSO-d 6) 1,34-1,45 (11H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,98-3,10 (2H, m), 3,52-3,58 (1H, m), 3,58-3,66 (2H, m), 4,50 (2H, s), 7,27-7,32 (2H, m), 7,51-7,55 (2H, m).

4-((4-Бромбензил)окси)- 1-метилпиперидин

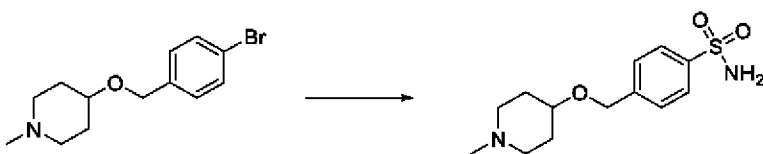


По общей методике 10 трет-бутил-4-((4-бромбензил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (1,85 г, 5,00 ммоль) вводили в реакцию в течение 16 ч. После элюирования через SCX продукт выделяли (1,31 г, 88% выход) в виде прозрачной оранжевой жидкости.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 284,2/286,2$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d 6) 1,43-1,58 (2H, m), 1,76-1,88 (2H, m), 1,93-2,04 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,54-2,67 (2H, m), 3,33-3,39 (1H, m), 4,47 (2H, s), 7,22-7,32 (2H, m), 7,48-7,58 (2H, m)

4-(((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензолсульфонамид

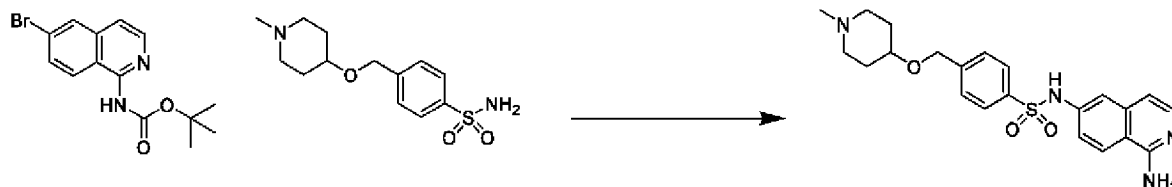


Смесь 4-((4-бромбензил)окси)-1-метилпиперидина (1,30 г, 4,57 ммоль) с THF (6 мл) охлаждали в бане твердый диоксид углерода/ацетон и по каплям добавляли  $^n\text{BuLi}$  (2,5М в гексанах) (1,83 мл, 4,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали, продолжая охлаждение в бане твердый диоксид углерода/ацетон в течение 1 ч. По каплям добавляли сульфурилхлорид (371 мкл, 4,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин в бане твердый диоксид углерода/ацетон.  $\text{NH}_3$  (0,5М в 1,4-диоксане) (27 мл, 13,7 ммоль) по каплям добавляли к раствору, который затем нагревали при КТ и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли 1М HCl (aq.) (18 мл, 18,3 ммоль) и суспензию концентрировали. Смесь переносили в насыщенный раствор  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (aq) (60 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (6×60 мл). Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М  $\text{NH}_3$  в MeOH) в DCM) и получали продукт (272 мг, 20% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=285,3$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500МГц, DMSO-d 6) 1,46-1,57 (2H, m), 1,82-1,89 (2H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,54-2,63 (2H, m), 3,34-3,41 (1H, m), 4,57 (2H, s), 7,33 (2H, s), 7,43-7,57 (2H, m), 7,75-7,85 (2H, m).

N-(1-аминоизохинолин-6-ил)-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензолсульфонамид



По общей методике 4 трет-бутил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбамат (68 мг, 0,21 ммоль) вводили в реакцию с 4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензолсульфонамидом (60 мг, 0,21 ммоль) и NaOtBu (41 мг, 0,43 ммоль) в DMF при 40°C в течение 18 ч с использованием [tBuXPhos Pd(аллил)]OTf (15 мг, 0,02 ммоль) в качестве лиганда. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч для удаления защитной группы boc. После остановки реакции и элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М  $\text{NH}_3$  в MeOH) в DCM) и получали продукт (20 мг, 8% выход) в виде кремового твердого вещества.

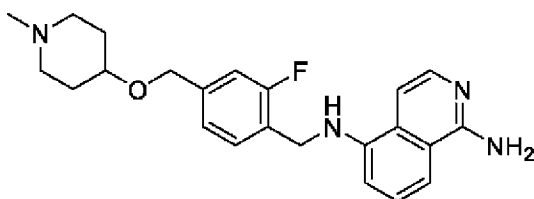
$$[\text{M}+\text{H}]^+=427,4$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) 1,40-1,55 (2H, m), 1,76-1,88 (2H, m), 1,96-2,06 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,55-2,63 (2H, m), 3,25-3,42 (1H, m), 4,51 (2H, s), 6,69 (2H, s), 6,72 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,16 (1H, dd, J=8,9, 2,2 Гц), 7,27 (1H, d, J=2,2 Гц), 7,43-7,50 (2H, m), 7,67 (1H, d,

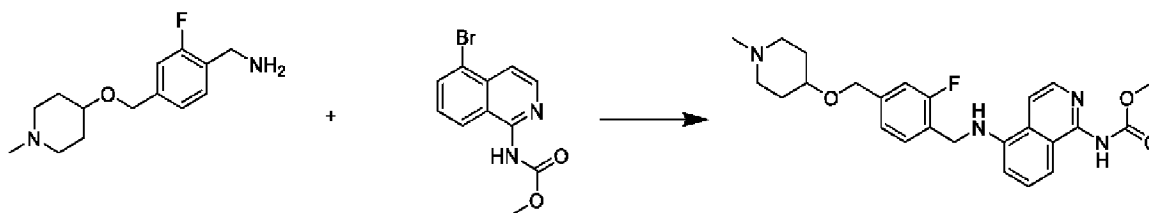
$J=5,8$  Гц), 7,74-7,82 (2H, m), 8,01 (1H, d,  $J=9,1$  Гц), 10,60 (1H, br.s).

Пример № 2197

N5-(2-фтор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,5-диамин



Метил-(5-((2-фтор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат

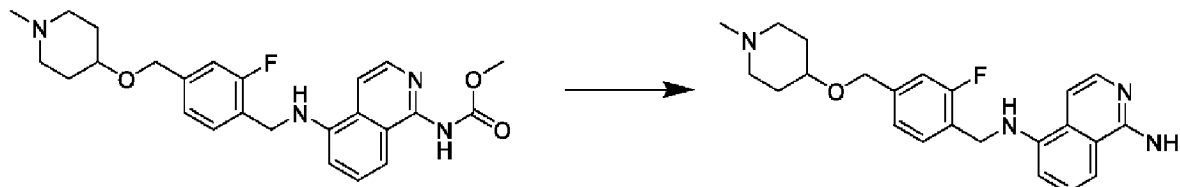


По общей методике 4, (2-фтор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)фенил)метанамин (150 мг, 0,59 ммоль) вводили в реакцию с (5-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (121 мг, 0,43 ммоль) и NaOtBu (83,0 мг, 0,86 ммоль) в THF (6 мл) при 60°C в течение 1 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7 М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (45 мг, 21% выход) в виде кремового твердого вещества.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,44-1,54 (2H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 1,95-2,03 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,55-2,60 (3H, m), 3,66 (3H, s), 4,46 (2H, s), 4,53 (2H, d,  $J=5,3$  Гц), 6,56 (1H, d,  $J=7,6$  Гц), 7,06 (2H, d,  $J=8,1$  Гц), 7,15 (1H, d,  $J=11,1$  Гц), 7,25-7,28 (1H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 7,99 (1H, d,  $J=6,1$  Гц), 8,23 (1H, d,  $J=5,9$  Гц), 9,86 (1H, s) част./млн.

N5-(2-фтор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,5-диамин



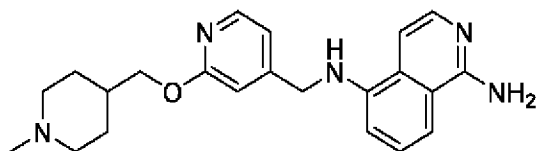
Удаление защитной группы из метил-(5-((2-фтор-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат (42 мг, 0,093 ммоль) проводили по общей методике 14a в течение 2 ч. После остановки реакции и элюирования через SCX продукт лиофилизировали и получали продукт (31 мг, 83% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$[M+H]^+=395,4$

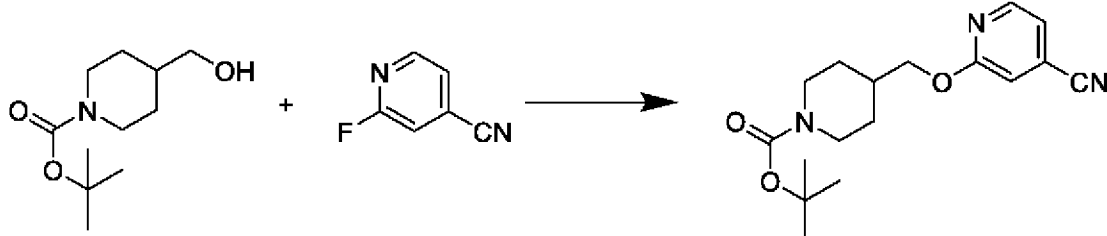
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,43-1,55 (2H, m), 1,78-1,87 (2H, m), 1,94-2,02 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,55-2,60 (2H, m), 3,32-3,38 (1H, m), 4,46 (2H, s), 4,48 (2H, d,  $J=5,8$  Гц), 6,44 (1H, d,  $J=7,7$  Гц), 6,51 (2H, s), 6,69 (1H, t,  $J=5,9$  Гц), 7,04-7,07 (1H, m), 7,12-7,16 (2H, m), 7,20 (1H, d,  $J=6,1$  Гц), 7,27-7,31 (1H, m), 7,33 (1H, d,  $J=8,3$  Гц), 7,75 (1H, d,  $J=6,1$  Гц) част./млн.

Пример № 4260

N5-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



Трет-бутил-4-(((4-цианопиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

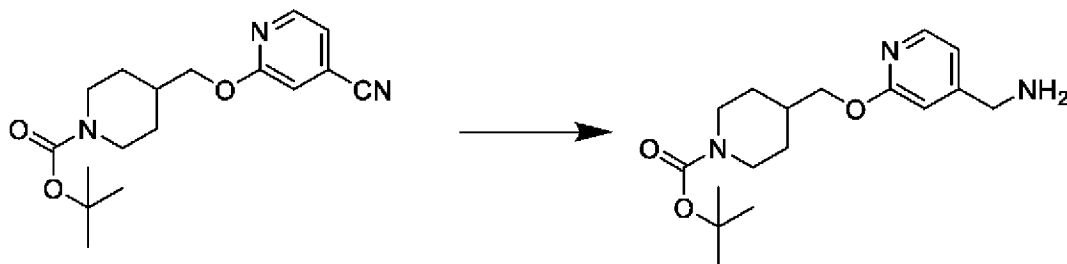


По общей методике 1b трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (353 мг, 1,64 ммоль) вводили в реакцию с 2-фторизоникотинонитрилом (200 мг, 1,64 ммоль) в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до  $rt$  и разбавляли водой (10 мл). Неочищенный продукт экстрагировали с помощью DCM ( $2 \times 25$  мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 5-100%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) и получали продукт (500 мг, 1,58 ммоль, 96% выход) в виде бледно-желтого масла.

$[\text{M}+\text{H}]^+=218,1$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,21-1,32 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,80 (2H, d,  $J=12,9$  Гц), 1,92-2,02 (1H, m), 2,75 (2H, t,  $J=11,8$  Гц), 4,09-4,20 (4H, m), 6,99 (1H, d,  $J=0,9$  Гц), 7,07 (1H, dd,  $J=5,1, 1,3$  Гц), 8,28 (1H, d,  $J=5,0$  Гц) част./млн.

Трет-бутил-4-(((4-(аминометил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



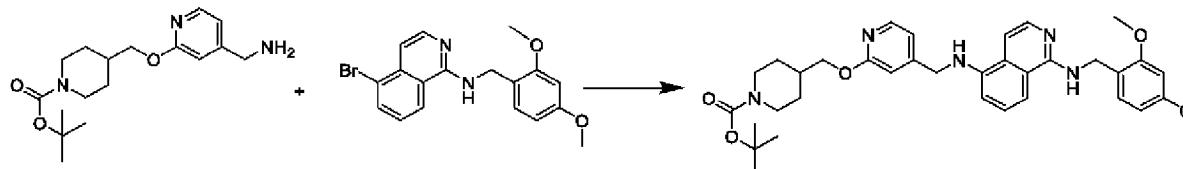
Нитрил, трет-бутил-4-(((4-цианопиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,58 ммоль) восстанавливали по общей методике 3a с

использованием Ni Ренея в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и получали продукт (497 мг, 98% выход) в виде бесцветного масла.

$$[M+H]^+=322,1$$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$  400 МГц)  $\delta$  1,25 (2H, qd,  $J=12,4, 4,4$  Гц), 1,46 (9H, s), 1,73-1,83 (2H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 2,33 (2H, br s), 2,73 (2H, t,  $J=12,8$  Гц), 3,86 (2H, s), 4,04-4,19 (4H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 6,77-6,88 (1H, m), 8,07 (1H, dd,  $J=5,3, 0,7$  Гц) част./млн

Трет-бутил-4-(((4-(((1-((2,4-диметоксибензил)амино)изохинолин-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

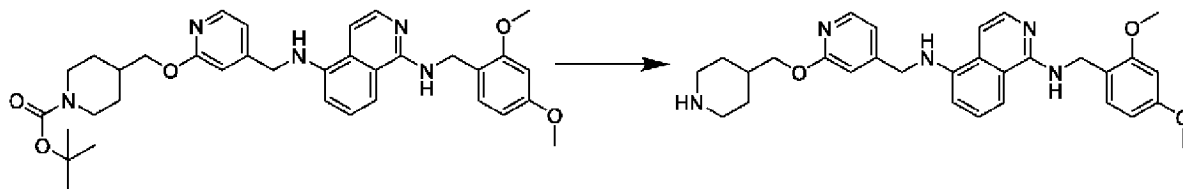


По общей методике 4, трет-бутил-4-(((4-(аминометил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (497 мг, 1,55 ммоль) вводили в реакцию с 5-бром-N-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1-амином (635 мг, 1,7 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1014 мг, 3,09 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) при  $60^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt и добавляли  $\text{AcOH}$  (177 мкл, 3,09 ммоль). Реакционную смесь фильтровали через целит®, промывали с помощью  $\text{EtOAc}$  (50 мл) и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 10-100%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) и получали продукт (800 мг, 84% выход) в виде бледно-желтого смолообразного вещества

$$[M+H]^+=614,3$$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,83-0,97 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,77-1,99 (3H, m), 2,72 (2H, t,  $J=12,3$  Гц), 3,80 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,47 (2H, d,  $J=5,5$  Гц), 4,72-4,78 (3H, m), 5,63 (1H, t,  $J=5,3$  Гц), 6,44-6,55 (3H, m), 6,75 (1H, s), 6,85-6,90 (2H, m), 7,08 (1H, d,  $J=8,4$  Гц), 7,20-7,32 (3H, m), 8,05 (1H, d,  $J=6,1$  Гц), 8,09 (1H, d,  $J=5,4$  Гц) част./млн

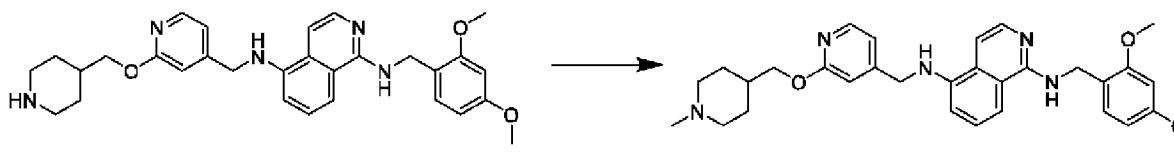
N1-(2,4-диметоксибензил)-N5-((2-(пиперидин-4-илметокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



Из трет-бутил-4-(((4-(((1-((2,4-диметоксибензил)амино)изохинолин-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 1,3 ммоль) удаляли защитную группу по общей методике 7a в течение 25 ч. Реакционную смесь концентрировали, превращали в свободное основание с использованием картриджа с бикарбонатом и растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 мл) и получали продукт (708 мг, 97% выход) в виде оранжевого масла.

$$[M+H]^+=514,2$$

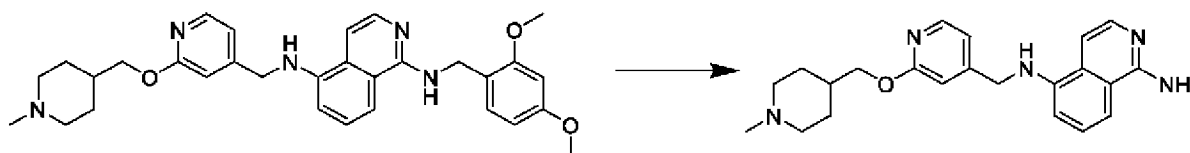
N1-(2,4-диметоксибензил)-N5-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



По общей методике 9, N1-(2,4-диметоксибензил)-N5-((2-(пиперидин-4-илметокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин (1530 мг, 0,30 ммоль) вводили в реакцию с формальдегидом (37% в воде) (153 мкл, 1,49 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-100% (2% NH<sub>3</sub> в EtOAc/MeCN/EtOH (3:3:1)) в петролейном эфире) и получали продукт (95 мг, 54% выход) в виде бледно-желтого смолообразного вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 1,35-1,45 (2H, m), 1,70-1,77 (1H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 1,94 (2H, td, J=11,8, 2,5 Гц), 2,27 (3H, s), 2,86 (2H, d, J=11,6 Гц), 3,81 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,12 (2H, d, J=6,4 Гц), 4,46 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,74 (3H, t, J=6,1 Гц), 5,63 (1H, t, J=5,3 Гц), 6,45 (1H, dd, J=8,2, 2,4 Гц), 6,50 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,55 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,75 (1H, dd, J=1,5, 0,8 Гц), 6,84-6,87 (1H, m), 6,88 (1H, dd, J=5,3, 1,5 Гц), 7,08 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,22 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,31 (1H, dd, J=8,2, 3,9 Гц), 8,04 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,09 (1H, dd, J=5,3, 0,7 Гц) част./млн.

N5-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



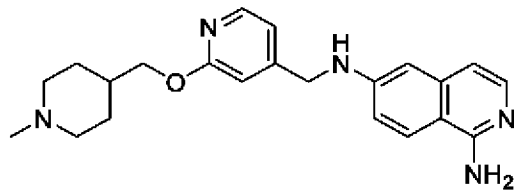
Удаление защитной группы из N1-(2,4-диметоксибензил)-N5-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамина (95 мг, 0,18 ммоль) проводили по общей методике 12, при КТ в течение 1 ч. Продукт очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 2-60% в течение 20 мин в щелочной подвижной фазе) и лиофилизировали и получали продукт (39 мг, 57% выход) в виде почти белого твердого вещества.

[M+H]<sup>+</sup>=378,2

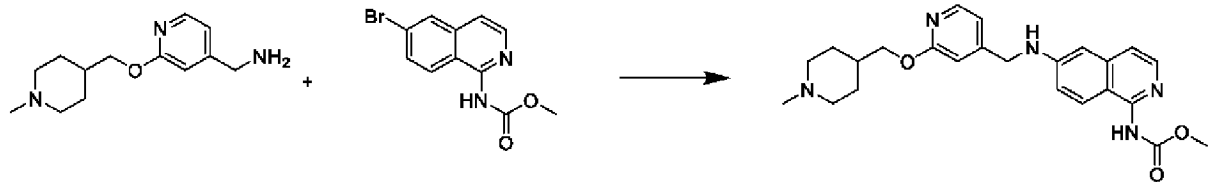
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ 1,16-1,29 (2H, m), 1,57-1,70 (3H, m), 1,80 (2H, td, J=11,6, 2,3 Гц), 2,12 (3H, s), 2,72 (2H, dt, J=11,7, 3,2 Гц), 4,04 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,43 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,37 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,51 (2H, s), 6,71 (1H, d, J=1,4 Гц), 6,79 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,95 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,11 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,17-7,21 (1H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,03 (1H, dd, J=5,3, 0,6 Гц) част./млн.

Пример № 4261

N6-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



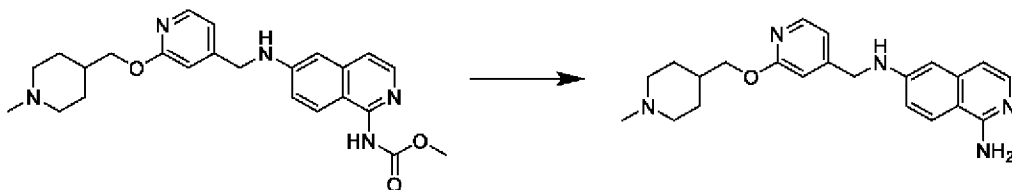
Метил-(6-(((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4, (6-бромизохинолин-1-ил)карбамат (119 мг, 0,435 ммоль) вводили в реакцию с (2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанамин (100 мг, 0,43 ммоль) и NaOtBu (82,0 мг, 0,85 ммоль) в THF (6 мл) при 60°C в течение 1 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (134 мг, 69% выход) в виде кремового твердого вещества.

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

N6-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



Из метил-(6-(((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (105 мг, 0,22 ммоль) удаляли защитную группу по общей методике 14a в течение 2 ч. После остановки реакции и элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (55 мг, 66% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

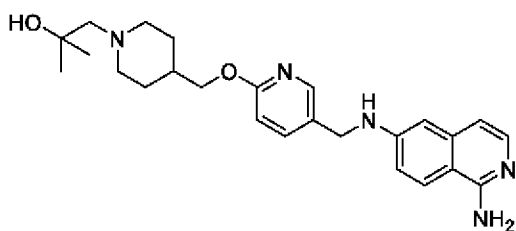
$$[M+H]^+=378,5$$

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,17-1,30 (2H, m), 1,60-1,70 (3H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,70-2,78(2H, m), 4,06 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,37 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,31 (2H, s), 6,42 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,75 (1H, s), 6,83 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,85-6,90 (1H, m), 6,94-6,99 (1H, m), 7,54(1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,06 (1H, d, J=5,3 Гц).

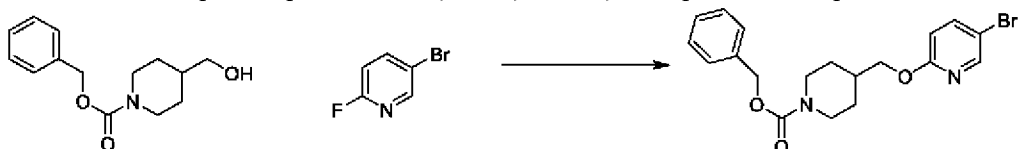
Пример № 1017

1-(4-(((5-(((1-аминоизохинолин-6-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол





Бензил-4-(((5-бромпиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

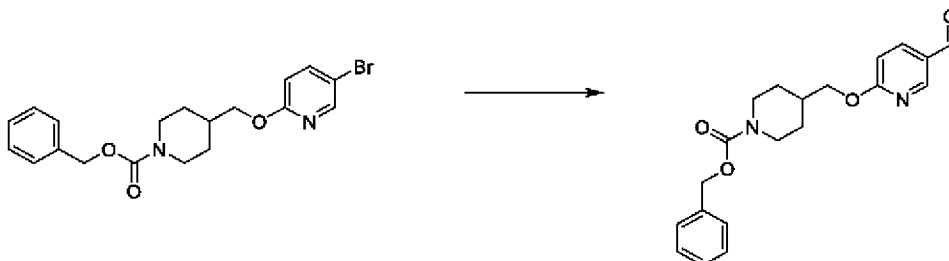


По общей методике 1а бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (1,00 г, 4,01 ммоль) вводили в реакцию с 5-бром-2-фторпиридином (413 мкл, 4,01 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-30% EtOAc в изогексане) и получали продукт (1,22 г, 71% выход) в виде бесцветного смолообразного вещества, которое затвердевало при выдерживании.

$$[M+H]^+=405,0$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,11-1,22 (2H, m), 1,74 (2H, d, J=13,0 Гц), 1,99 (2H, s), 2,72-2,93 (2H, m), 3,99-4,07 (1H, m), 4,10 (2H, d, J=6,5 Гц), 5,07 (2H, s), 6,80-6,84 (1H, m), 7,28-7,41 (5H, m), 7,89 (1H, dd, J=8,8, 2,6 Гц), 8,24-8,28 (1H, m)

Бензил-4-(((5-формилпиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

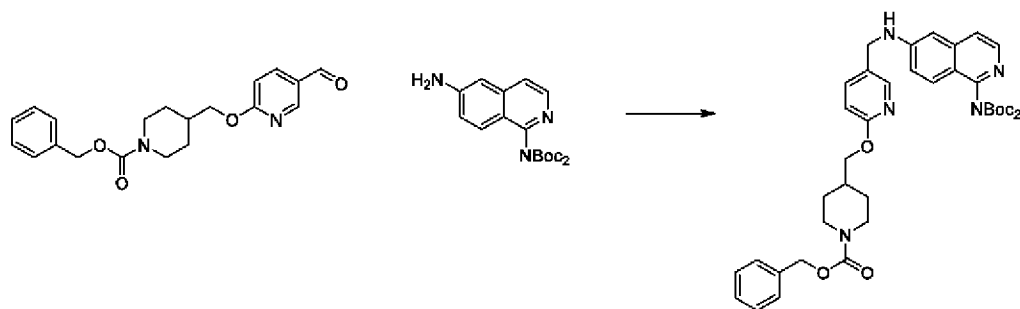


Раствор бензил-4-(((5-бромпиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 0,99 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,41 мл, 2,96 ммоль), триэтилсилана (0,47 мл, 2,96 ммоль) и аддукта PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 мг, 0,10 ммоль) в DMF (6 мл) герметизировали в атмосфере CO (1,5 бар) и нагревали при 90°C в течение 4 ч, затем давали охладиться. Реакционную смесь переносили в EtOAc (40 мл) затем промывали с помощью 1M HCl (aq) (40 мл), смесью вода/рассол (1:1, 40 мл) и рассолом (40 мл). Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, 0-40% EtOAc в изогексане) и получали продукт (282 мг, 79% выход) в виде бесцветного смолообразного вещества, которое затвердевало при выдерживании.

$$[M+H]^+=355,1$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,15-1,26 (2H, m), 1,71-1,81 (2H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 2,73-2,95 (2H, m), 4,02-4,09 (2H, m), 4,26 (2H, d, J=6,5 Гц), 5,08 (2H, s), 6,99 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,30-7,40 (5H, m), 8,12 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 8,75 (1H, d, J=2,3 Гц), 9,96 (1H, s)

Бензил-4-(((5-(((1-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-6-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

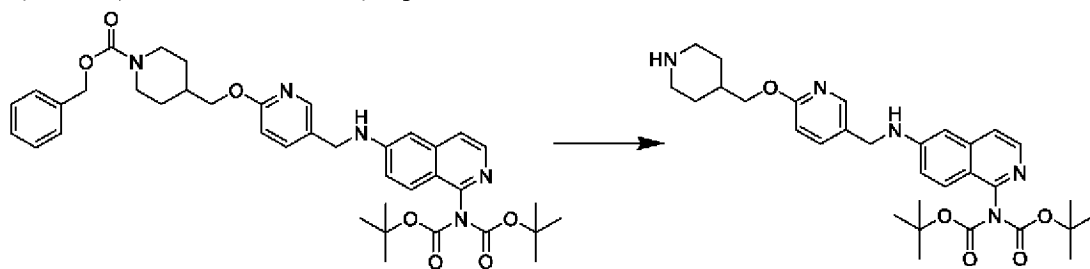


Раствор бензил-4-(((5-формилпиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,42 ммоль), трет-бутил-(6-аминоизохинолин-1-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамата (150 мг, 0,42 ммоль) и AcOH (23,9 мкл, 0,42 ммоль) в MeOH (5 мл) обрабатывали цианоборогидридом натрия (30 мг, 0,48 ммоль), затем нагревали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt и концентрировали. Остаток переносили в EtOAc (30 мл) и промывали с помощью NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc в изогексане) и получали продукт (132 мг, 45% выход) в виде желтого вспененного вещества.

$$[M+H]^+=698,4$$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,10-1,22 (2H, m), 1,31 (18H, s), 1,67-1,79 (2H, m), 1,89-1,99 (1H, m), 2,70-2,93 (2H, m), 3,99-4,06 (2H, m), 4,09 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,33 (2H, d, J=5,4 Гц), 5,07 (2H, s), 6,77 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,80 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,11-7,16 (2H, m), 7,29-7,39 (5H, m), 7,43 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,50 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,73 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Гц), 8,07 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,4 Гц).

Трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(6-(((6-(пиперидин-4-илметокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



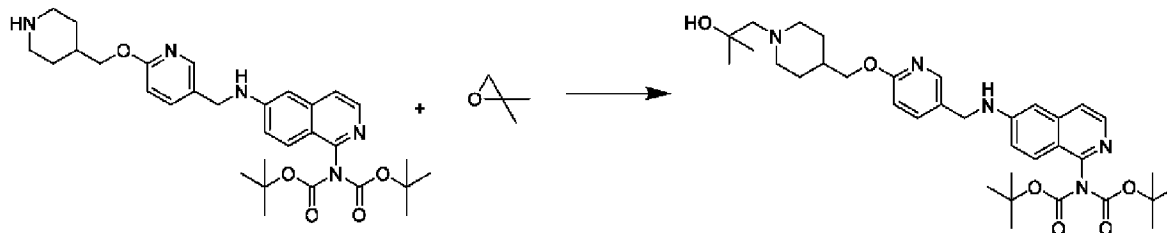
Раствор бензил-4-(((5-(((1-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-6-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (122 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (4 мл) обрабатывали с помощью 10% Pd/C (19 мг, 0,02 ммоль) и герметизировали в атмосфере H<sub>2</sub> (2,5 бар). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч (4 бар). Реакционную смесь фильтровали через целит® и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (65 мг, 65% выход) в виде

бесцветного твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 564,3$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) 1,12-1,23 (2H, m), 1,31 (18H, s), 1,65-1,71 (2H, m), 1,79-1,88 (1H, m), 2,51-2,55 (2H, m), 2,95-3,01 (2H, m), 4,07 (2H, d,  $J=6,6$  Гц), 4,34 (2H, d,  $J=5,5$  Гц), 6,76-6,80 (2H, m), 7,12 (1H, t,  $J=5,8$  Гц), 7,14-7,17 (1H, m), 7,43 (1H, d,  $J=5,8$  Гц), 7,51 (1H, d,  $J=9,2$  Гц), 7,72 (1H, dd,  $J=8,8, 2,5$  Гц), 8,07 (1H, d,  $J=5,8$  Гц), 8,20 (1H, d,  $J=2,3$  Гц), NH не наблюдали.

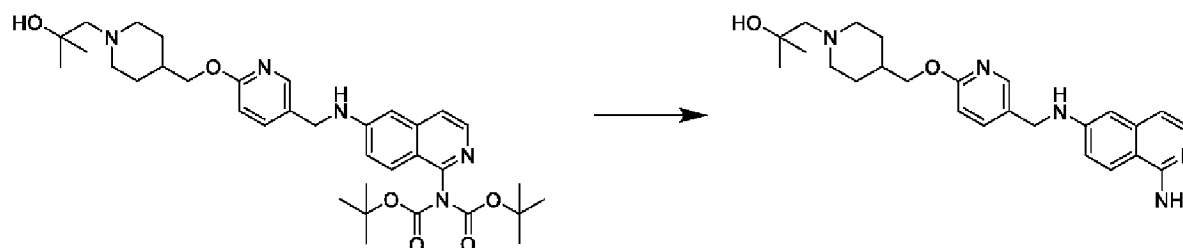
Трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(6-(((6-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



При перемешивании к суспензии трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(6-(((6-((пиперидин-4-илметокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (45 мг, 0,08 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (22 мг, 0,16 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 2,2-диметилоксиран (203 мг, 2,76 ммоль) и реакционную смесь нагревали при  $40^\circ\text{C}$  в течение 4 дней. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (aq) (20 мл), смесью рассол/вода (1:1) (20 мл) и рассолом (20 мл), затем сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M  $\text{NH}_3$  в MeOH) в DCM) и получали продукт (21 мг, 39% выход) в виде бесцветного стеклообразного вещества.

$$[M+H]^+ = 636,6$$

1-(4-(((5-(((1-аминоизохинолин-6-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



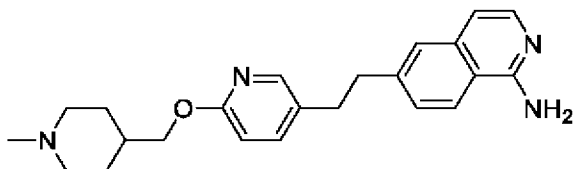
Из трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(6-(((6-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (21 мг, 0,033 ммоль) удаляли защитную группу по общей методике 7b. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M  $\text{NH}_3$  в MeOH) в DCM) и продукт лиофилизировали и получали продукт (13 мг, 89% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$[M+H]^+=436,2$

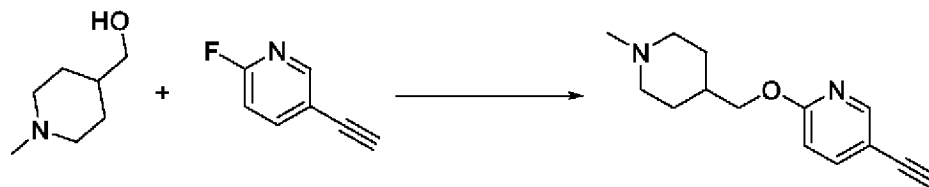
$^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,07 (6H, s), 1,22-1,34 (2H, m), 1,60-1,70 (3H, m), 2,05-2,13 (2H, m), 2,17 (2H, s), 2,89-2,96 (2H, m), 4,01 (1H, s), 4,07 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,29 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,36 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,58 (1H, d, J=6,1 Гц), 6,70 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,75-6,80 (1H, m), 6,87 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 7,55 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,70 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,86 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,17 (1H, d, J=2,5 Гц).

Пример № 1018

6-(2-(6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)этил)изохинолин-1-амин



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

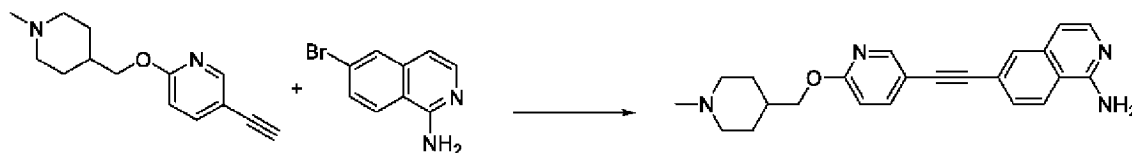


По общей методике 1b, 5-этинил-2-фторпиридин (281 мг, 2,32 ммоль) вводили в реакцию с (1-метилпиперидин-4-ил)метанолом (300 мг, 2,32 ммоль) при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит® при элюировании с помощью EtOAc и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (266 мг, 49% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

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

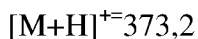
$^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,22-1,33 (2H, m), 1,65-1,73 (3H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,73-2,79 (2H, m), 4,12(2H, d, J=6,2 Гц), 4,24 (1H, s), 6,83 (1H, dd, J=8,6, 0,8 Гц), 7,78 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 8,29 (1H, d, J=2,2 Гц).

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



Раствор 5-этинил-2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридина (125 мг, 0,54 ммоль), 6-бромизохинолин-1-амин (145 мг, 0,65 ммоль) и йодида меди(I) (6 мг, 0,003 ммоль) в DMF (5 мл) дегазировали с помощью 3 циклов вакуум - продувка с помощью N<sub>2</sub> (g) в течение 10 мин. Добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (63 мг, 0,06 ммоль) и раствор повторно дегазировали с помощью 3 циклов вакуум - продувка с помощью N<sub>2</sub> (g) в течение еще 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение 65 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt и добавляли воду (2 мл) и DCM (5 мл). Неочищенную

реакционную смесь загружали в SCX в MeOH. SCX промывали с помощью MeOH (30 мл) и продукт элюировали с помощью 7М NH<sub>3</sub> в MeOH (50 мл). Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (136 мг, 63% выход) в виде оранжевого твердого вещества.

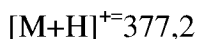


<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,22-1,36 (2H, m), 1,66-1,78 (3H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,75-2,83 (2H, m), 4,16 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,87 (2H, s), 6,92 (2H, d, J=5,8 Гц), 7,55 (1H, dd, J=8,6,1,7 Гц), 7,84 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,88-7,94 (2H, m), 8,22 (1H, d, J=8,6 Гц), 8,43 (1H, d, J=2,4 Гц).

6-(2-(6-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)этил)изохинолин-1-амин



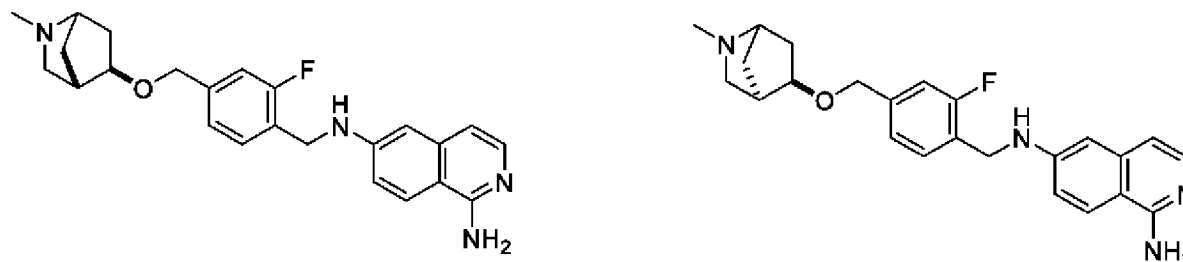
К раствору 6-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)этил)изохинолин-1-амина (135 мг, 0,36 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 10% Pd/C (60 мг, 0,06 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ при давлении H<sub>2</sub> (1 бар) в стальном автоклаве в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через целит® и промывали с помощью EtOH (10 мл), затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (58 мг, 41% выход) в виде бесцветного твердого вещества.



<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,20-1,33 (2H, m), 1,62-1,74 (3H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,76-2,82 (2H, m), 2,88-2,94 (2H, m), 2,95-3,02 (2H, m), 4,04 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,65-6,72 (3H, m), 6,80 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,34 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Гц), 7,46 (1H, d, J=1,8 Гц), 7,57 (1H, dd, J=8,5,2,5 Гц), 7,74 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,94 (1H, d, J=2,5 Гц), 8,09 (1H, d, J=8,5 Гц).

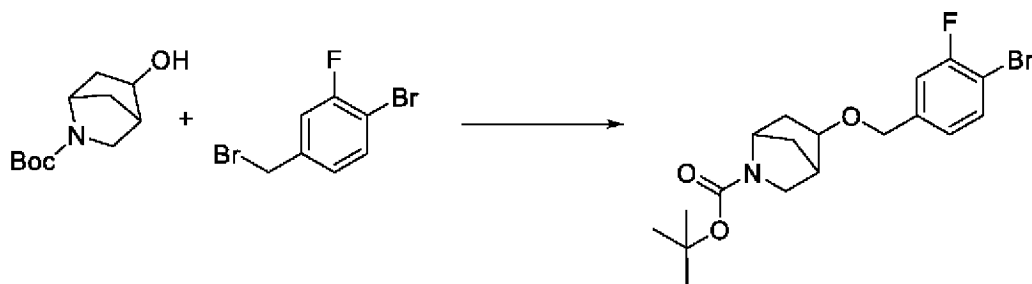
Примеры №№ 2198 и 2199

N6-(2-фтор-4-(((4S\*,5R\*)-2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,6-диамин и N6-(2-фтор-4-(((4R\*,5R\*)-2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,6-диамин



Трет-бутил-5-((4-бром-3-фторбензил)окси)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-

карбоксилат

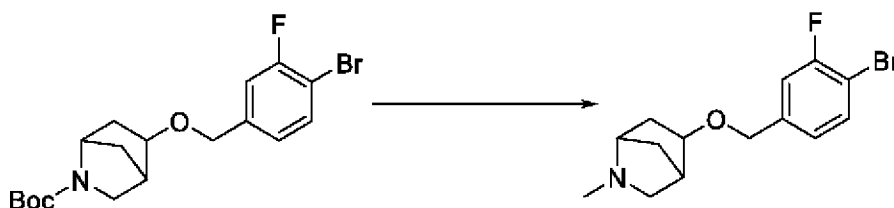


По общей методике 5а трет-бутил-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (800 мг, 3,75 ммоль) вводили в реакцию с 1-бром-4-(бромметил)-2-фторбензолом (1,00 г, 3,75 ммоль) при КТ в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc в изогексане) и получали продукт (805 мг, 47% выход) в виде густого бесцветного масла.

$$[M-{}^t\text{Bu}+H]^+=344,0/346,0$$

${}^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) 1,34-1,41 (9H, m), 1,43-1,54 (2H, m), 1,60-1,66 (1H, m), 1,85-1,93 (1H, m), 2,62-2,67 (1H, m), 2,70-2,78 (1H, m), 3,06-3,16 (1H, m), 3,69-3,74 (1H, m), 4,02-4,08 (1H, m), 4,42-4,52 (2H, m), 7,13 (1H, dd,  $J=8,2, 1,9$  Гц), 7,31 (1H, dd,  $J=9,9, 1,9$  Гц), 7,64-7,70 (1H, m). F ЯМР (471 МГц, DMSO- $d_6$ ) -108,60

5-((4-Бром-3-фторбензил)окси)-2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан



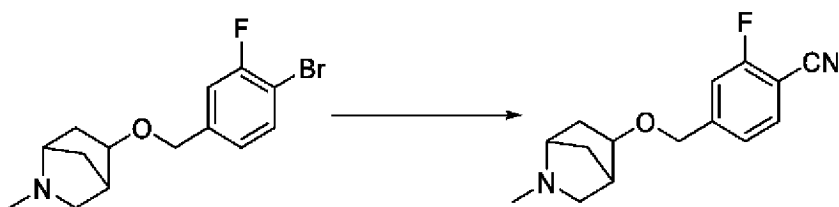
По общей методике 10 трет-бутил-5-((4-бром-3-фторбензил)окси)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (800 мг, 2,00 ммоль) вводили в реакцию в течение 3 ч. После охлаждения до гт реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (aq) (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc в изогексане) и получали продукт (428 мг, 65% выход) в виде почти белого твердого вещества.  $[M+H]^+=314,0/316,0$

${}^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) 1,21-1,29 (1H, m), 1,45-1,52 (2H, m), 1,79 (1H, d,  $J=9,5$  Гц), 2,01-2,09 (1H, m), 2,13 (3H, s), 2,40-2,45 (1H, m), 2,62 (1H, dd,  $J=9,5, 4,4$  Гц), 3,00-3,05 (1H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 4,50-4,40 (2H, m), 7,12 (1H, dd,  $J=8,2, 1,9$  Гц), 7,30 (1H, dd,  $J=9,9, 1,9$  Гц), 7,64 -

7,70 (1H, m).

${}^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, DMSO- $d_6$ ) -108,66.

2-Фтор-4-(((2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси)метил)бензонитрил



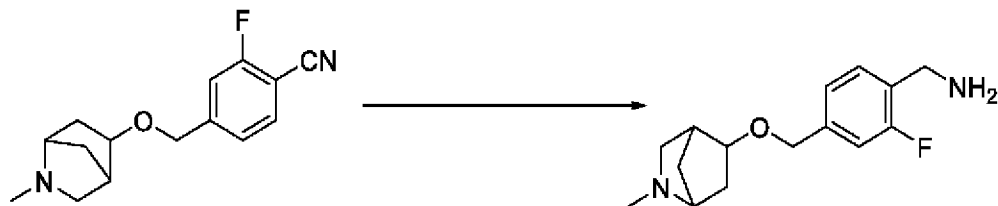
По общей методике 2, 5-((4-бром-3-фторбензил)окси)-2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан (480 мг, 1,53 ммоль) вводили в реакцию в течение 88 ч. Концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (177 мг, 29% выход) в виде бесцветного масла.

$[M+H]^+ = 261,1$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,23-1,31 (1H, m), 1,46-1,55 (2H, m), 1,79 (1H, d, J=9,5 Гц), 2,07 (1H, dd, J=13,6, 6,9 Гц), 2,13 (3H, s), 2,42-2,47 (1H, m), 2,62 (1H, dd, J=9,6, 4,5 Гц), 3,01-3,05 (1H, m), 3,54 (1H, d, J=6,9 Гц), 4,52-4,62 (2H, m), 7,34-7,37 (1H, m), 7,41-7,46 (1H, m), 7,88-7,93 (1H, m).

<sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, DMSO) δ -108,79.

(2-Фтор-4-(((2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси)метил)фенил)метанамин



Нитрил,

2-фтор-4-(((2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси)метил)бензонитрил (50 мг, 0,19 ммоль) восстанавливали по общей методике 3а в течение 1 ч с использованием картриджа с Ni Ренея. Полученный раствор концентрировали и получали продукт (45 мг, 75% выход) в виде бледно-коричневого масла.  $[M+H]^+ = 265,1$

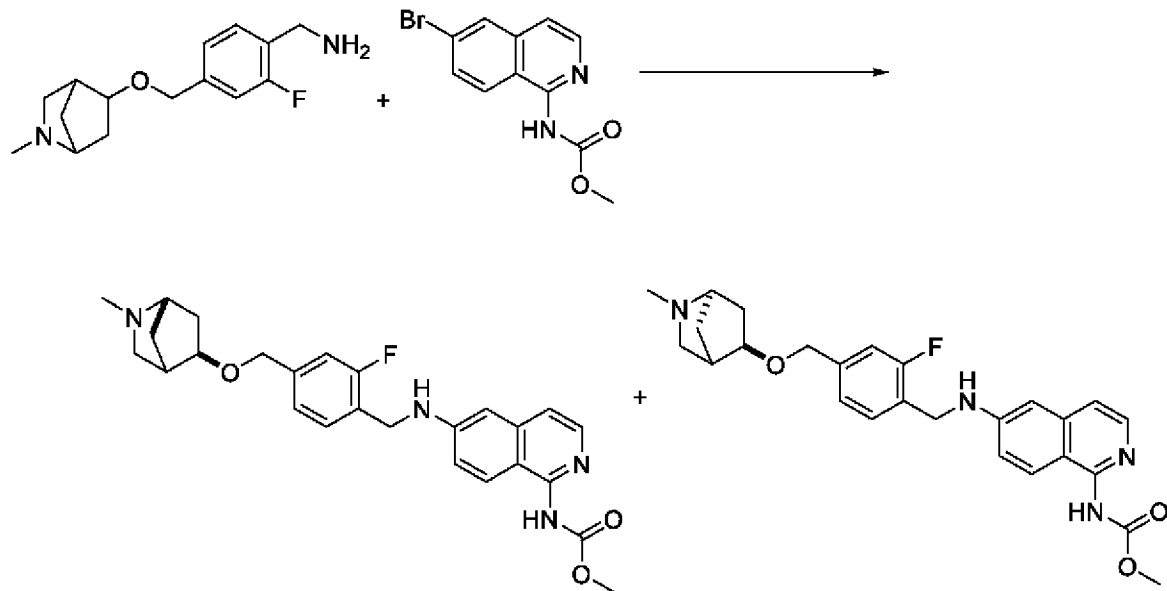
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,21-1,28 (1H, m), 1,45-1,53 (2H, m), 1,80 (1H, d, J=9,6 Гц), 2,01-2,09 (1H, m), 2,14 (3H, s), 2,42-2,46 (1H, m), 2,63 (1H, dd, J=9,6, 4,4 Гц), 3,01-3,06 (1H, m), 3,50 (1H, dd, J=6,9, 2,4 Гц), 3,73 (2H, s), 4,35-4,50 (2H, m), 7,05 (1H, dd, J=11,1, 1,6 Гц), 7,10 (1H, dd, J=7,7, 1,6 Гц), 7,41-7,47 (1H, m). 2×способных к обмену протонов.

<sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) -120,50.

Метил-(6-((2-фтор-4-(((4R\*,5S\*)-2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат

и

метил-(6-((2-фтор-4-(((4S\*,5S\*)-2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4, (2-фтор-4-(((2-метил-2-азабисцикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси)метил)фенил)метанамин (45 мг, 0,17 ммоль) вводили в реакцию с метил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (48 мг, 0,17 ммоль) и NaOtBu (2М в THF) (0,17 мл, 0,34 ммоль) в THF (3 мл) при 60°C в течение 2 ч. После остановки реакции и элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и выделяли два отдельных диастереоизомера:

Метил-(6-((2-фтор-4-(((4R\*,5S\*)-2-метил-2-азабисцикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат (13 мг, 16% выход) выделяли в виде прозрачного бесцветного масла.

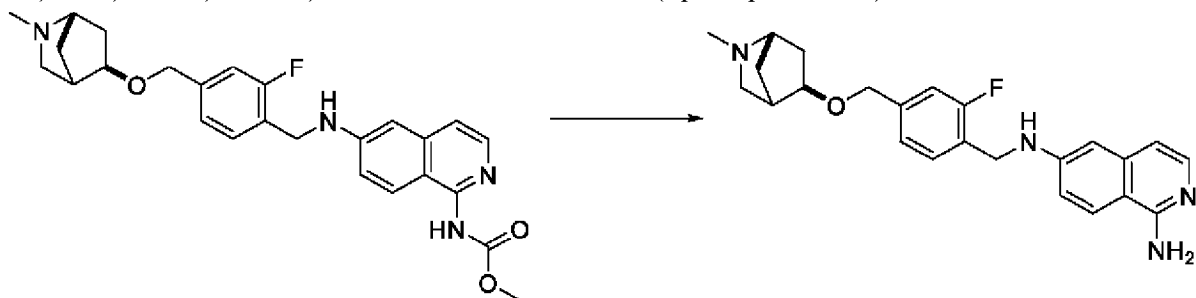
$$[M+H]^+=465,2$$

Метил-(6-((2-фтор-4-(((4S\*,5S\*)-2-метил-2-азабисцикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат (20 мг, 24% выход) выделяли в виде прозрачного бесцветного масла.

$$[M+H]^+=465,2$$

Стереохимическую конфигурацию для обоих диастереоизомеров устанавливали произвольно, относительные и абсолютные конфигурации неизвестны.

N6-(2-фтор-4-(((4R\*,5S\*)-2-метил-2-азабисцикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,6-диамин (пример № 2199)



В настоящее время стереохимическая конфигурация не определена



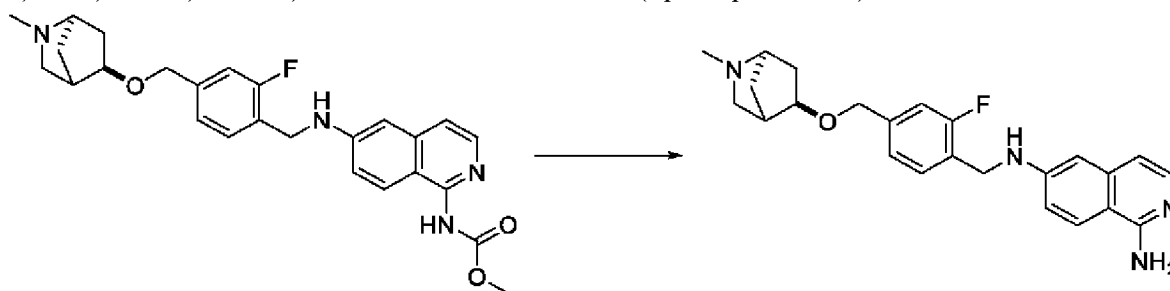
По общей методике 14а, метил-(6-((2-фтор-4-(((4R\*,5S\*))-2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат (13 мг, 0,03 ммоль) удаляли защитную группу в течение 20 ч. После остановки реакции, элюирования через SCX и лиофилизации продукт получали (10 мг, 84% выход) в виде бесцветного твердого вещества. Стереохимическую конфигурацию для обеих диастереоизомеров устанавливали произвольно, относительные и абсолютные конфигурации неизвестны.

$$[M+H]^+ = 407,5$$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d 6) 1,23-1,31 (1H, m), 1,47-1,54 (2H, m), 1,81-1,89 (1H, m), 2,02-2,09 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,43-2,46 (1H, m), 2,60-2,69 (1H, m), 3,04-3,11 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 4,38 (2H, d, J=5,7 Гц), 4,39-4,48 (2H, m), 6,32 (2H, s), 6,48 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,55 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,72 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,09 (1H, dd, J=7,9, 1,6 Гц), 7,14 (1H, dd, J=11,1, 1,6 Гц), 7,34-7,39 (1H, m), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,86 (1H, d, J=9,1 Гц).

F ЯМР (471 МГц, DMSO-d 6) -119,12.

N6-(2-фтор-4-(((4R\*,5R\*))-2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,6-диамин (пример № 2199)



В настоящее время стереохимическая конфигурация не определена

Удаление защитной группы из метил-(6-((2-фтор-4-(((4R\*,5R\*))-2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси)метил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата с помощью KOH (20 мг, 0,43 ммоль) проводили по общей методике 14а в течение 20 ч. Продукт выделяли после элюирования через SCX и получали продукт (18 мг, 98% выход) в виде бесцветного твердого вещества. Стереохимическую конфигурацию для обеих диастереоизомеров устанавливали произвольно, относительные и абсолютные конфигурации неизвестны.

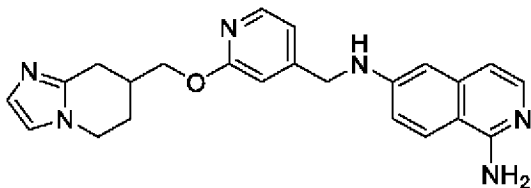
$$[M+H]^+ = 407,5$$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) 1,21-1,27 (1H, m), 1,45-1,53 (2H, m), 1,78-1,84 (1H, m), 2,01-2,08 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,42-2,47 (1H, m), 2,62 (1H, s), 3,02-3,07 (1H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 4,38 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,39-4,48 (2H, m), 6,31 (2H, s), 6,48 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,55 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,71 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,09 (1H, dd, J=7,8, 1,6 Гц), 7,13 (1H, dd, J=11,1, 1,6 Гц), 7,34-7,39 (1H, m), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,86 (1H, d, J=9,0 Гц).

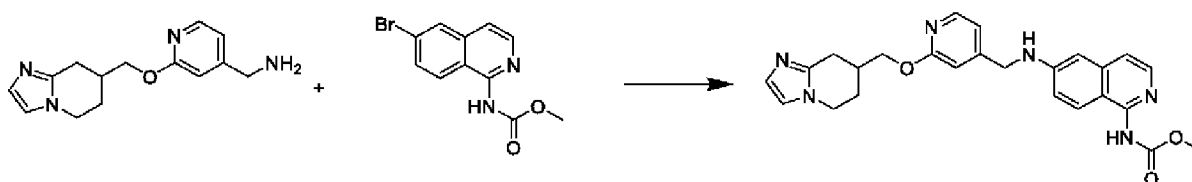
F ЯМР (471 МГц, DMSO-d6) -119,13.

## Пример № 4408

N6-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



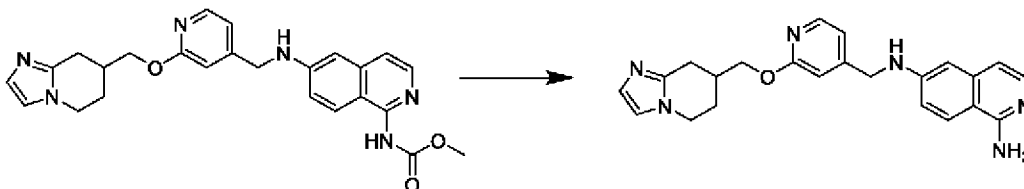
Метил-(6-(((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4, (2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанамин (75 мг, 0,29 ммоль) вводили в реакцию с метил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (90 мг, 0,32 ммоль) и NaOtBu (56 мг, 0,58 ммоль) в THF (5 мл) при 60°C в течение 3 ч. После остановки реакции неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (90 мг, 66% выход) в виде почти белого твердого вещества.

[M-H]<sup>-</sup>=457,2

N6-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



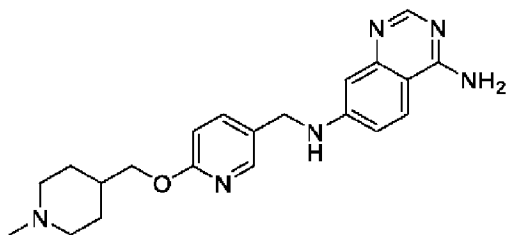
Удаление защитной группы из метил-(6-(((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (50 мг, 0,11 ммоль) проводили по общей методике 14a в течение 3 ч. После остановки реакции, элюирования через SCX и лиофилизации продукт выделяли (34 мг, 76% выход) в виде почти белого твердого вещества.

[M+H]<sup>+</sup>=401,2

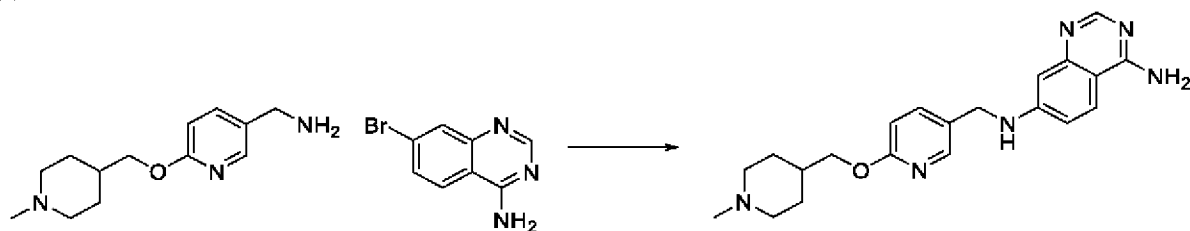
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 1,63-1,77 (1H, m), 2,06-2,15 (1H, m), 2,29-2,41 (1H, m), 2,43-2,49 (1H, m), 2,84-2,96 (1H, m), 3,79-3,92 (1H, m), 4,01-4,11 (1H, m), 4,24 (2H, d, J=6,6 Гц), 4,39 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,31 (2H, s), 6,44 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,78-6,82 (2H, m), 6,85 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 6,95-7,09 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,08 (1H, d, J=5,3 Гц)

## Пример № 1021

N7-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)хиназолин-4,7-диамин



N7-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)хиназолин-4,7-диамин



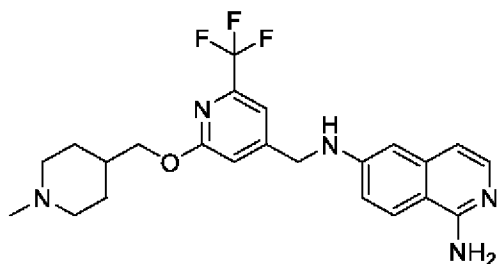
По общей методике 4, (6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанами́н (75 мг, 0,32 ммоль) вводили в реакцию с 7-бромхиназолин-4-ами́ном (70 мг, 0,31 ммоль) и NaOtBu (60 мг, 0,62 ммоль) в THF (4 мл) при 60°C в течение 1 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C18, 5-50% (10 mM Бикарбонат аммония в MeCN) в воде) и после сушки вымораживанием получали продукт (19 мг, 15% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,21-1,31 (2H, m), 1,63-1,71 (3H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,72-2,77 (2H, m), 4,07 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,30 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,49 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,78 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,86 (1H, dd, J=8,9, 2,4 Гц), 6,92 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,20 (2H, s), 7,69 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Гц), 7,85 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,13 (1H, s), 8,16 (1H, d, J=2,4 Гц)

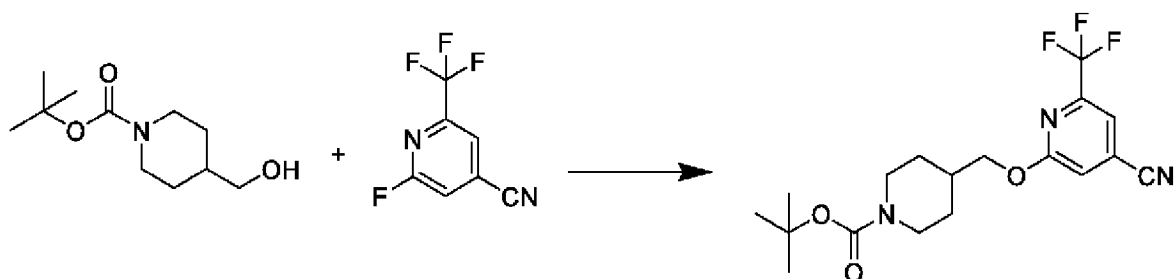
$[\text{M}+\text{H}]^+=379,2$

## Пример № 4265

N6-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



Трет-бутил-4-(((4-циано-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

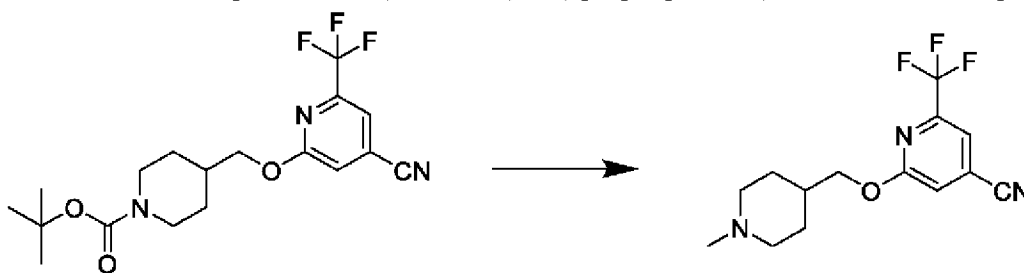


По общей методике 1a, трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (521 мг, 2,42 ммоль) вводили в реакцию с 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотинонитрилом (500 мг, 2,42 ммоль) в течение 1,5 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc в изогексане) и получали трет-бутил-4-(((4-циано-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (496 мг, 53% выход) в виде бесцветного масла.

$$[M-\text{вос}+H]^+=286,2$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,12-1,24 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,66-1,78 (2H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 2,66-2,82 (2H, m), 3,91-4,05 (2H, m), 4,21 (2H, d, J=6,4 Гц), 7,80 (1H, s), 8,01 (1H, s).

2-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)-6-(трифторметил)изоникотинонитрил

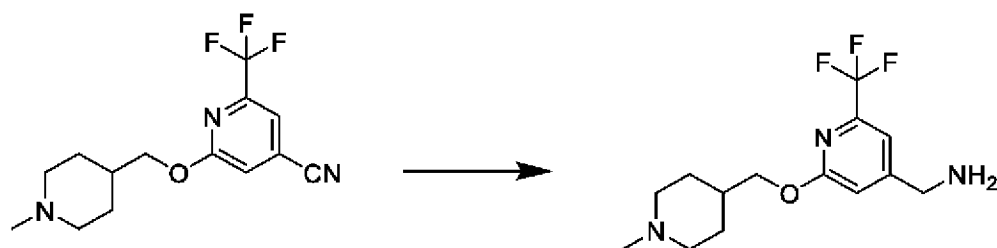


Трет-бутил-4-(((4-циано-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (480 мг, 1,26 ммоль) вводили в реакцию по общей методике 10, при 90°C в течение 18 ч. После элюирования через SCX и концентрирования продукт выделяли (255 мг, 72% выход) в виде прозрачной оранжевой жидкости.

$$[M+H]^+=300,3$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,24-1,36 (2H, m), 1,67-1,78 (3H, m), 1,83-1,94 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,74-2,83 (2H, m), 4,19 (2H, d, J=6,2 Гц), 7,79 (1H, s), 8,01 (1H, s).

2-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамин



Восстановление

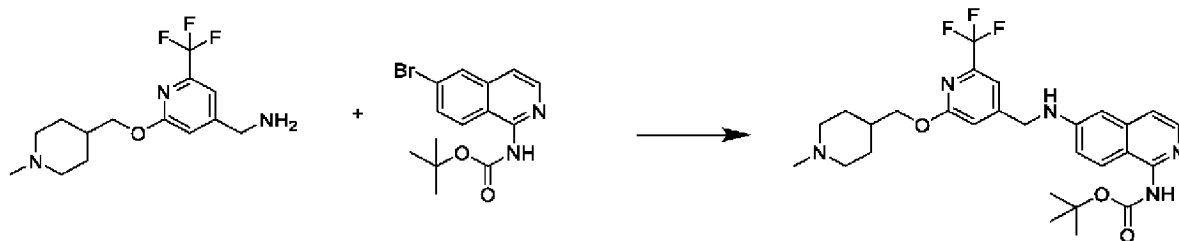
2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-6-(трифторметил)изоникотинонитрила (115 мг, 0,38 ммоль) в MeOH (10 мл) проводили по

общей методике 3а с использованием Ni Ренея в течение 1,5 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении и получали продукт (112 мг, 91% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$$[M+H]^+=304,3$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,27-1,40 (2H, m), 1,67-1,76 (3H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,78-2,86(2H, m), 3,82 (2H, s), 4,13 (2H, d, J=6,0 Гц), 7,09 (1H, s), 7,48 (1H, s). NH<sub>2</sub> не наблюдали.

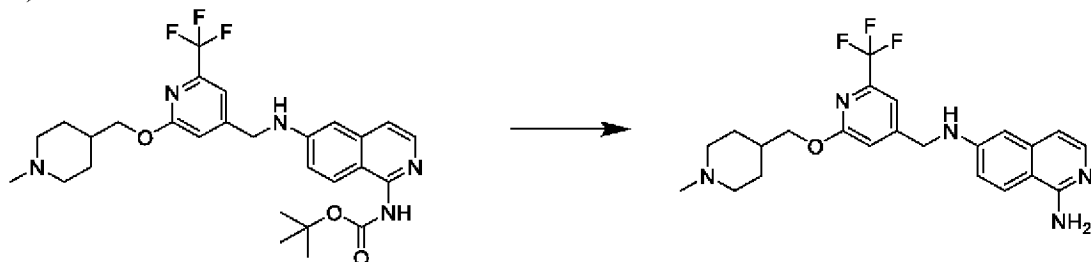
Трет-бутил-(6-(((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4 метил-трет-бутил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбамат (118 мг, 0,364 ммоль) вводили в реакцию с (2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанамин (100 мг, 0,330 ммоль), NaOtBu (63 мг, 0,66 ммоль) в THF (3 мл) при 60°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (115 мг, 59% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$$[M+H]^+=546,4$$

N6-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



Удаление защитной группы из трет-бутил-(6-(((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (110 мг, 0,202 ммоль) проводили по общей методике 7b в течение 18 ч при КТ. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (72 мг, 79% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

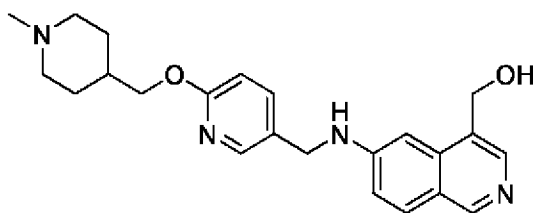
$$[M+H]^+=446,4$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,20-1,32 (2H, m), 1,63-1,71 (3H, m), 1,78-1,85 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,71-2,77 (2H, m), 4,10 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,49 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,34 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,54 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,86-6,92 (2H, m), 7,05 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,53-7,56 (1H,

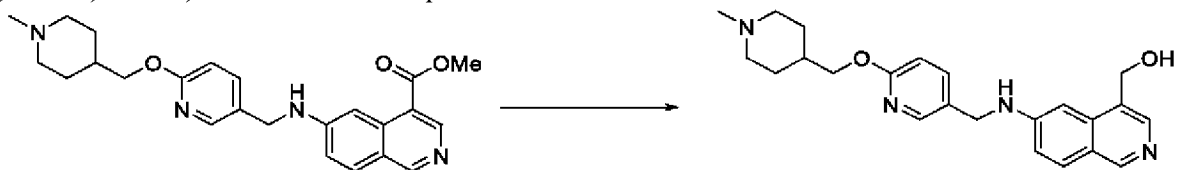
m), 7,89 (1H, d, J=9,0 Гц).

Пример № 1026

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



Метил-6-(((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-карбоксилат

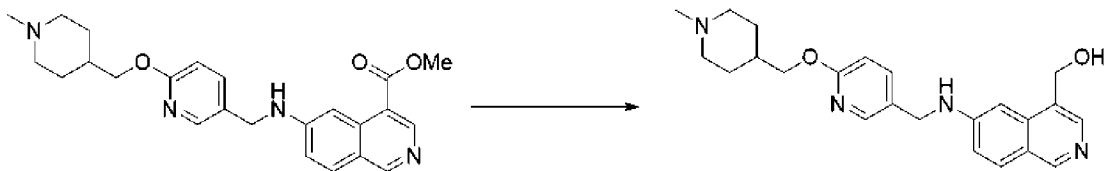


По общей методике 4, (6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанамин (215 мг, 0,84 ммоль) вводили в реакцию с метил-6-бромизохинолин-4-карбоксилатом (224 мг, 0,84 ммоль) и NaOtBu (2М в THF) (840 мкл, 1,68 ммоль) в THF (10 мл) при 60°C в течение 1 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (200 мг, 40% выход) в виде желтого твердого вещества.

[M+H]<sup>+</sup>=421,2

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,43-1,57 (2H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,71-2,81 (3H, m), 2,91-3,02 (2H, m), 3,42-3,48 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,13 (2H, d, J=6,3 Гц), 4,43 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,83 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,32 (1H, dd, J=9,0, 2,2 Гц), 7,71-7,75 (1H, m), 7,77 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 8,01 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,08-8,13 (1H, m), 8,24 (1H, d, J=2,5 Гц), 8,80 (1H, s), 9,13 (1H, s), 9,29 (1H, s)

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



Восстановление сложного эфира, метил-6-(((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-карбоксилата (45 мг, 0,70 ммоль) проводили по общей методике 3b в течение 3 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (9 мг, 22% выход) в виде почти белого твердого вещества.

[M+H]<sup>+</sup>=393,2

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,20-1,32 (2H, m), 1,64-1,72 (3H, m), 1,79-1,87 (2H,

m), 2,14 (3H, s),

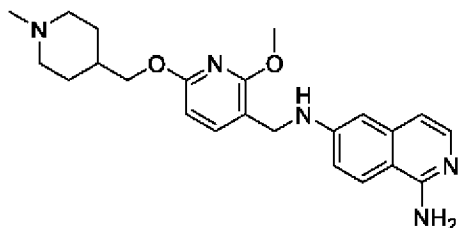
2,72-2,79 (2H, m), 4,08 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,34 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,74 (2H, d, J=5,2 Гц), 5,18 (1H, t,

J=5,4 Гц), 6,77-6,82 (2H, m), 7,05 (1H, t, J=5,7 Гц), 7,10 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Гц), 7,73 (1H, dd, J =

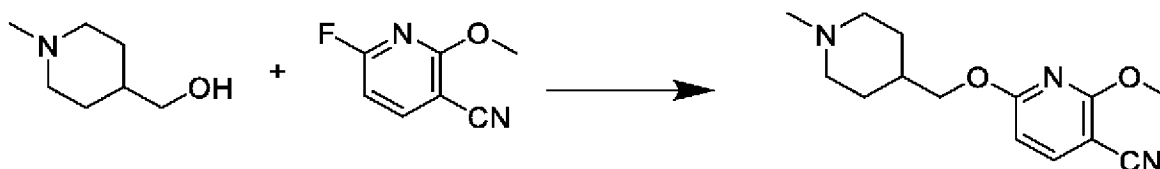
8,5, 2,5 Гц), 7,77 (1H, d, J=8,9 Гц), 8,17-8,23 (2H, m), 8,79 (1H, s).

Пример № 1027

№6-((2-метокси-6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



2-Метокси-6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)никотинитрил

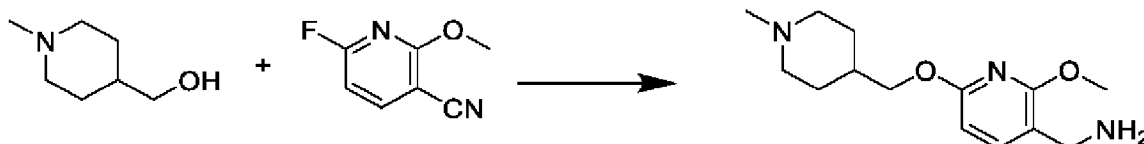


По общей методике 1а, (1-метилпиперидин-4-ил)метанол (382 мг, 2,96 ммоль) вводили в реакцию с 6-фтор-2-метоксиникотинитрилом (450 мг, 2,96 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (200 мг, 25% выход) в виде оранжевого масла.

[M+H]<sup>+</sup>=262,3

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,23-1,33 (2H, m), 1,63-1,74 (3H, m), 1,81-1,93 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,72-2,83 (2H, m), 3,98 (3H, s), 4,21 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,54 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,07 (1H, d, J=8,4 Гц).

(2-Метокси-6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанамин



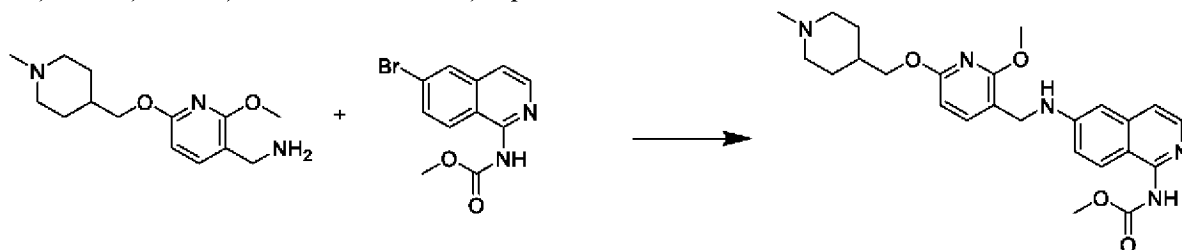
Нитрил, 2-метокси-6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)никотинитрил (198 мг, 0,76 ммоль) восстанавливали по общей методике 3а в течение 1,5 ч с использованием Ni Реня. Полученный раствор концентрировали и получали продукт (181 мг, 78% выход) в виде бесцветного твердого вещества, которое использовали без очистки.

[M+H]<sup>+</sup>=266,6

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,22-1,32 (2H, m), 1,66-1,74 (3H, m), 1,79-1,87 (2H,

m), 2,14 (3H, s), 2,73-2,80 (2H, m), 3,17 (2H, d, J=4,5 Гц), 3,32 (2H, s), 3,85 (3H, s), 4,08 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,31 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,60 (1H, d, J=7,9 Гц).

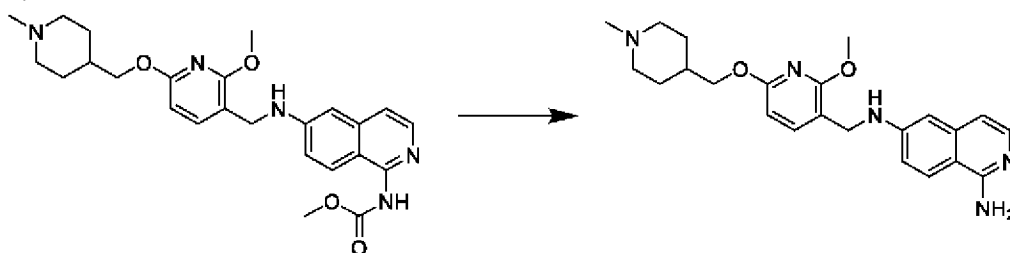
Метил-(6-(((2-метокси-6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4, (6-бромизохинолин-1-ил)карбамат (158 мг, 0,56 ммоль) вводили в реакцию с (2-метокси-6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанамин (178 мг, 0,56 ммоль) и NaOtBu (108 мг, 1,13 ммоль) в THF (6 мл) при 60°C в течение 1 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (184 мг, 67% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$[M+H]^+ = 466,4$

N6-((2-метокси-6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



Удаление защитной группы из метил-(6-(((2-метокси-6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (175 мг, 0,376 ммоль) проводили по общей методике 14а, при 60°C в течение 18 ч. После элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (130 мг, 83% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

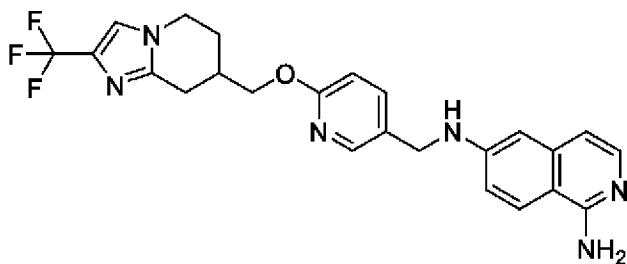
$[M+H]^+ = 408,5$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,20-1,32 (2H, m), 1,63-1,74 (3H, m), 1,78-1,87 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,72-2,79 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,09 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,19 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,25-6,29 (2H, m), 6,32 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,44 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,53 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,56 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,85 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,53-7,56 (2H, m), 7,84 (1H, d, J=9,0 Гц).

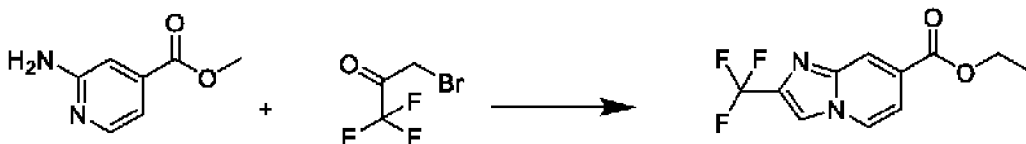
Пример № 1028

N6-((6-((2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин





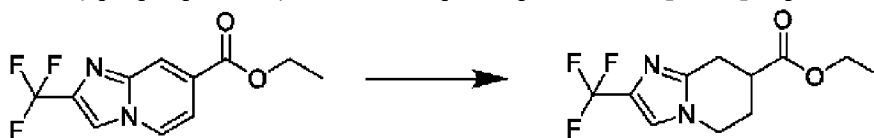
Этил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат



При перемешивании к суспензии метил-2-аминоизоникотината (3,05 г, 20,0 ммоль) и  $K_2CO_3$  (5,54 г, 40,1 ммоль) в EtOH (120 мл) добавляли 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-он (2,7 мл, 26 ммоль) и полученную суспензию нагревали при  $80^\circ C$  в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOH (120 мл), добавляли HCl (12M, 170 мкл, 2,04 ммоль) и смесь нагревали при  $70^\circ C$  в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до  $rt$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-5% (0,7 M  $NH_3$  в MeOH) в DCM) и получали (1,37 г, 41% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

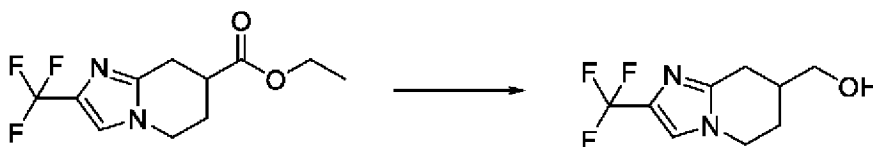
$[M+H]^+=259,3$

Этил-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат



По общей методике 3e, этил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (1,37 г, 1,06 ммоль) вводили в реакцию в EtOH (50 мл) и HCl (12M, 470 мкл, 5,64 ммоль) при давлении 5 бар  $H_2(g)$  при  $70^\circ C$  в течение 3 ч. Неочищенное вещество подвергали распределению между DCM (150 мл) и насыщенным раствором аq.  $NaHCO_3$  (150 мл), водный слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM (150 мл) и объединенные органические вещества концентрировали и получали продукт (1,49 г, количественный выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

(2-(Трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанол



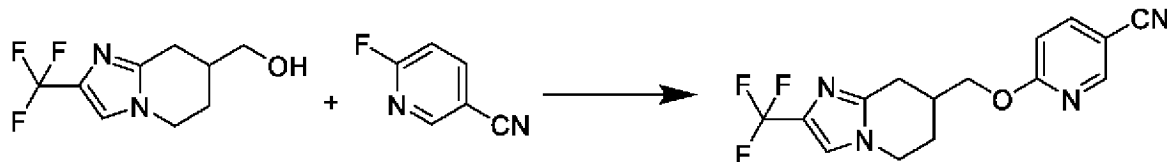
По общей методике 3b этил-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (1,41 г, 3,23 ммоль) вводили в реакцию в течение 30 мин. Продукт выделяли (1,18 г, 93% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества и

использовали без дополнительной очистки.

$$[M+H]^+ = 221,2$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,53-1,69 (1H, m), 1,93-2,10 (1H, m), 2,40 (1H, dd, J=16,7, 10,6 Гц), 2,85 (1H, ddd, J=16,7, 5,2, 1,6 Гц), 3,18 (1H, d, J=5,1 Гц), 3,36-3,48 (2H, m), 3,84-3,95 (1H, m), 4,05-4,18 (1H, m), 4,75 (1H, t, J=5,3 Гц), 7,64 (1H, s)

6-((2-(Трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)никотинитрил

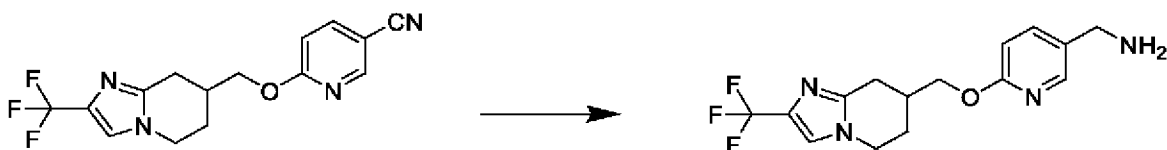


По общей методике 1b, (2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанол (400 мг, 1,82 ммоль) вводили в реакцию с 6-фторникотинитрилом (266 мг, 2,18 ммоль) в течение 22 ч. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-5% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали 6-((2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)никотинитрил (182 мг, 30% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 323,2$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,72-1,84 (1H, m), 2,12-2,20 (1H, m), 2,45-2,48 (1H, m), 2,59 (1H, dd, J=16,5, 10,9 Гц), 2,99 (1H, dd, J=16,5, 5,1 Гц), 3,91-4,01 (1H, m), 4,12-4,20 (1H, m), 4,39 (2H, d, J=6,5 Гц), 7,06 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,68 (1H, s), 8,18 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 8,71 (1H, d, J=2,3 Гц)

(6-((2-(Трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанамин



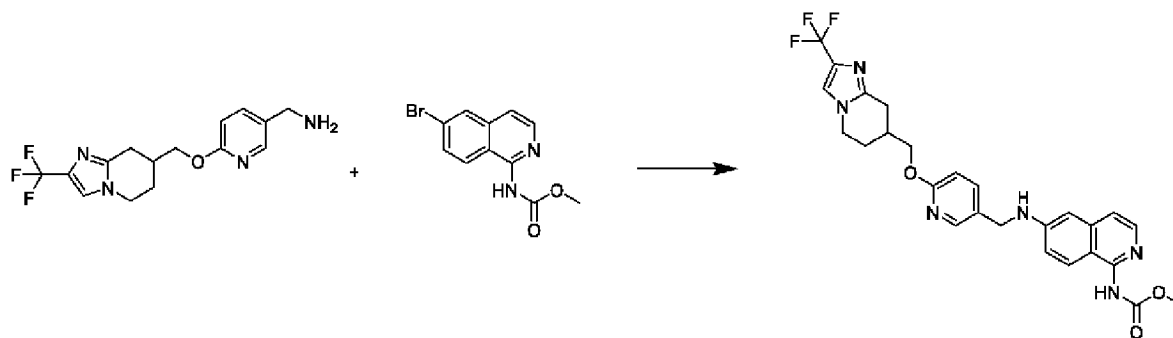
Восстановление нитрила, 6-((2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)никотинитрила (180 мг, 0,56 ммоль) проводили по общей методике 3a с использованием картриджа с Ni Ренея в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и получали продукт (92 мг, 47% выход) в виде бледно-желтого масла.

$$[M+H]^+ = 327,3$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,70-1,85 (1H, m), 2,11-2,21 (1H, m), 2,36-2,46 (1H, m), 2,56 (1H, dd, J=16,6, 10,8 Гц), 2,97 (1H, ddd, J=16,6, 5,2, 1,5 Гц), 3,65 (2H, s), 3,91-4,00 (1H, m), 4,12-4,19 (1H, m), 4,26 (2H, d, J=6,6 Гц), 6,80 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,67 (1H, d, J=1,4 Гц), 7,70 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 8,06 (1H, d, J=2,4 Гц), (2×способные к обмену протоны не видны).

Метил-(6-(((6-((2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-

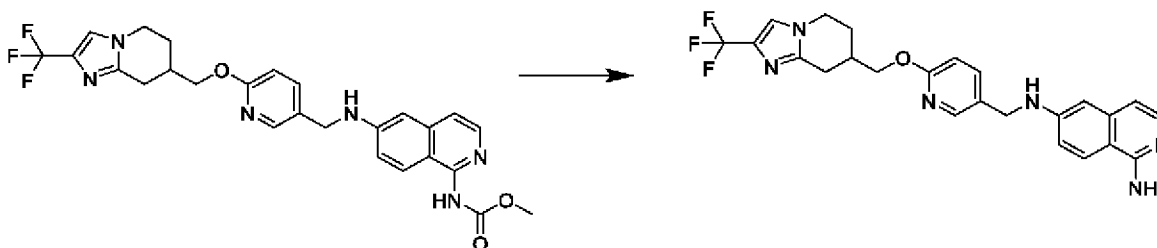
ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4, (6-((2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанамина (90 мг, 0,23 ммоль), вводили в реакцию с метил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (66 мг, 0,23 ммоль) и NaOtBu (45 мг, 0,47 ммоль) в THF (2 мл) при 60°C в течение 1 ч. После остановки реакции и концентрирования, неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (54 мг, 42% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 527,2$$

N6-((6-((2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1,6-диамин



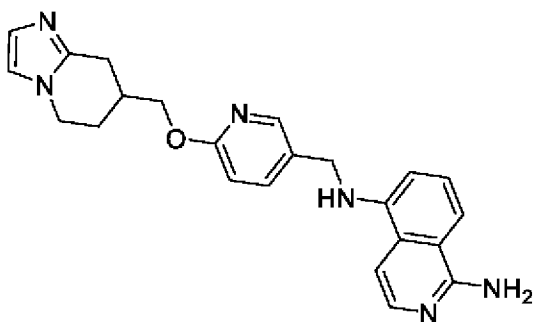
Удаление защитной группы из метил-(6-(((6-((2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (50 мг, 0,10 ммоль) проводили по общей методике 14а в течение 72 ч. После остановки реакции и элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (15 мг, 32% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 469,4$$

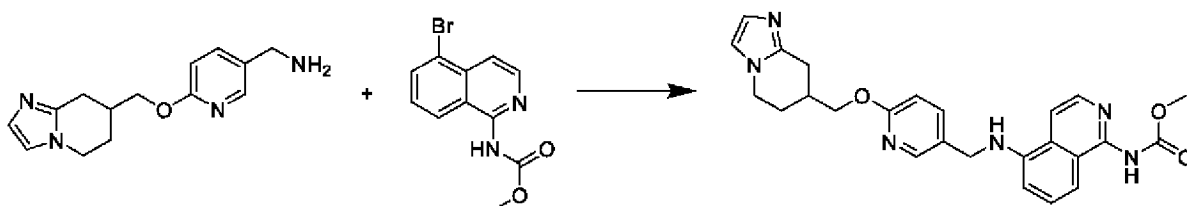
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,69-1,81 (1H, m), 2,11-2,20 (1H, m), 2,39-2,47 (2H, m), 2,96 (1H, dd, J=16,4, 5,0 Гц), 3,91-4,00 (1H, m), 4,11-4,18 (1H, m), 4,26 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,31 (2H, d, J=5,4 Гц), 6,50 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,60 (1H, d, J=6,0 Гц), 6,76-6,80 (1H, m), 6,84 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,89 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 7,54 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,66 (1H, d, J=1,5 Гц), 7,74 (1H, dd, J=8,4, 2,5 Гц), 7,88 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,4 Гц)

Примеры 1029 и 1030 (энантиомеры)

N5-((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



Метил-(5-(((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4, (6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанамин (190 мг, 0,74 ммоль) вводили в реакцию с метил-(5-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (207 мг, 0,74 ммоль) и NaOtBu (141 мг, 1,47 ммоль) в THF (4 мл) при 60°C в течение 1 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (179 мг, 53% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$[M+H]^+ = 459,4$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,64-1,78 (1H, m), 2,07-2,16 (1H, m), 2,31-2,40 (1H, m), 2,44-2,51 (1H, m), 2,87-2,95 (1H, m), 3,66 (3H, s), 3,83-3,92 (1H, m), 4,06-4,12 (1H, m), 4,24 (2H, d, J=6,6 Гц), 4,44 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,66 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,79-6,83 (2H, m), 6,98 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,02 -7,07 (1H, m), 7,25 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,30-7,35 (1H, m), 7,74 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Гц), 7,96 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,16-8,26 (2H, m), 9,85 (1H, s)

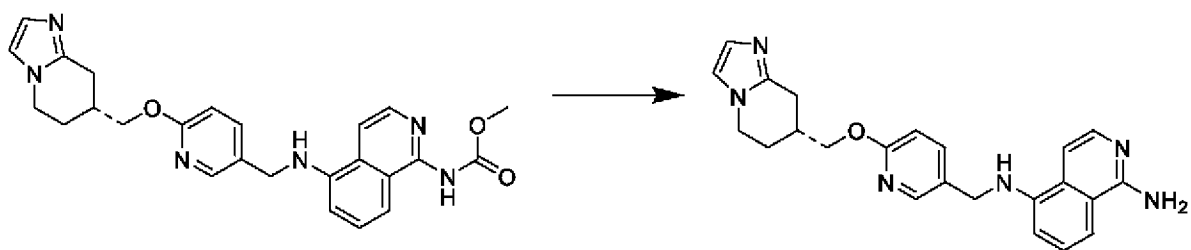
Метил-(5-(((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат (114 мг, 0,25 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью хиральной SFC на препаративной колонке Waters 15 с UV детектированием с помощью DAD при 210 -400 нм, 40°C, 120 бар при скорости потока 15 мл/мин с использованием 50% смеси 1:1 MeOH: MeCN с 0,1% аммиака и получали (R\*)-(5-(((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат (30 мг, 0,062 ммоль, 8,5% выход) в виде белого твердого вещества

$[M+H]^+ = 459,4$

и метил-(S\*)-(5-(((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат (28,5 мг, 0,057 ммоль, 7,8% выход) в виде белого твердого вещества.

$[M+H]^+ = 459,4$

(R\*)-N5-((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохиолин-1,5-диамин (пример № 1029)

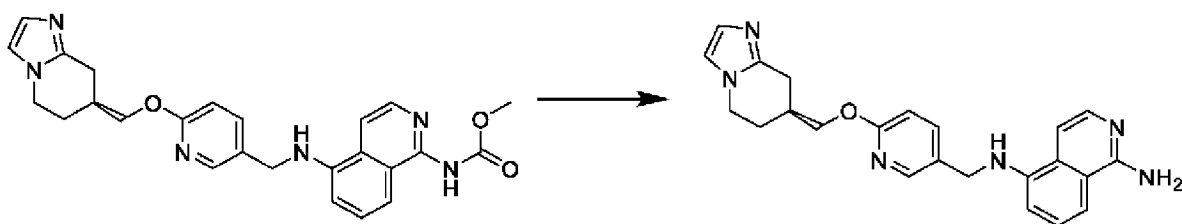


Удаление защитной группы из метил-(R\*)-(5-(((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохиолин-1-ил)карбамата (30 мг, 0,065 ммоль) проводили по общей методике 14а в течение 20 ч. После остановки реакции и элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали (R\*)-N5-((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохиолин-1,5-диамин (20 мг, 73% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=401,2$$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,66-1,78 (1H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,47-2,54 (1H, m), 2,89-2,98 (1H, m), 3,85-3,94 (1H, m), 4,05-4,12 (1H, m), 4,24 (2H, d, J=6,6 Гц), 4,40 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,58 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,66 (2H, s), 6,71 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,80 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,86 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,03 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,17 (1H, app t, J=8,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=6,2 Гц), 7,35 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,70-7,75 (2H, m), 8,19 (1H, d, J=2,4 Гц)

(S\*)-N5-((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохиолин-1,5-диамин (пример № 1030)



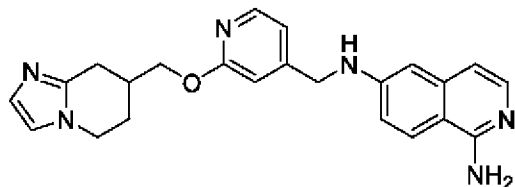
Удаление защитной группы из метил-(S\*)-(5-(((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохиолин-1-ил)карбамата (25 мг, 0,055 ммоль) проводили по общей методике 14а в течение 20 ч. После остановки реакции и элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали (S\*)-N5-((6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохиолин-1,5-диамин (19 мг, 84% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=401,4$$

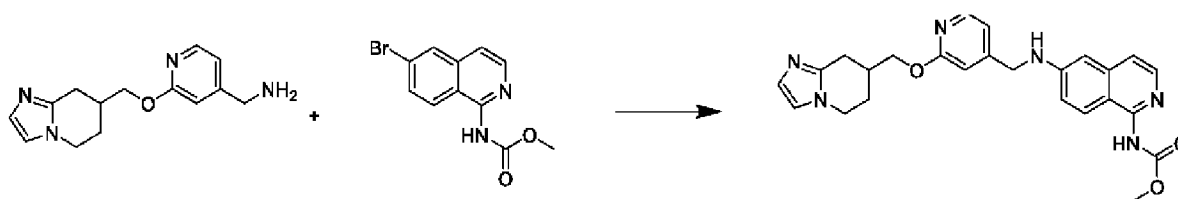
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,65-1,78 (1H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 2,31-2,42 (1H, m), 2,46-2,54 (1H, m), 2,88-2,97 (1H, m), 3,83-3,94 (1H, m), 4,04-4,12 (1H, m), 4,24 (2H, d,

$J=6,6$  Гц), 4,40 (2H, d,  $J=5,7$  Гц), 6,57 (1H, d,  $J=7,8$  Гц), 6,61 (2H, s), 6,69 (1H, t,  $J=6,0$  Гц), 6,80 (1H, d,  $J=8,5$  Гц), 6,84 (1H, d,  $J=1,3$  Гц), 7,02 (1H, d,  $J=1,3$  Гц), 7,16 (1H, app t,  $J=8,0$  Гц), 7,19 (1H, d,  $J=6,2$  Гц), 7,34 (1H, d,  $J=8,3$  Гц), 7,70-7,75 (2H, m), 8,19 (1H, d,  $J=2,4$  Гц)

Примеры 4267 и 4412 (энантиомеры) N6-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



N1-(2,4-диметоксibenзил)-N5-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



По общей методике 4, (2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанамин (108 мг, 0,42 ммоль) вводили в реакцию с метил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (129 мг, 0,46 ммоль) и NaOtBu (80 мг, 0,84 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 60°C в течение 3 ч. После остановки реакции неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH в DCM) и получали рацемат в виде почти белого твердого вещества.

Рацемат очищали с помощью SFC хиральной с обращенной фазой HPLC на препаративной колонке Waters 15 с UV детектированием с помощью DAD при 210-400 нм, 40°C, 120 бар на колонке LUX A2 10×250 мм, 5 мкм, скорость потока 15 мл/мин с использованием 50% MeOH. Образцы лиофилизировали и получали энантиомер 1 и энантиомер 2 в виде бесцветных твердых веществ. Абсолютную конфигурацию устанавливали произвольно.

Энантиомер 1:

Метил-(R\*)-(6-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат

(43 мг, 22% выход)

$[M+H]^+=459,0$ ; 100% ee (диодная матрица).

Энантиомер 2:

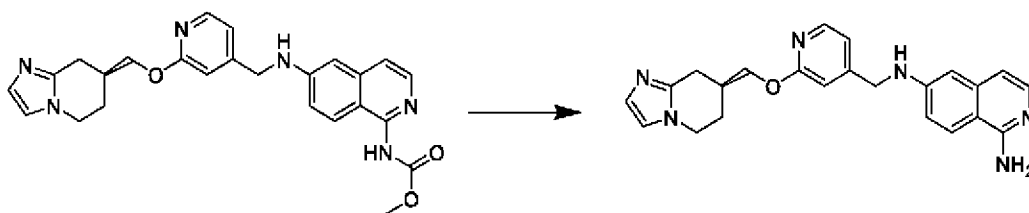
Метил-(S\*)-(6-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат

(43 мг, 22% выход)

$[M+H]^+=459,0$ ; 100% ee (диодная матрица).

(S\*)-N6-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-

ил)метил)изохинолин-1,6-диамин (энантиомер 2, пример № 4267)

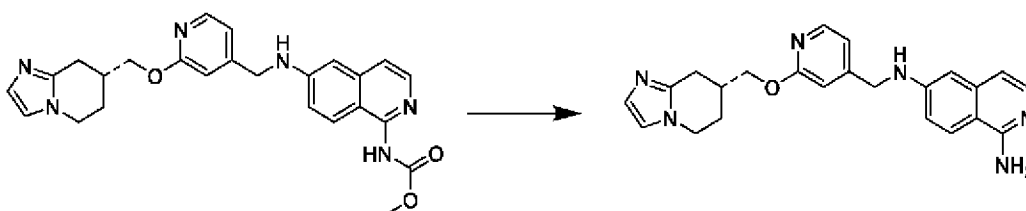


Удаление защитной группы из метил-(S\*)-(6-(((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (43 мг, 0,094 ммоль) проводили по общей методике 14а в течение 24 ч. После остановки реакции и элюирования через SCX продукт лиофилизировали и получали продукт (30 мг, 80% выход) в виде белого рыхлого твердого вещества.

$$[M+H]^+=401,5$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,65-1,75 (1H, m), 2,07-2,15 (1H, m), 2,29-2,41 (1H, m), 2,43-2,47 (1H, m), 2,86-2,94 (1H, m), 3,82-3,91 (1H, m), 4,02-4,10 (1H, m), 4,24 (2H, d, J=6,6 Гц), 4,39 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,31 (2H, s), 6,44 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,79 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,81 (1H, s), 6,85 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 6,94-7,04 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,08 (1H, d, J=5,3 Гц).

(R\*)-N6-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин (энантиомер 1, пример № 4412)



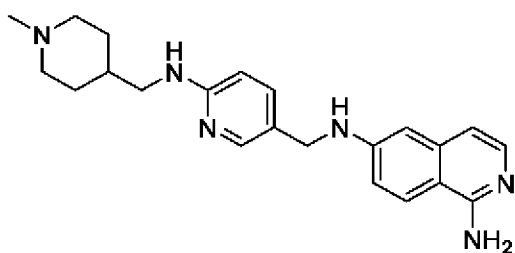
Удаление защитной группы из метил-(R\*)-(6-(((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (43 мг, 0,094 ммоль) проводили по общей методике 14а в течение 24 ч. После остановки реакции и элюирования через SCX продукт лиофилизировали и получали продукт (43 мг, 93% выход) в виде белого рыхлого твердого вещества.

$$[M+H]^+=401,5$$

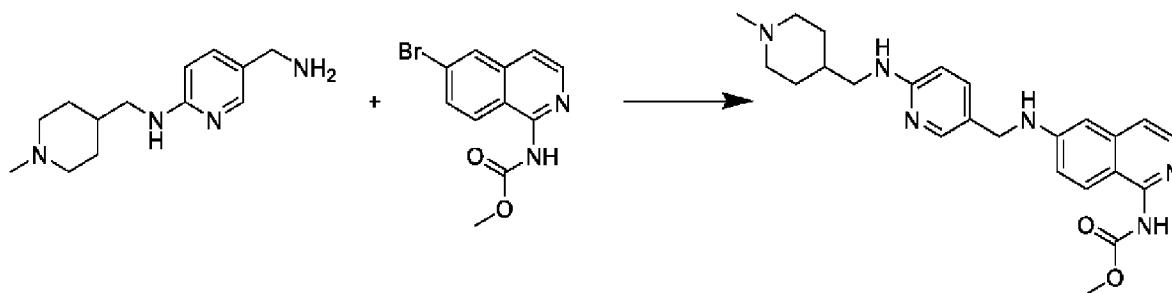
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,63-1,79 (1H, m), 2,05-2,18 (1H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 2,45-2,50 (1H, m), 2,85-2,96 (1H, m), 3,78-3,93 (1H, m), 4,01-4,13 (1H, m), 4,24 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,39 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,26-6,35 (2H, m), 6,44 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,78-6,93 (4H, m), 6,96-7,04 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,08 (1H, d, J=5,3 Гц).

Пример № 1033

N6-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



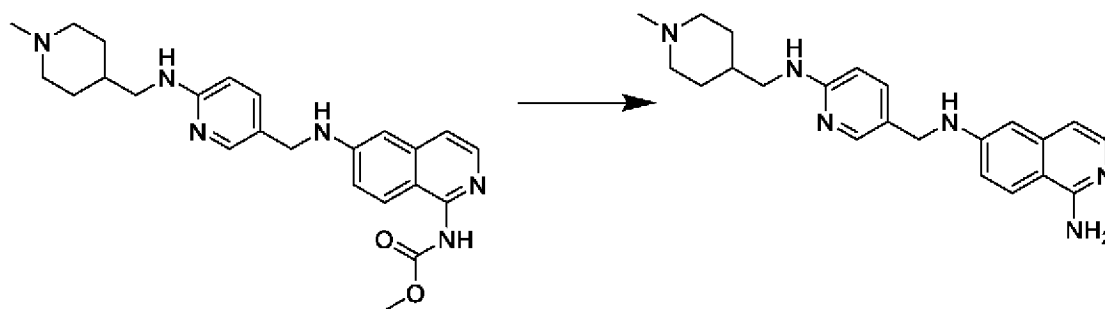
Метил-(6-(((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4, 5-(аминометил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиридин-2-амин (73 мг, 0,31 ммоль) вводили в реакцию с метил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (90 мг, 0,32 ммоль) и NaOtBu (60 мг, 0,62 ммоль) в THF (5 мл) при 60°C в течение 2 ч. После остановки реакции и концентрирования, неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (120 мг, 86% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=435,4$$

N6-(((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



Удаление защитной группы из метил-(6-(((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (120 мг, 0,249 ммоль) проводили по общей методике 14a в течение 20 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния, C18, 0-100% THF в 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и получали продукт (22 мг, 22% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

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

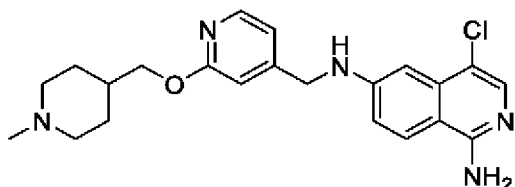
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,10-1,20 (2H, m), 1,41-1,52 (1H, m), 1,61-1,69 (2H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,67 -2,77 (2H, m), 3,06-3,12 (2H, m), 4,12 (2H, d, J=5,6



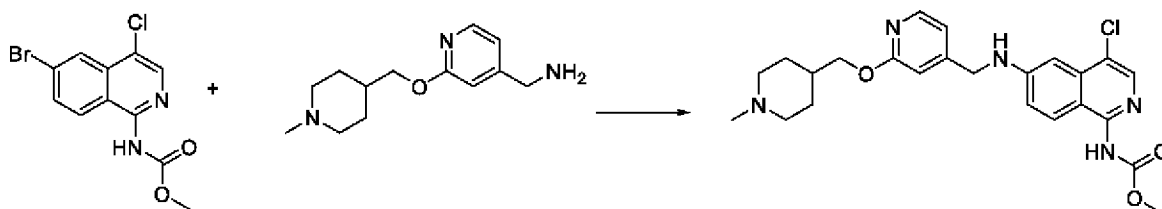
Гц), 6,34 (2H, s), 6,42-6,48 (2H, m), 6,50 (1H, t, J=5,6 Гц), 6,53 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,58 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,86 (1H, dd, J=9,1, 2,3 Гц), 7,37 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,84 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,98 (1H, d, J=2,4 Гц).

Пример № 4268

4-Хлор-N6-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



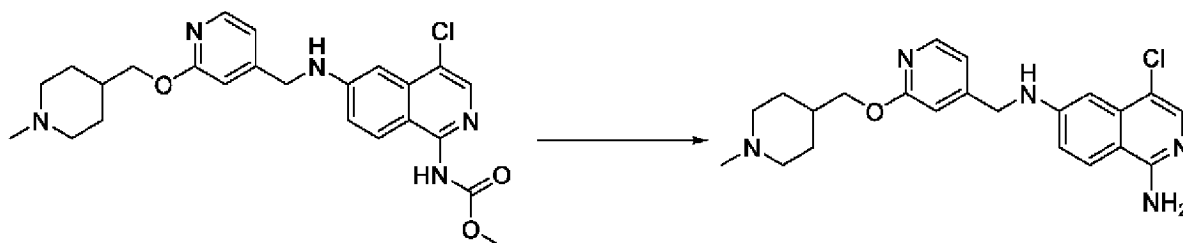
Метил-(4-хлор-6-(((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4, (2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанамина (23 мг, 0,10 ммоль) вводили в реакцию с метил-(6-бром-4-хлоризохинолин-1-ил)карбаматом (36 мг, 0,10 ммоль) и NaOtBu (40 мг, 0,38 ммоль) в THF (5 мл) при 40°C и перемешивали в течение 5 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (38 мг, 71% выход) в виде желтого твердого вещества.

[M+H]<sup>+</sup>=470,2/472,2

4-Хлор-N6-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин, HCl



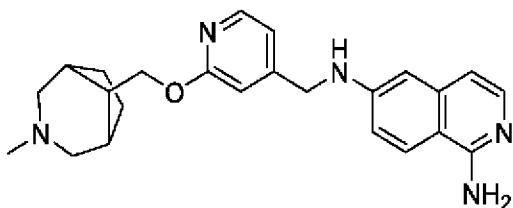
Удаление защитной группы из метил-(4-хлор-6-(((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (35 мг, 0,06 моля) проводили по общей методике 14а в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (19 мг, 65%) в виде бесцветного твердого вещества.

$[M+H]^+=412,1$

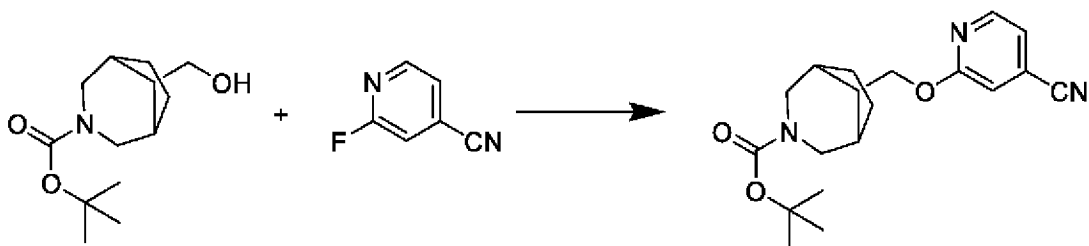
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) 1,49-1,63 (2H, m), 1,85-1,92 (3H, m), 1,93-2,03 (1H, m), 2,69 (3H, s), 2,80-3,02 (3H, m), 4,13 (2H, d,  $J=6,4$  Гц), 4,43 (2H, d,  $J=6,1$  Гц), 6,66 (1H, d,  $J=2,3$  Гц), 6,75-6,82 (3H, m), 6,98 (1H, dd,  $J=9,1, 2,4$  Гц), 7,01 (1H, dd,  $J=5,3, 1,4$  Гц), 7,35 (1H, t,  $J=6,2$  Гц), 7,67 (1H, s), 7,99 (1H, d,  $J=9,1$  Гц), 8,09 (1H, d,  $J=5,2$  Гц), 10,20 (1H, s).

Пример № 4270

N6-((2-((3-метил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



Трет-бутил-8-(((4-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат

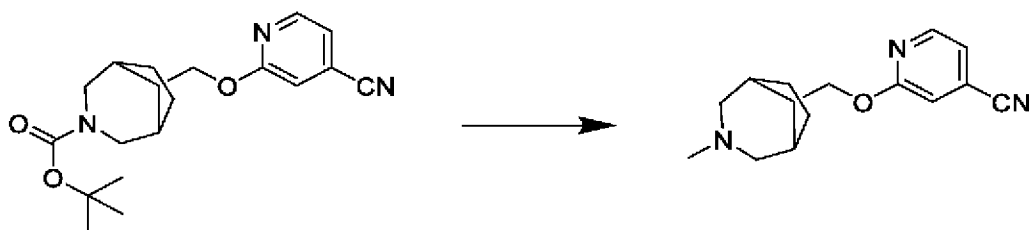


По общей методике 1b трет-бутил-8-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (300 мг, 1,24 ммоль), вводили в реакцию с 2-фторизоникотинитрилом (152 мг, 1,24 ммоль) в течение 7 дней. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc в изогексане) и получали продукт (355 мг, 81% выход) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества.

$[M+Na]^+=366,1$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  1,39 (9H, s), 1,42-1,53 (2H, m), 1,66-1,77 (2H, m), 2,05-2,12 (1H, m), 2,13-2,23 (2H, m), 3,02 (1H, d,  $J=12,9$  Гц), 3,15 (1H, d,  $J=13,0$  Гц), 3,48 (1H, d,  $J=13,2$  Гц), 3,54 (1H, d,  $J=13,0$  Гц), 4,64 (2H, d,  $J=7,6$  Гц), 7,37-7,43 (2H, m), 8,41 (1H, dd,  $J=5,1, 0,9$  Гц) част./млн.

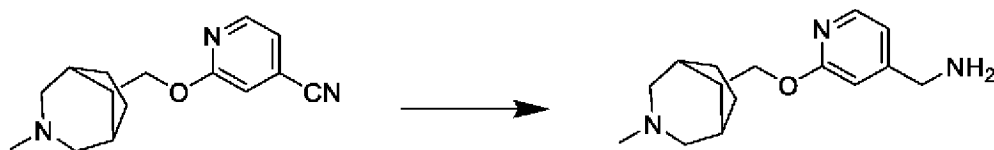
2-((3-Метил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метокси)изоникотинитрил



Трет-бутил-8-(((4-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (350 мг, 1,02 ммоль) вводили в реакцию по общей методике 10 в течение 2 ч. Продукт выделяли (205 мг, 77% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$[M+H]^+=258,1$

(2-((3-Метил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанамин

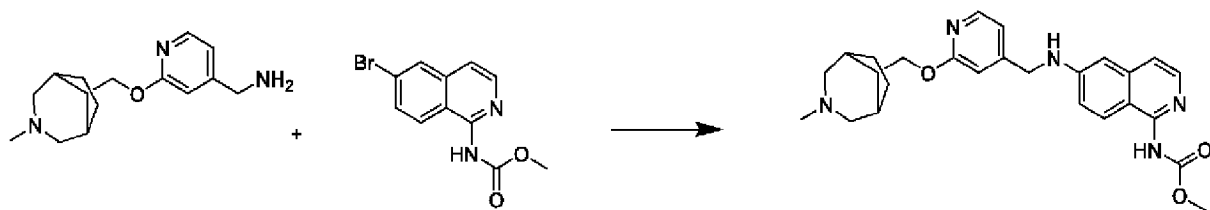


Восстановление нитрила, 2-((3-метил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метокси)изоникотинонитрила (205 мг, 0,797 ммоль) проводили по общей методике 3а в течение 3 ч с использованием Ni Ренея. Реакционную смесь концентрировали и получали продукт (190 мг, 85% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

$[M+H]^+=262,2$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,58-1,72 (4H, m), 1,88-2,02 (3H, m), 2,10-2,16 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,31-2,36 (2H, m), 2,40 (2H, dd, J=11,1, 3,6 Гц), 3,68 (2H, s), 4,53 (2H, d, J=7,5 Гц), 6,78 (1H, s), 6,91 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 8,04 (1H, d, J=5,3 Гц) част./млн.

Метил-(6-(((2-((3-метил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат

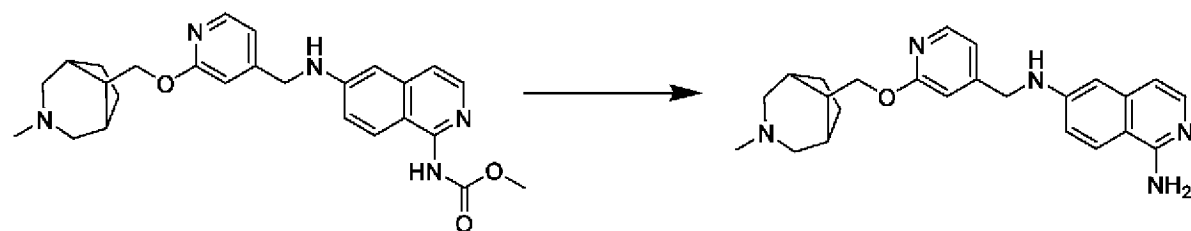


По общей методике 4, (2-((3-метил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанамин (90 мг, 0,34 ммоль) вводили в реакцию с метил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (97 мг, 0,34 ммоль) и NaOtBu (66 мг, 0,69 ммоль) в THF (6 мл) при 60°C в течение 3 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (99 мг, 53% выход) в виде желтого смолообразного вещества.

$[M+H]^+=462,2$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,58-1,70 (4H, m), 1,91-1,98 (1H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,28-2,35 (2H, m), 2,35-2,45 (2H, m), 3,65 (3H, s), 4,42 (2H, d, J=6,2 Гц), 4,52 (2H, d, J=7,5 Гц), 6,52-6,63 (1H, m), 6,76 (1H, s), 6,95-6,99 (1H, m), 7,08 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,13-7,26 (1H, m), 7,29-7,47 (1H, m), 7,76 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,91-7,99 (1H, m), 8,10 (1H, dd, J=5,3, 0,7 Гц), 9,72 (1H, s) част./млн.

N6-((2-((3-метил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



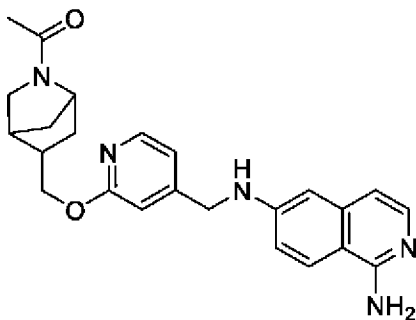
Удаление защитной группы из метил-(6-(((2-((3-метил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (95 мг, 0,21 ммоль) проводили по общей методике 14а в течение 20 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (9,0 мг, 10% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$$[M+H]^+=404,2$$

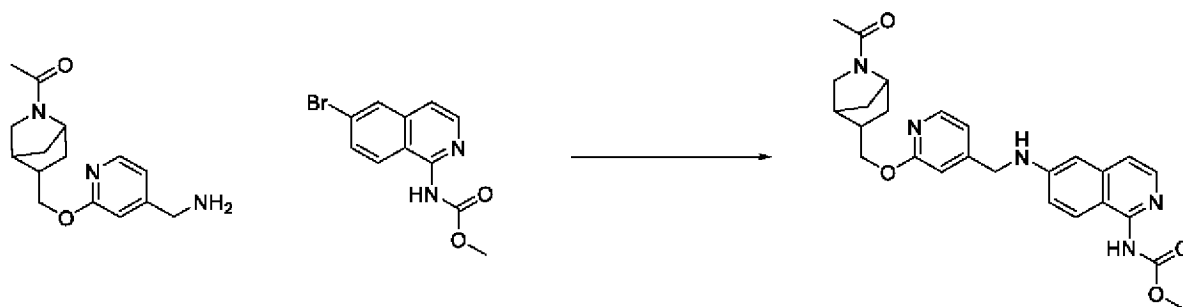
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 1,55-1,69 (4H, m), 1,92-1,99 (1H, m), 2,08-2,12 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,27-2,33 (2H, m), 2,38 (2H, dd, J=11,2, 3,6 Гц), 4,37 (2H, d, J=6,2 Гц), 4,51 (2H, d, J=7,5 Гц), 6,32 (2H, s), 6,43 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,75 (1H, s), 6,83 (1H, t, J=6,3 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 6,97 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,3 Гц) част./млн.

#### Пример № 4275

1-(5-(((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этан-1-он



Метил-(6-(((2-((2-ацетил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат

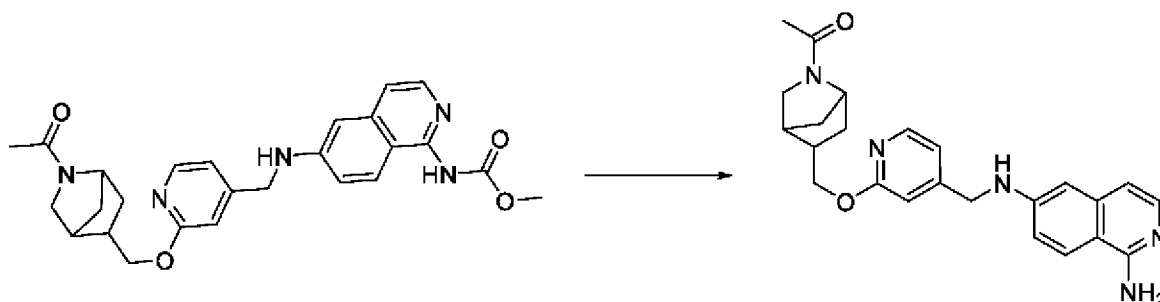


По общей методике 4, 1-(5-(((4-(аминометил)пиридин-2-ил)окси)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этан-1-он (125 мг, 0,45 ммоль) вводили в реакцию с метил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (128 мг, 0,45 ммоль) и NaOtBu (26 мг, 0,27 ммоль) в THF (6 мл) при 60°C в течение 2 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-15% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (148 мг, 65% выход) в виде бесцветного стеклообразного вещества.

$$[M+H]^+=476,2$$

1-(5-(((4-(((1-Аминоизохинолин-6-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)-2-

азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этан-1-он



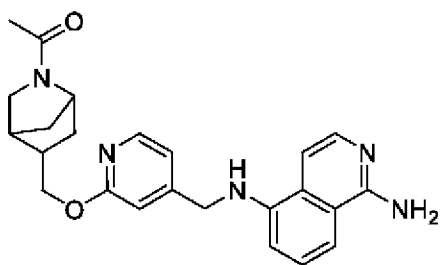
Удаление защитной группы из метил-(6-(((2-((2-ацетил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (148 мг, 0,31 ммоль) проводили по общей методике 14а в течение 16 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-100% (2% NH<sub>3</sub> в EtOAc/РА (3:1)) в гексане). Лиофилизация давала продукт (91 мг, 68% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

[M+H]<sup>+</sup>=418,2

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,05-1,11 (1H, m, второстепенный), 1,15-1,20 (1H, m, главный), 1,50-1,55 (1H, m, второстепенный), 1,58-1,63 (1H, m), 1,69-1,73 (1H, m, главный), 1,82 (3H, s, второстепенный), 1,92 (3H, s, главный), 1,78-1,96 (1H, m), 2,40-2,49 (1H, m), 2,54-2,62 (1H, m), 2,99- 3,03 (1H, m, второстепенный), 3,23-3,28 (2×H, m, главный), 3,34-3,38 (1H, m, второстепенный), 4,03-4,17 (1H, m и 1H, m, второстепенный), 4,20-4,26(1H, m, главный), 4,32-4,36 (1H, m), 4,38 (2H, d, J=6,4 Гц), 6,31 (2H, s), 6,42-6,43 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J=5,9, 2,3 Гц), 6,75(1H, s), 6,82-6,86 (1H, m), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 6,98 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,0Гц), 8,06-8,09 (1H, m)

Пример № 4274

1-(5-(((4-(((1-Аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этан-1-он



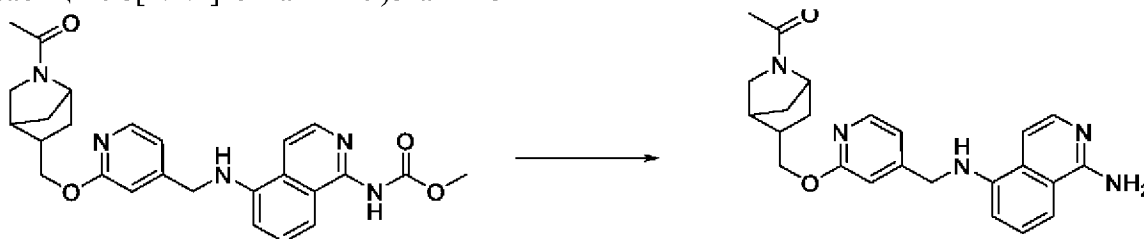
Метил-(5-(((2-((2-ацетил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4, 1-(5-(((4-(аминометил)пиридин-2-ил)окси)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этан-1-он (125 мг, 0,45 ммоль) вводили в реакцию с метил-(5-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (128 мг, 0,45 ммоль) и NaOtBu (90 мг, 0,94 ммоль) в THF (6 мл) при 60°C в течение 5 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-15% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM). Лиофилизация давала продукт (140 мг, 62% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$$[M+H]^+=476,2$$

1-(5-(((4-(((1-Аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этан-1-он



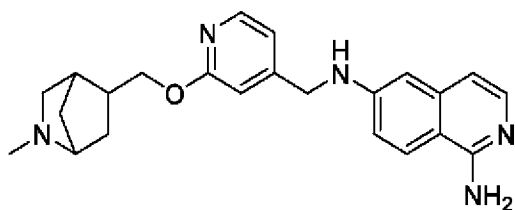
Удаление защитной группы из метил-(5-(((2-((2-ацетил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (140 мг, 0,29 ммоль) проводили по общей методике 14а в течение 18 ч. После остановки реакции неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-15% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM). Лиофилизация давала продукт (70 мг, 56% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$$[M+H]^+=418,2$$

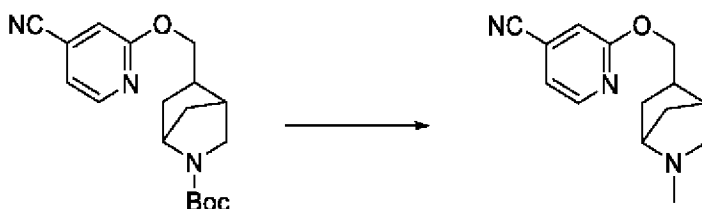
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,04-1,09 (1H, m, второстепенный), 1,13-1,19 (1H, m, главный), 1,49-1,54 (1H, m, второстепенный), 1,56-1,63 (1H, m), 1,68-1,73 (1H, m, главный), 1,81 (3H, s, второстепенный), 1,92 (3H, s, главный), 1,78-1,96 (1H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 2,52-2,61 (1H, m), 2,98-3,03 (1H, m, главный), 3,22-3,27 (1H, m), 3,29-3,37 (1H, m, второстепенный), 4,02-4,24 (2H, m), 4,30-4,36 (1H, m), 4,45 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,38 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,53 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,78-6,83 (1H, m), 6,98 (1H, dd, J=5,2, 1,4 Гц), 7,09-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,34 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,77 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,06 (1H, t, J=5,1 Гц)

Пример № 4277

N6-((2-((2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



2-((2-Метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метокси)изоникотинитрил



Трет-бутил-5-(((4-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (500 мг, 1,52 ммоль) вводили в реакцию по общей методике 10 в течение 2 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (272 мг, 58% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

$$[M+H]^+=244,1$$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,14-1,21 (1H, m), 1,29-1,36 (1H, m), 1,59-1,69 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,26-2,34 (2H, m), 2,36-2,41 (1H, m), 2,57-2,66 (1H, m), 2,93-2,99 (1H, m), 4,20-4,28 (1H, m), 4,34-4,42 (1H, m), 7,33-7,42 (2H, m), 8,40 (1H, d, J=5,4 Гц).

(2-((2-Метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанамин

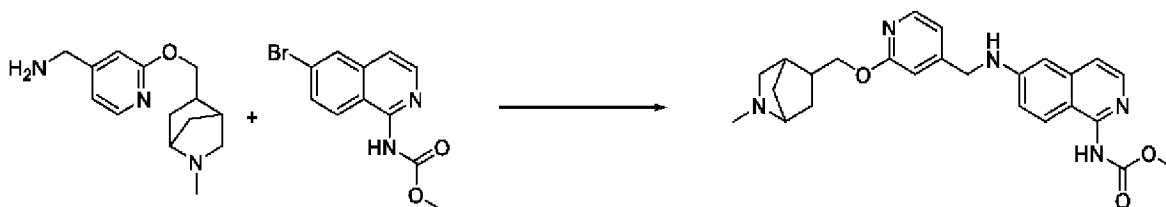


Восстановление нитрила, 2-((2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метокси)изоникотинонитрила (270 мг, 1,11 ммоль) проводили по общей методике 3а в течение 2 ч с использованием Ni Ренея. Реакционную смесь концентрировали и получали продукт (280 мг, 97% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

$$[M+H]^+=248,1$$

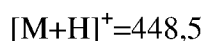
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,15-1,23 (1H, m), 1,31-1,38 (1H, m), 1,59-1,72 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,26-2,40 (3H, m), 2,62-2,69 (1H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,06-3,45 (2H, m), 3,68 (2H, s), 4,17 (1H, dd, J=10,8, 9,3 Гц), 4,32 (1H, dd, J=10,7, 6,7 Гц), 6,76 (1H, s), 6,91 (1H, d, J=5,2 Гц), 8,02 (1H, d, J=5,2 Гц).

Метил-(6-(((2-((2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат

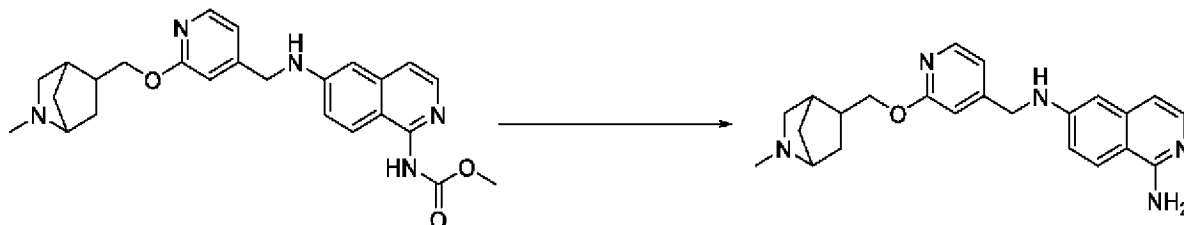


По общей методике 4, (2-((2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанамин (130 мг, 0,53 ммоль) вводили в реакцию с метил-(6-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (148 мг, 0,53 ммоль) и NaOtBu (101 мг, 1,05 ммоль) в THF (6 мл) при 60°C в течение 2 ч. После остановки реакции неочищенный продукт

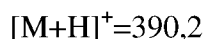
очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (189 мг, 77% выход) в виде бесцветного масла.



N6-((2-((2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин



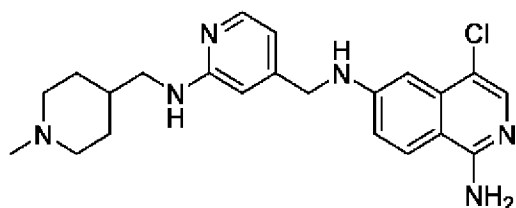
Удаление защитной группы из метил-(6-(((2-((2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (180 мг, 0,40 ммоль) проводили по общей методике 14а в течение 24 ч. После остановки реакции и элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-100% (10% NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM). Лиофилизация давала продукт (74 мг, 45% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.



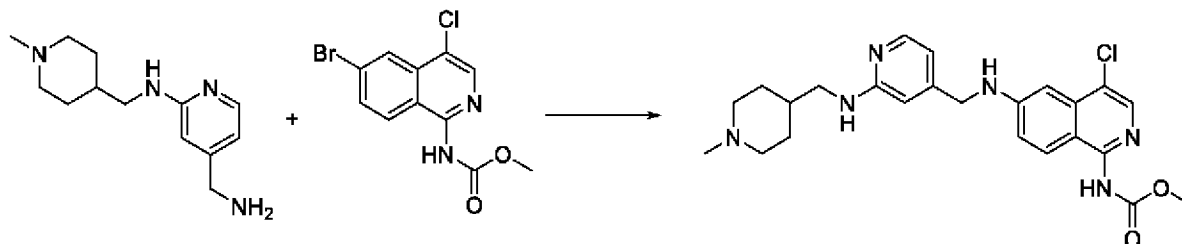
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,11-1,18 (1H, m), 1,27-1,32 (1H, m), 1,56-1,67 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,22-2,32 (2H, m), 2,32-2,36 (1H, m), 2,56-2,61 (1H, m), 2,91-2,96 (1H, m), 4,11-4,19 (1H, m), 4,30 (1H, dd, J=10,8, 6,7 Гц), 4,37 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,32 (2H, s), 6,43 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,53 (1H, dd, J=5,9, 0,7 Гц), 6,72-6,76 (1H, m), 6,83 (1H, t, J=6,3 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 6,97 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,05-8,08 (1H, m).

Пример № 4285

4-Хлор-N6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин

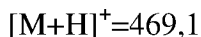


Метил-N-[4-хлор-6-[[2-[(1-метил-4-пиперидил)метиламино]-4-пиридил]метиламино]-1-изохинолил]карбамат

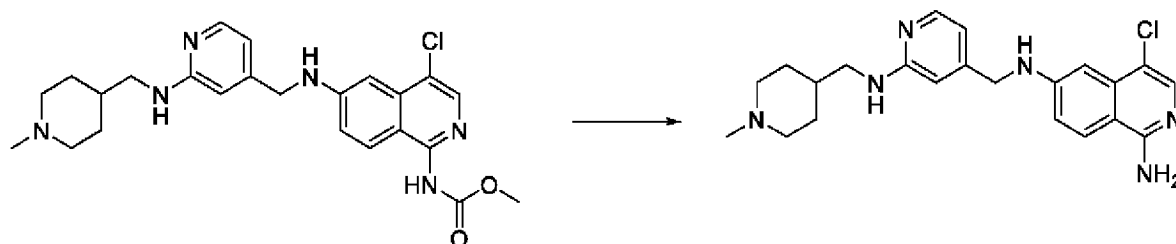




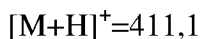
По общей методике 4 метил-N-(6-бром-4-хлор-1-изохинолил)карбамат (44 мг, 0,13 ммоль) вводили в реакцию с 4-(аминометил)-N-[(1-метил-4-пиперидил)метил]пиридин-2-амином (30 мг, 0,13 ммоль) и NaOtBu (168 мг, 0,51 ммоль) в THF (5 мл) при 40°C в течение 9 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt фильтровали через целит®, промывали с помощью EtOAc (50 мл), DCM (50 мл) и MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали и получали продукт (24 мг, 40% выход) в виде коричневого масла.



4-Хлор-N6-[[2-[(1-метил-4-пиперидил)метиламино]-4-пиридил]метил]изохинолин-1,6-диамин



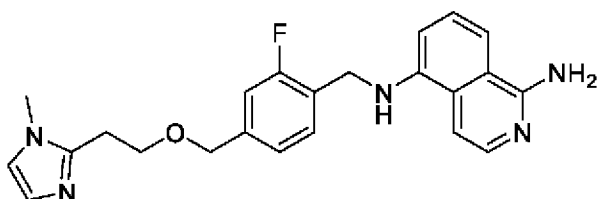
Удаление защитной группы из метил-N-[4-хлор-6-[[2-[(1-метил-4-пиперидил)метиламино]-4-пиридил]метиламино]-1-изохинолил]карбамата (20 мг, 0,04 ммоль) проводили по общей методике 14b в течение 12 ч. После остановки реакции и элюирования через SCX неочищенный продукт очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 2-60% в течение 20 мин в щелочной подвижной фазе). Лиофилизация давала продукт (5 мг, 24% выход) в виде почти белого твердого вещества.



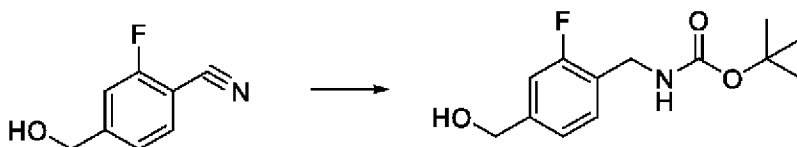
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ 1,03-1,17 (2H, m), 1,35-1,46 (1H, m), 1,59 (2H, d, J=10,7 Гц), 1,70 (2H, td, J=11,5, 2,6 Гц), 2,09 (3H, s), 2,63-2,72 (2H, m), 3,05 (2H, d, J=6,3 Гц), 4,25 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,42 (1H, s), 6,44 (1H, dd, J=5,2, 1,6 Гц), 6,49 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,54 (2H, s), 6,64 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,91 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,12 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,64 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=5,3 Гц), 7,92 (1H, d, J=9,0 Гц)

Пример № 2208

N5-[[2-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этоксиметил]фенил]метил]изохинолин-1,5-диамин



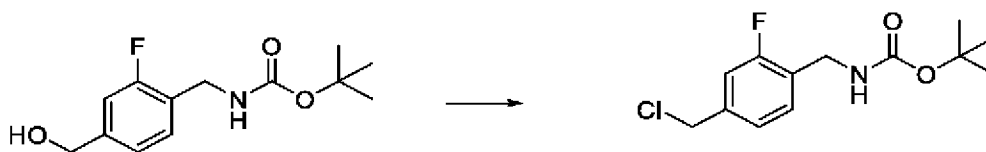
Трет-бутил-N-[[2-фтор-4-(гидроксиметил)фенил]метил]карбамат



По общей методике 3с, 2-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил (1,9 г, 12,57 ммоль) восстанавливали в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит®, концентрировали и повторно растворяли в THF (100 мл). Добавляли  $\text{Woc}_2\text{O}$  (2,7 г, 12,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-8% MeOH в DCM) и получали продукт (1,9 г, 59% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO, 400 МГц)  $\delta$  1,39 (9H, s), 4,14 (2H, d,  $J=6,1$  Гц), 4,47 (2H, d,  $J=5,6$  Гц), 5,26 (1H, t,  $J=5,8$  Гц), 7,08 (2H, t,  $J=10,3$  Гц), 7,24 (1H, t,  $J=7,8$  Гц), 7,35 (1H, t,  $J=6,2$  Гц)

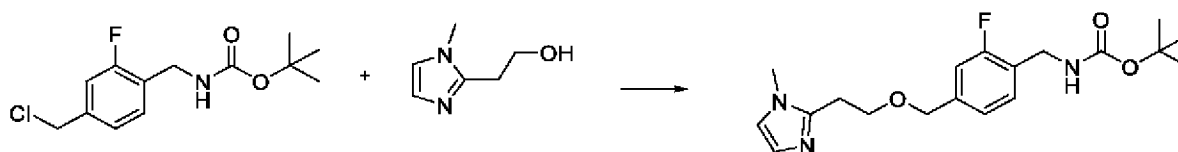
Трет-бутил-N-[[4-(хлорметил)-2-фторфенил]метил]карбамат



Хлорирование трет-бутил-N-[[2-фтор-4-(гидроксиметил)фенил]метил]карбамата (900 мг, 3,33 ммоль) проводили по общей методике ба. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 20-80% EtOAc в петролейном эфире 60-80) и получали продукт (705 мг, 77% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$[\text{M-tBu+H}]^+=218,0$

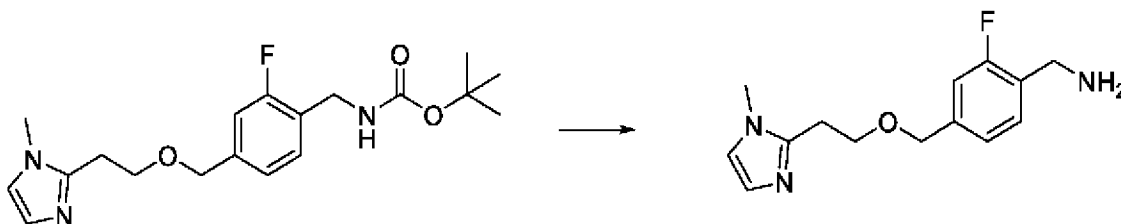
Трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этоксиметил]фенил]метил]карбамат



По общей методике 5а, 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол (55 мг, 0,44 ммоль) вводили в реакцию с (трет-бутил-N-[[4-(хлорметил)-2-фторфенил]метил]карбаматом (100 мг, 0,37 ммоль) в течение 3 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-12% MeOH в DCM) и получали продукт (52 мг, 39% выход) в виде почти белого твердого вещества.

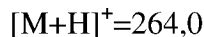
$[\text{M+H}]^+=364,1$

[2-Фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этоксиметил]фенил]метанамин

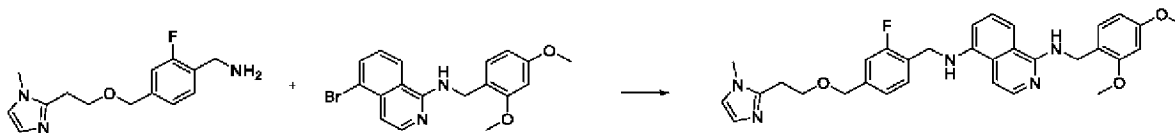


Удаление защитной группы вос из трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этоксиметил]фенил]метил]карбамата (52 мг, 0,14 ммоль) проводили по общей

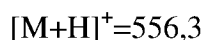
методике 7а при КТ в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенное вещество переносили в MeOH (2 мл) и пропускали через бикарбонатную смолу, промывали с помощью MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали и растирали с Et<sub>2</sub>O (2×10 мл) и получали продукт (37 мг, 98% выход) в виде почти белого твердого вещества.



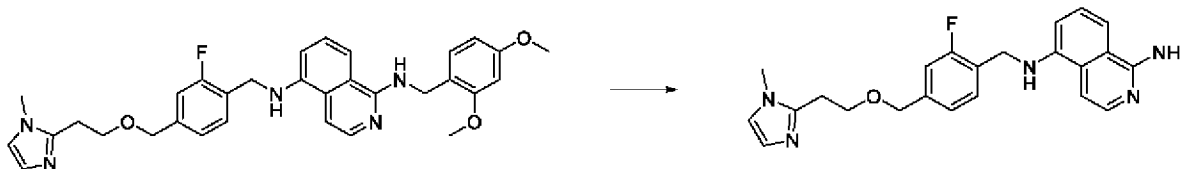
N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N5-[[2-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этоксиметил]фенил]метил]изохинолин-1,5-диамин



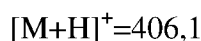
По общей методике 4, 5-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]изохинолин-1-амин (35 мг, 0,09 ммоль) вводили в реакцию с [2-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этоксиметил]фенил]метанамин (25 мг, 0,09 ммоль) и NaOtBu (62 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 60°C в течение 6 ч. После остановки реакции и фильтрования через целит® неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-24% (10% NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (21 мг, 40% выход) в виде желтого смолообразного вещества.



N5-[[2-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этоксиметил]фенил]метил]изохинолин-1,5-диамин



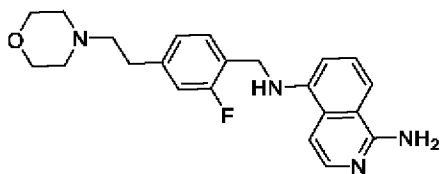
По общей методике 12 из N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N5-[[2-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этоксиметил]фенил]метил]изохинолин-1,5-диамина (25 мг, 0,04 ммоль) удаляли защитную группу в TFA (1 мл, 12,98 ммоль), нагревали при 50°C в течение 25 мин. Неочищенный продукт очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 2-60% в течение 20 мин в щелочной подвижной фазе). Лиофилизация давала продукт N5-[[2-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этоксиметил]фенил]метил]изохинолин-1,5-диамин (1 мг, 5% выход) в виде почти белого твердого вещества.



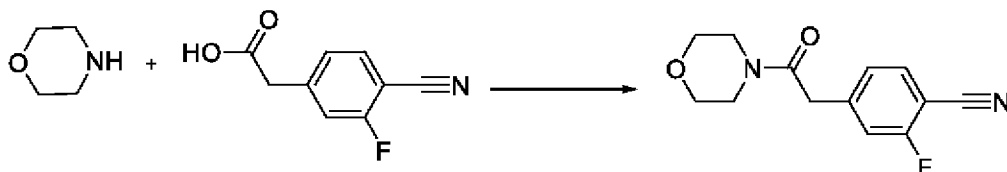
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 2,99 (2H, t, J=6,8 Гц), 3,59 (3H, s), 3,87 (2H, t, J=6,9 Гц), 4,50 (2H, s), 4,53 (2H, d, J=5,2 Гц), 4,68 (1H, s), 5,14 (2H, s), 6,73 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,79 (1H, d, J=1,4 Гц), 6,93 (1H, d, J=1,4 Гц), 6,96-7,06 (3H, m), 7,15 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,33 (2H, t, J=7,9 Гц), 7,93 (1H, d, J=6,1 Гц)

## Пример № 2183

## N5-[[2-фтор-4-(2-морфолиноэтил)фенил]метил]изохинолин-1,5-диамин



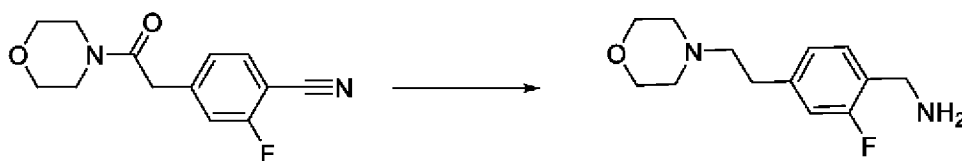
## 2-Фтор-4-(2-морфолино-2-оксоэтил)бензонитрил



По общей методике 8, 2-(4-циано-3-фторфенил)уксусную кислоту (150 мг, 0,84 ммоль) вводили в сочетание с морфолином (87 мкл, 1,0 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% MeOH в DCM) и получали продукт (123 мг, 59% выход) в виде белого твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 249,0$$

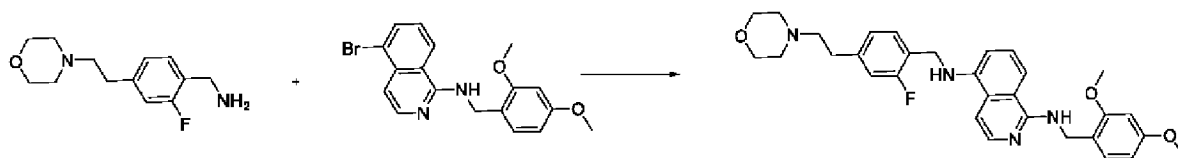
## [2-Фтор-4-(2-морфолиноэтил)фенил]метанамин



Совместное восстановление амидной и цианогруппы 2-фтор-4-(2-морфолино-2-оксоэтил)бензонитрила (120 мг, 0,48 ммоль) проводили по общей методике 3b в течение 2 ч. Продукт выделяли (165 мг, количественный выход) в виде желтого твердого вещества и использовали без дополнительной очистки.

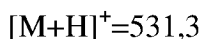
$$[M+H]^+ = 239,1$$

## N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N5-[[2-фтор-4-(2-морфолиноэтил)фенил]метил]изохинолин-1,5-диамин

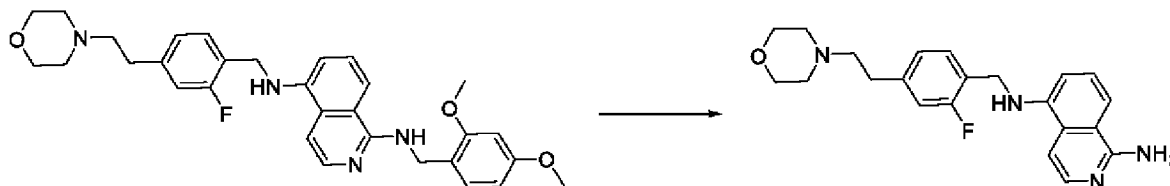


По общей методике 4, 2-фтор-4-(2-морфолиноэтил)фенил]метанамин (50,0 мг, 0,21 ммоль) вводили в реакцию с 5-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]изохинолин-1-амином (117 мг, 0,31 ммоль) и NaOtBu (138 мг, 0,42 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 60°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали с помощью AcOH (43 мкл, 0,72 ммоль), фильтровали через целит®, промывали с помощью EtOAc (50 мл) и EtOAc/MeOH (5:1, 60 мл) и

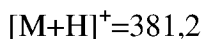
концентрировали. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии (0-65% MeOH в DCM) и получали продукт (93 мг, 83% выход) в виде коричневого масла.



N5-[[2-фтор-4-(2-морфолиноэтил)фенил]метил]изохинолин-1,5-диамин



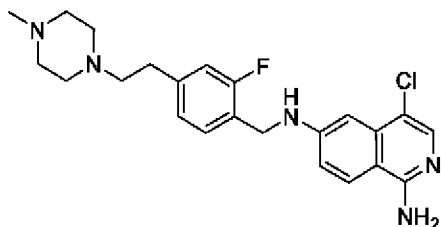
По общей методике 12 из N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N5-[[2-фтор-4-(2-морфолиноэтил)фенил]метил]изохинолин-1,5-диамина (93 мг, 0,05 ммоль) удаляли защитную группу. Неочищенный продукт очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 2-60% в течение 20 мин в щелочной подвижной фазе). Лиофилизация давала продукт (6 мг, 30% выход) в виде белого твердого вещества.



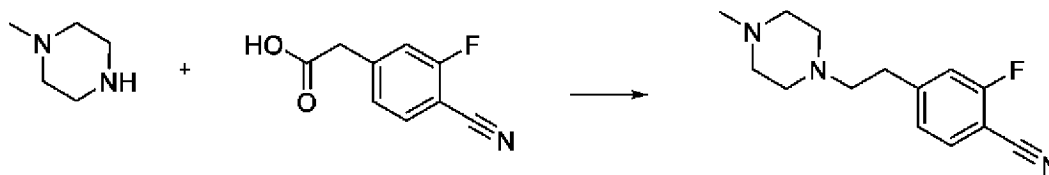
$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO, 400 МГц)  $\delta$  2,36-2,41 (4H, m), 2,44-2,49 (2H, m), 2,70 (2H, dd, J=8,8, 6,6 Гц), 3,55 (4H, t, J=4,6 Гц), 4,44 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,45 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,50 (2H, s), 6,65 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,96 (1H, dd, J=7,8, 1,6 Гц), 7,08 (1H, dd, J=11,5, 1,6 Гц), 7,14 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,17-7,26 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,74 (1H, d, J=6,1 Гц)

Пример № 2184

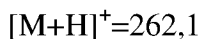
4-Хлор-N6-[[2-фтор-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]фенил]метил]изохинолин-1,6-диамин



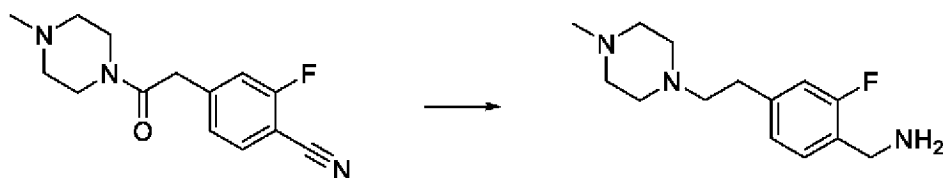
2-Фтор-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]бензонитрил



По общей методике 8, (4-циано-3-фторфенил)уксусную кислоту (150 мг, 0,84 ммоль) вводили в сочетание с 1-метилпиперазином (0,1 мл, 0,92 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-5% (10% NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (48 мг, 22% выход) в виде коричневого масла.



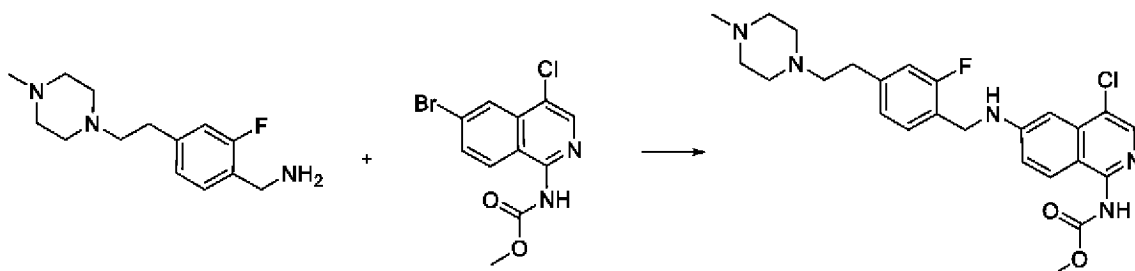
[2-Фтор-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]фенил]метанамин



Совместное восстановление амидной и цианогруппы 2-фтор-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]бензонитрила (48,0 мг, 0,18 ммоль) проводили по общей методике 3b. Продукт выделяли (46,0 мг, 100% выход) в виде почти белого твердого вещества и использовали без дополнительной очистки.

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

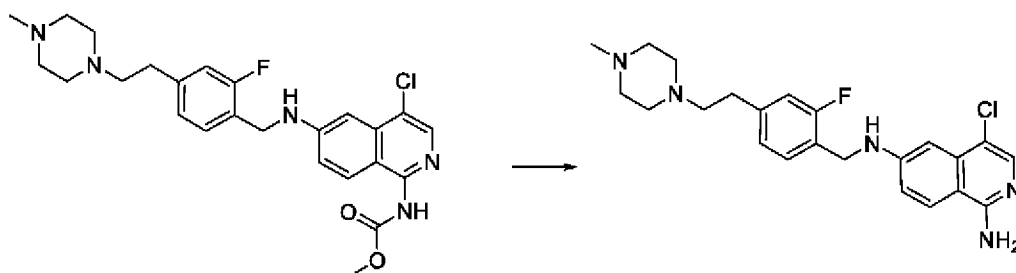
Метил-N-[4-хлор-6-[[2-фтор-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]фенил]метиламино]-1-изохинолил]карбамат



По общей методике 4 метил-N-(6-бром-4-хлор-1-изохинолил)карбамат (21 мг, 0,07 ммоль), вводили в реакцию с [2-фтор-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]фенил]метанамином (20 мг, 0,08 ммоль) и NaOtBu (78. мг, 0,24 ммоль) в THF (5 мл) при 40°C в течение 18 ч. После концентрирования в вакууме, остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-20% (10% NH<sub>3</sub> в MeOH) в EtOAc) и получали продукт (10 мг, 26% выход) в виде желтого твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 486,1$$

4-Хлор-N6-[[2-фтор-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]фенил]метил]изохинолин-1,6-диамин



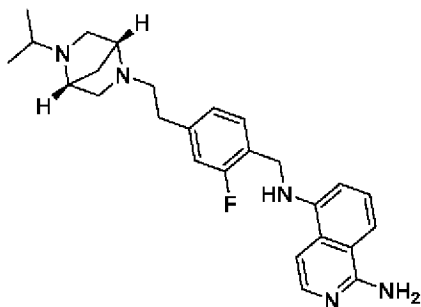
По общей методике 14a из метил-N-[4-хлор-6-[[2-фтор-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]фенил]метиламино]-1-изохинолил]карбамата (10 мг, 0,02 ммоль) удаляли защитную группу в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 2-60% в течение 20 мин в щелочной подвижной фазе). Лиофилизация давала продукт (1 мг, 12% выход) в виде белого твердого вещества.

$[M+H]^+=428,1$

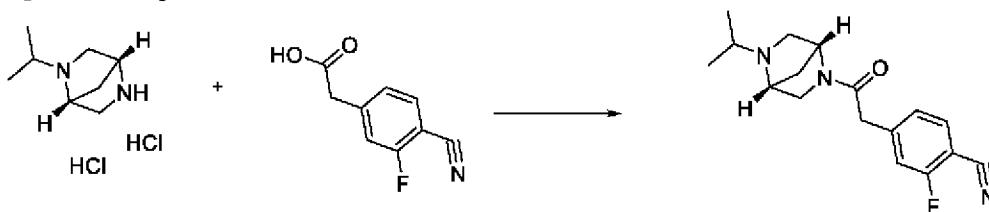
$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  2,30 (3H, s), 2,35-2,85 (12H, m), 4,50 (2H, d,  $J=5,7$  Гц), 4,56-4,64 (1H, m), 4,93 (2H, s), 6,87 (1H, dd,  $J=9,0, 2,4$  Гц), 6,92-7,00 (2H, m), 7,04 (1H, d,  $J=2,3$  Гц), 7,30 (1H, t,  $J=7,7$  Гц), 7,57 (1H, d,  $J=9,0$  Гц), 7,85 (1H, s)

Пример № 2212

N5-[[2-фтор-4-[2-[(1S,4S)-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]этил]фенил]метил]изохинолин-1,5-диамин



2-Фтор-4-[2-[(1S,4S)-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-оксоэтил]бензонитрил

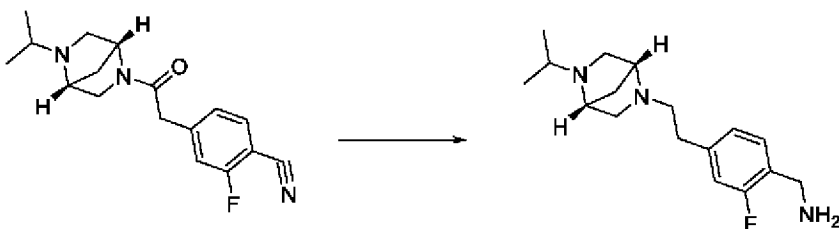


По общей методике 8, (1S,4S)-2-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан;дигидрохлорид (200 мг, 0,93 ммоль) вводили в сочетание с 2-(4-циано-3-фторфенил)уксусной кислотой (185 мг, 1,03 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (10%  $NH_3$  в MeOH) в DCM) и получали продукт (225 мг, 80% выход) в виде бледно-коричневого смолообразного вещества.

$[M+H]^+=302,1$

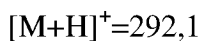
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,04-1,07 (6H, m), 1,67-1,99 (2H, m), 2,33-2,65 (2H, m), 3,04-3,43 (2H, m), 3,57-3,80 (4H, m), 4,29 и 4,72 (1H, s), 7,18-7,23 (2H, m), 7,55-7,61 (1H, m)

[2-Фтор-4-[2-[(1S,4S)-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]этил]фенил]метанамин

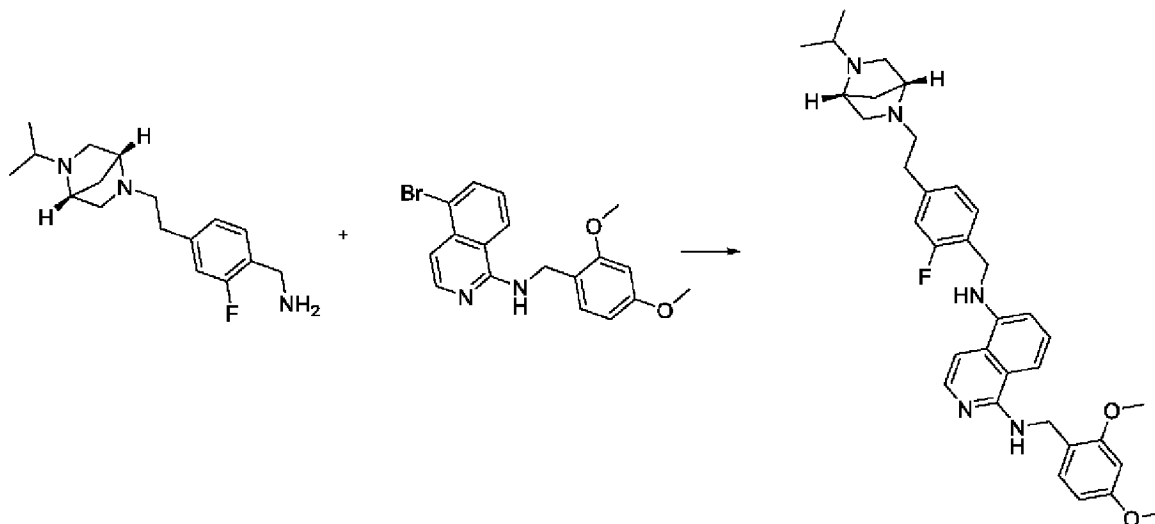


Совместное восстановление амидной и цианогруппы 2-фтор-4-[2-[(1S,4S)-5-

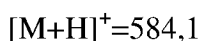
изопропил-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-оксоэтил]бензонитрила (225 мг, 0,75 ммоль) проводили по общей методике 3b при КТ и перемешивали в течение 13 ч. Продукт выделяли (175 мг, 0,60 ммоль, 80% выход) в виде желтого масла и использовали без дополнительной очистки.



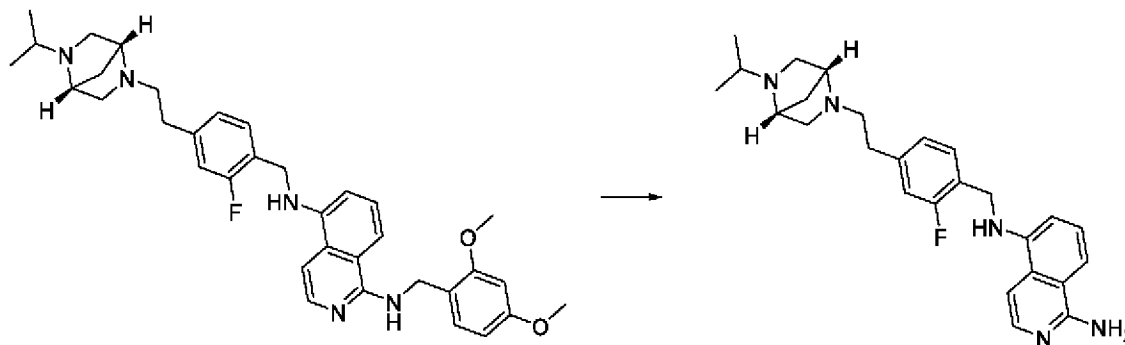
N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N5-[[2-фтор-4-[2-[(1S,4S)-5-изопропил-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-ил]этил]фенил]метил]изохинолин-1,5-диамин



По общей методике 4, [2-фтор-4-[2-[(1S,4S)-5-изопропил-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-ил]этил]фенил]метанамин (71 мг, 0,24 ммоль) вводили в реакцию с 5-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]изохинолин-1-амином (91 мг, 0,24 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (176 мг, 0,54 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 60°C в течение 5 дней. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через целит®, промывали с помощью EtOAc (80 мл) и MeOH (3 мл) и получали неочищенный продукт (108 мг, 76% выход) в виде коричневого масла, которое использовали без очистки.



N5-[[2-фтор-4-[2-[(1S,4S)-5-изопропил-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-ил]этил]фенил]метил]изохинолин-1,5-диамин



По общей методике 12 из N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N5-[[2-фтор-4-[2-[(1S,4S)-5-изопропил-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-ил]этил]фенил]метил]изохинолин-1,5-диамина (108 мг, 0,19 ммоль) удаляли защитную группу. Неочищенный продукт



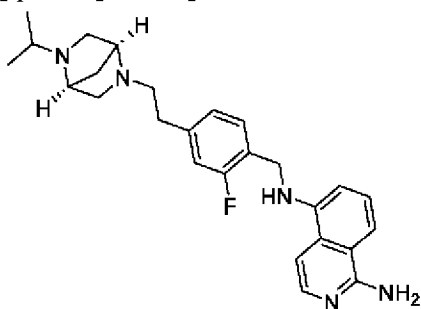
очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 2-60% в течение 20 мин в щелочной подвижной фазе). Лиофилизация давала продукт (5 мг, 6% выход) в виде белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=434,2$$

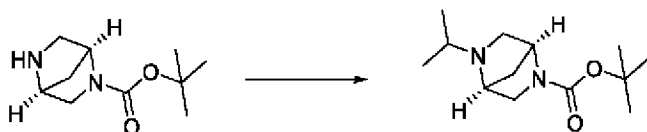
$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  0,93 (6H, dd,  $J=14,9$ , 6,1 Гц), 1,50 (2H, q,  $J=9,0$  Гц), 2,40 (1H, d,  $J=9,4$  Гц), 2,52-2,65 (6H, m), 2,65-2,74 (2H, m), 3,20 (2H, s), 4,44 (2H, d,  $J=5,8$  Гц), 6,45 (1H, d,  $J=7,7$  Гц), 6,49 (2H, s), 6,65 (1H, t,  $J=6,0$  Гц), 6,95 (1H, dd,  $J=7,8$ , 1,6 Гц), 7,07 (1H, dd,  $J=11,5$ , 1,6 Гц), 7,13 (1H, t,  $J=8,0$  Гц), 7,17-7,24 (2H, m), 7,32 (1H, d,  $J=8,3$  Гц), 7,74 (1H, d,  $J=6,1$  Гц)

Пример № 2213

N5-[[2-фтор-4-[2-[(1R,4R)-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]этил]фенил]метил]изохинолин-1,5-диамин



Трет-бутил-(1R,4R)-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат

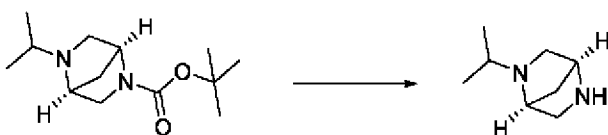


К раствору (1R,4R)-трет-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (500 мг, 2,52 ммоль) в THF (10 мл) добавляли ацетон (1,0 мл, 13,62 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,6 г, 7,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч, затем разбавляли с помощью DCM (50 мл) и  $\text{NaHCO}_3$  (насыщенный водный раствор 15 мл). Водный слой повторно экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические вещества дополнительно промывали с помощью  $\text{NaHCO}_3$  (насыщенный водный раствор 15 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали и получали продукт (604 мг, 100% выход) в виде бесцветного масла.

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

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  0,98-1,13 (6H, m), 1,45 (9H, s), 1,65-1,75 (1H, m), 1,81-1,87 (1H, m), 2,45 (1H, dd,  $J=52,7$ , 9,6 Гц), 2,55-2,70 (1H, m), 3,01-3,17 (2H, m), 3,52 (1H, dd,  $J=34,8$ , 10,3 Гц), 3,68 (1H, s), 4,26 (1H, d,  $J=47,9$  Гц) част./млн.

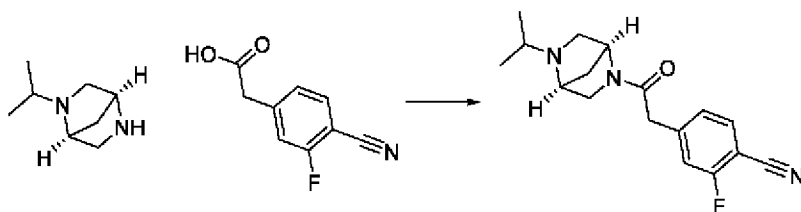
2-Изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан;дигидрохлорид



Удаление защитной группы *tert*-бутил-эстера из (1*R*,4*R*)-трет-бутил-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (604 мг, 2,51 ммоль) проводили по общей методике 7а. Реакционную смесь концентрировали и получали продукт (601 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=141,0$$

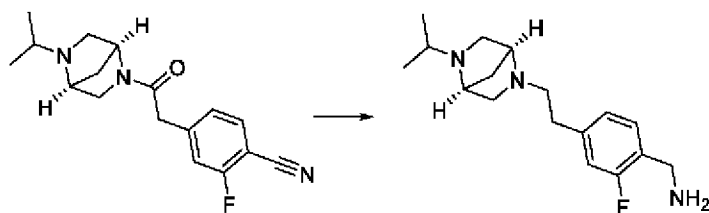
2-Фтор-4-[2-[(1*R*,4*R*)-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-оксоэтил]бензонитрил



По общей методике 8, (1*R*,4*R*)-2-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан;дигидрохлорид (325 мг, 1,52 ммоль) вводили в сочетание с 2-(4-циано-3-фторфенил)уксусной кислотой (301 мг, 1,68 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (10% NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали (267 мг, 58% выход) в виде бесцветного масла.

$$[M+H]^+=302,1$$

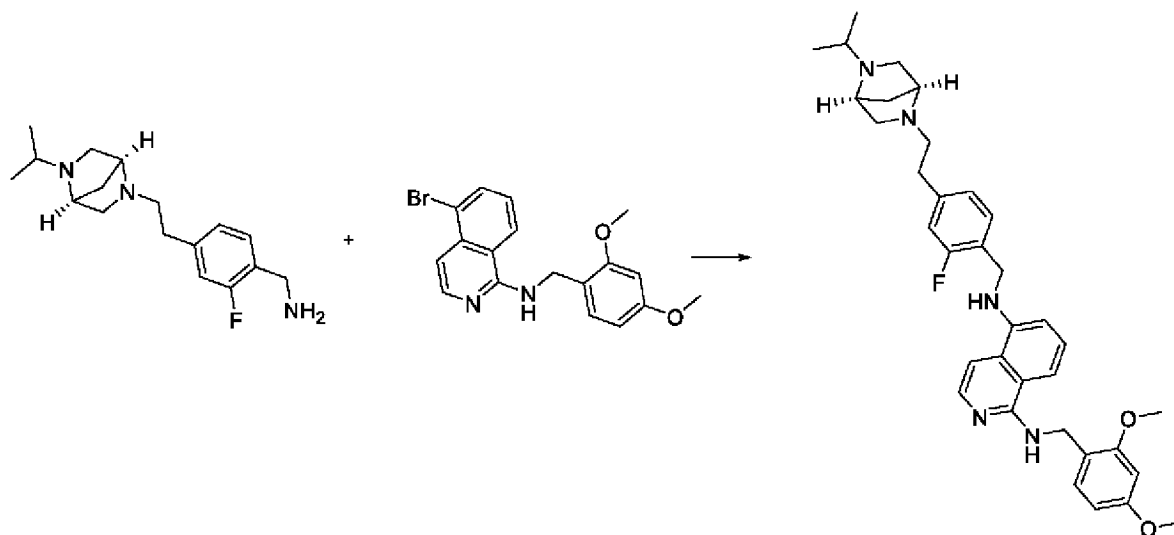
2-Фтор-4-[2-[(1*R*,4*R*)-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]этил]фенил]метанамин



Совместное восстановление амидной и цианогруппы 2-фтор-4-[2-[(1*R*,4*R*)-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-оксоэтил]бензонитрила (218 мг, 0,72 ммоль) проводили по общей методике 3b в течение 13 ч. Продукт выделяли в виде желтого масла (186 мг, 88% выход) и использовали без дополнительной очистки.

$$[M+H]^+=292,1$$

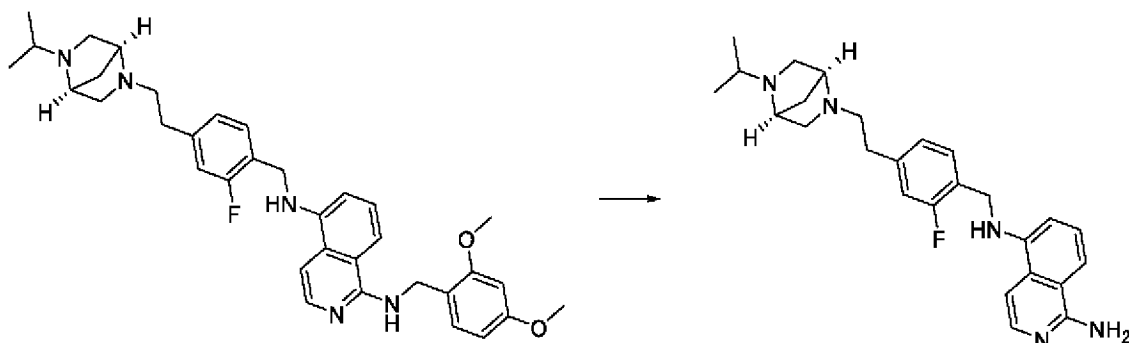
N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N5-[[2-фтор-4-[2-[(1*R*,4*R*)-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]этил]фенил]метил]изохиолин-1,5-диамин



По общей методике 4, [2-фтор-4-[2-[(1R,4R)-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]этил]фенил]метанамина (71 мг, 0,24 ммоль) вводили в реакцию с 5-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]изохинолин-1-амином (91 мг, 0,24 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (176 мг, 0,54 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при  $60^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. После остановки реакции и фильтрования через целит® продукт (271 мг, 100% выход) получали в виде коричневого масла и использовали без обработки.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=584,3$$

N5-[[2-фтор-4-[2-[(1R,4R)-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]этил]фенил]метил]изохинолин-1,5-диамин

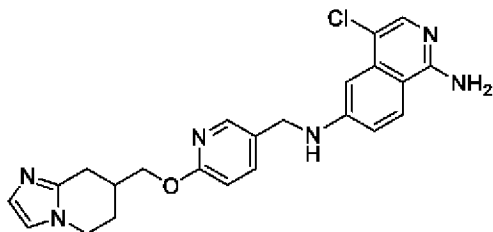


По общей методике 12 из N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N5-[[2-фтор-4-[2-[(1R,4R)-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]этил]фенил]метил]изохинолин-1,5-диамина (142 мг, 0,24 ммоль) удаляли защитную группу. Неочищенное вещество очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 2-60% в течение 20 мин в кислой подвижной фазе) и получали продукт (22 мг, 17% выход) в виде коричневого твердого вещества.

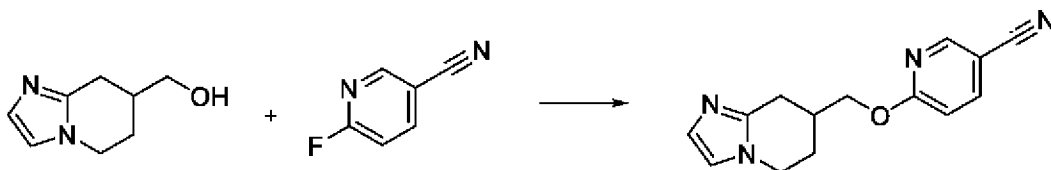
$$[\text{M}+\text{H}]^+=434,2$$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO, 400 МГц)  $\delta$  1,06 (6H, dd,  $J=21,2, 6,2$  Гц), 1,72 (2H, q,  $J=10,2$  Гц), 2,62-2,98 (9H, m), 3,44 (1H, s), 3,80 (1H, s), 4,45 (2H, d,  $J=5,7$  Гц), 6,45 (1H, d,  $J=7,7$  Гц), 6,61 (2H, s), 6,68 (1H, t,  $J=6,0$  Гц), 6,97 (1H, dd,  $J=7,9, 1,6$  Гц), 7,06-7,27 (4H, m), 7,33 (1H, d,  $J=8,4$  Гц), 7,74 (1H, d,  $J=6,1$  Гц), 8,25 (2H, s)

## Пример № 1041



4-Хлор-N6-[[6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)-3-пиридил]метил]изохинолин-1,6-диамин



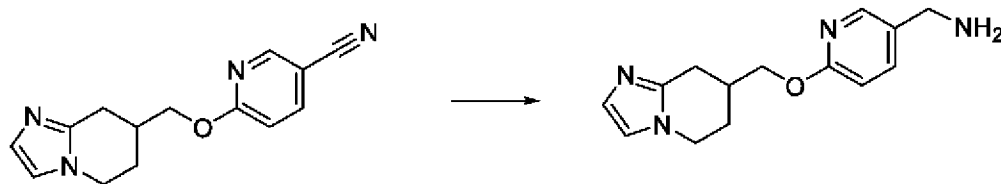
6-((5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)метокси)никотинитрил

По общей методике 1b, (5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)метанол (650 мг, 4,27 ммоль) вводили в реакцию с 6-фторникотинитрилом (626 мг, 5,12 ммоль) в течение 18 ч. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 1-5% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (676 мг, 59% выход) в виде оранжевого твердого вещества.

$[M+H]^+ = 255,1$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,62-1,77 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,45-2,50 (1H, m), 2,66-2,76 (1H, m), 2,79-2,90 (1H, m), 3,69-3,80 (1H, m), 4,18 (1H, dd, J=12,4, 5,2 Гц), 4,35 (1H, dd, J=10,7,7,3 Гц), 4,45 (1H, dd, J=10,7, 6,0 Гц), 6,79-6,83 (1H, m), 6,97-7,02 (1H, m), 7,03-7,08 (1H, m), 8,15-8,21 (1H, m), 8,68-8,73 (1H, m)

6-(5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)-3-пиридил]метанамин

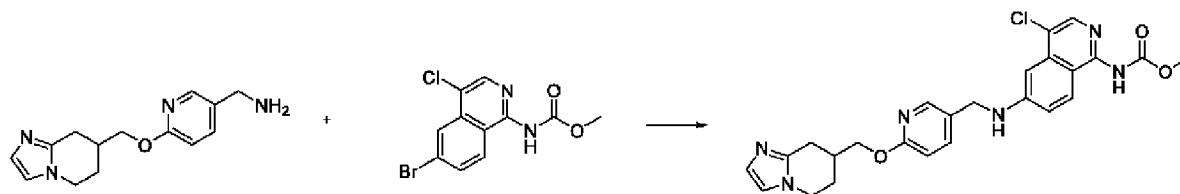


Восстановление нитрила, 6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)пиридин-3-карбонитрила (140 мг, 0,55 ммоль) проводили по общей методике 3a с использованием Ni Ренея в течение 30 мин. Растворитель удаляли в вакууме и получали продукт (138 мг, 97% выход) в виде бесцветного масла.

$[M+H]^+ = 259,1$

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 1,73-1,85 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,50-2,63 (1H, m), 2,78-2,92 (1H, m), 2,98-3,11 (1H, m), 3,71-3,79 (1H, m), 3,81 (2H, s), 4,20 (1H, dd, J=12,2, 5,2 Гц), 4,24-4,30 (1H, m), 4,39-4,45 (1H, m), 6,73 (1H, d, J=8,4 Гц), 6,76-6,81 (1H, m), 6,98 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,59 (1H, dd, J=8,5, 2,6 Гц), 8,05 (1H, d, J=2,5 Гц)

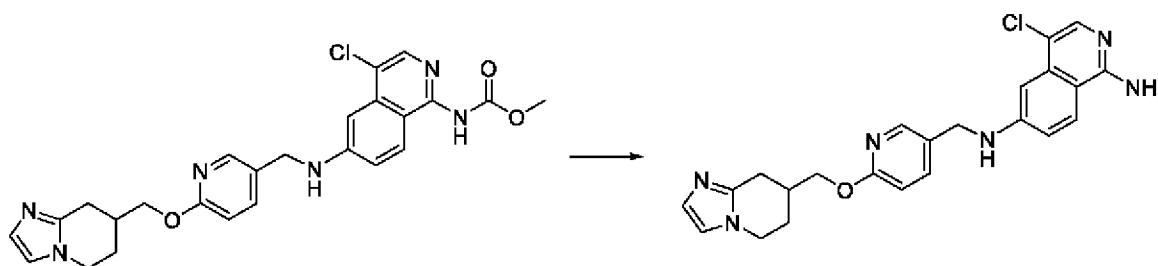
Метил-N-[4-хлор-6-[[6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)-3-пиридил]метиламино]-1-изохинолил]карбамат



По общей методике 4, [6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)-3-пиридил]метанамин (135 мг, 0,47 ммоль) вводили в реакцию с метил-N-(6-бром-4-хлор-1-изохинолил)карбаматом (147 мг, 0,47 ммоль) и NaOtBu (305 мг, 0,93 ммоль) в THF (5 мл) при 40°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до rt, реакцию останавливали с помощью AcOH (53 мкл, 0,93 ммоль) и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-80% (2% NH<sub>4</sub> в EtOAc:EtOH (3:1)) в петролейном эфире 60-80) и получали продукт (219 мг, 96% выход) в виде бледно-желтого масла.

[M+H]<sup>+</sup>=493,1

4-Хлор-N6-[[6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)-3-пиридил]метил]изохинолин-1,6-диамин



Удаление защитной группы из метил-N-[4-хлор-6-[[6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)-3-пиридил]метиламино]-1-изохинолил]карбамата (219 мг, 0,44 ммоль) проводили по общей методике 14а в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt, реакцию останавливали с помощью AcOH (0,1 мл, 2,0 ммоль) и очищали с помощью SCX при элюировании с помощью 7М NH<sub>3</sub> в MeOH. Продукт выделяли в виде белого твердого вещества после лиофилизации (98 мг, 51% выход).

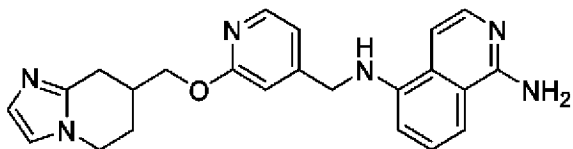
[M+H]<sup>+</sup>=435,1

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 1,59-1,73 (1H, m), 1,96-2,12 (1H, m), 2,45 (1H, br s), 2,64-2,77 (1H, m), 2,77-2,88 (1H, m), 3,72 (1H, dd, J=12,3, 10,1 Гц), 4,16 (1H, dd, J=12,3, 5,2 Гц), 4,22 (1H, dd, J=10,7, 7,4 Гц), 4,32 (1H, d, J=6,0 Гц), 4,34 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,55 (2H, s), 6,71 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,79 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,82-6,86 (1H, m), 6,95 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 6,97-7,02 (1H, m), 7,06 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,65 (1H, s), 7,74 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,92 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,4 Гц)

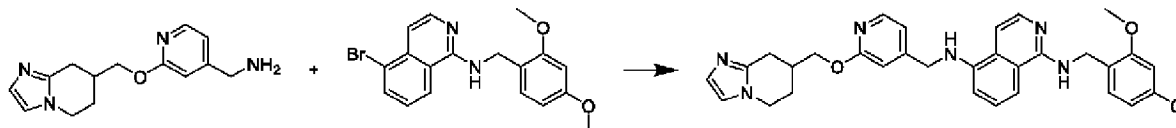
Пример № 4298

N5-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-

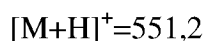
ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



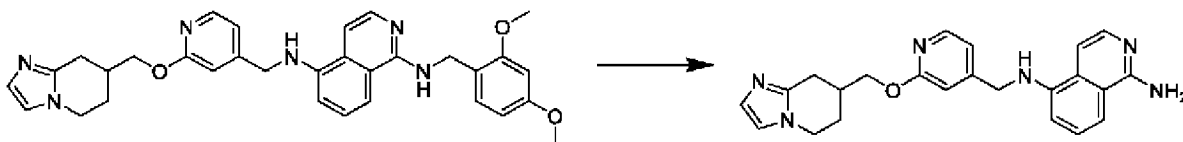
N1-(2,4-диметоксибензил)-N5-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



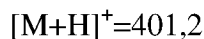
По общей методике 4, (2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанамин (108 мг, 0,42 ммоль) вводили в реакцию с 5-бром-N-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1-амином (156 мг, 0,42 ммоль) и NaOtBu (80 мг, 0,84 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до гт и концентрировали, затем очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-80% (2% NH<sub>3</sub> в EtOAc/EtOH (3:1)) в петролейном эфире) и получали продукт (85 мг, 0,13 ммоль, 32% выход) в виде желтого масла.



N5-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



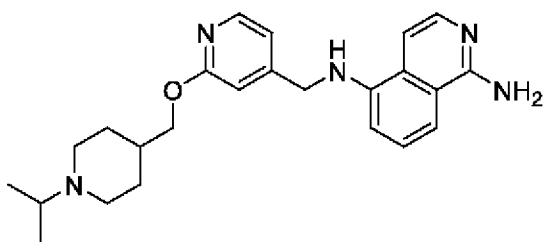
Удаление защитной группы из N1-(2,4-диметоксибензил)-N5-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамина (200 мг, 0,36 ммоль) проводили по общей методике 12. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-100% (2% NH<sub>3</sub> в EtOAc/MeCN/EtOH (3:3:1)) в петролейном эфире), затем автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 2-60% в течение 20 мин в щелочной подвижной фазе). Лиофилизация давала продукт (30 мг, 21% выход) в виде белого твердого вещества.



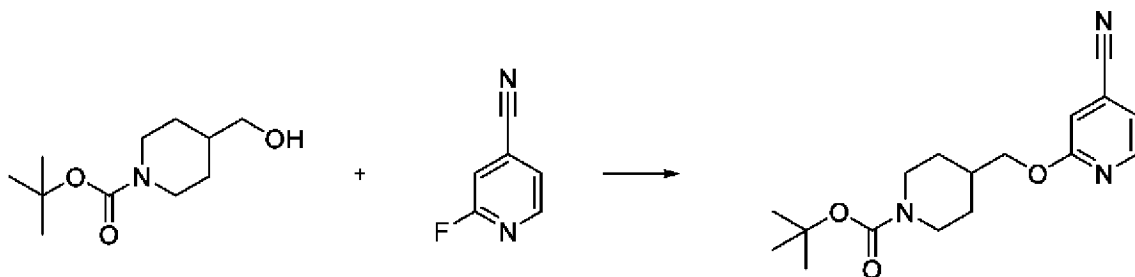
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 1,57-1,77 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,26-2,40 (1H, m), 2,41-2,47 (1H, m), 2,89 (1H, ddd, J=16,2, 5,0, 1,4 Гц), 3,85 (1H, td, J=11,9, 4,7 Гц), 4,00-4,09 (1H, m), 4,22 (2H, dd, J=6,6, 1,6 Гц), 4,45 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,38 (1H, dd, J=7,8, 0,9 Гц), 6,51 (2H, s), 6,76-6,78 (1H, m), 6,78 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,81 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,97 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,20 (1H, dd, J=6,3, 0,9 Гц), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,06 (1H, dd, J=5,3, 0,7 Гц) част./млн.

Пример № 4299

N5-[[2-[(1-изопропил-4-пиперидил)метокси]-4-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин



Трет-бутил-4-[[4-циано-2-пиридил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилат

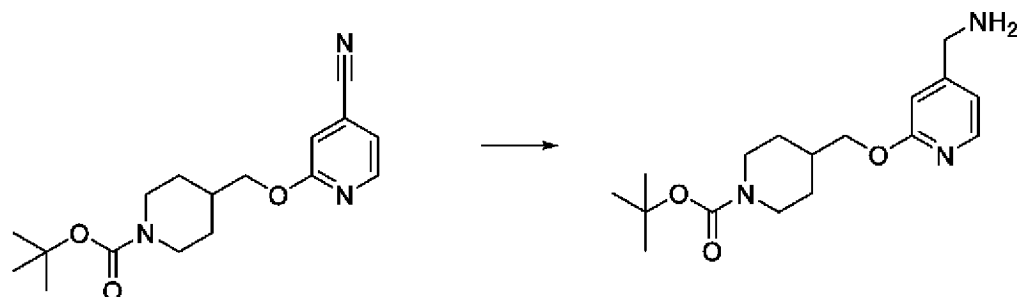


По общей методике 1b, N-вос-4-(гидроксиметил)пиперидин (3523 мг, 1,64 ммоль) вводили в реакцию с 4-циано-2-фторпиридином (200 мг, 1,64 ммоль) в MeCN (4 мл) 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt и разбавляли водой (10 мл). Продукт экстрагировали с помощью DCM (2×25 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 5-100% EtOAc в петролейном эфире 60-80) и получали продукт (500 мг, 96% выход) в виде бледно-желтого масла.

[M-вос+H]<sup>+</sup>=218,1

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,21-1,32 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,80 (2H, d, J=12,9 Гц), 1,92-2,02 (1H, m), 2,75 (2H, t, J=11,8 Гц), 4,09-4,20 (4H, m), 6,99 (1H, d, J=0,9 Гц), 7,07 (1H, dd, J=5,1, 1,3 Гц), 8,28 (1H, d, J=5,0 Гц)

Трет-бутил-4-[[4-(аминометил)-2-пиридил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилат



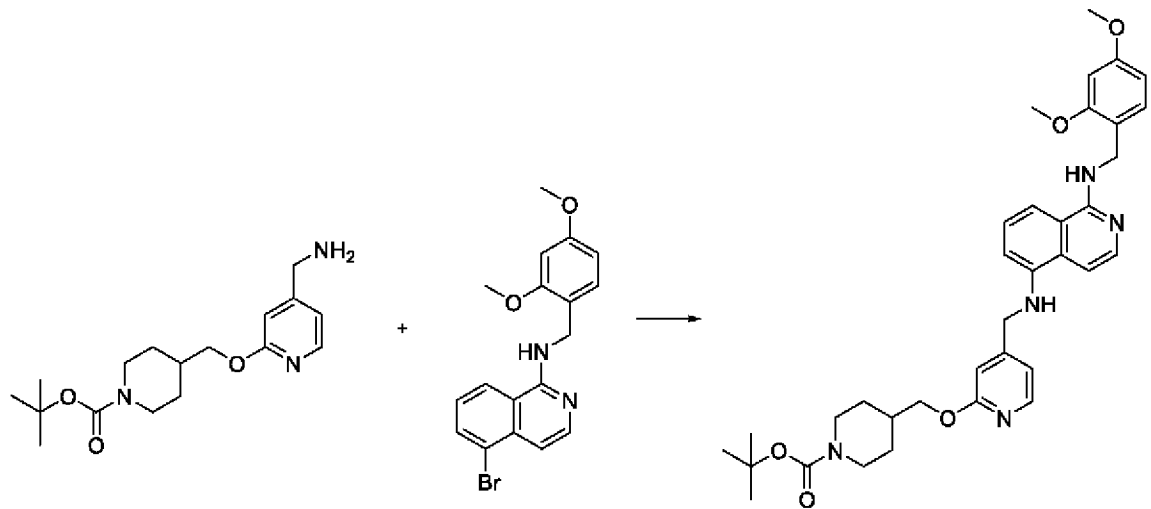
Нитрил, трет-бутил-4-[[4-циано-2-пиридил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,58 ммоль) восстанавливали по общей методике 3a с использованием Ni Ренея в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и получали продукт (497 мг, 98% выход) в виде бесцветного масла.

[M+H]<sup>+</sup>=322,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 1,25 (2H, qd, J=12,4, 4,4 Гц), 1,46 (9H, s), 1,73-1,83 (2H,

m), 1,89-2,00 (1H, m), 2,33 (2H, br s), 2,73 (2H, t, J=12,8 Гц), 3,86 (2H, s), 4,04-4,19 (4H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 6,77-6,88 (1H, m), 8,07 (1H, dd, J=5,3, 0,7 Гц)

Трет-бутил-4-[[4-[[[1-(2,4-диметоксифенил)метиламино]-5-изохинолил]амино]метил]-2-пиридил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилат



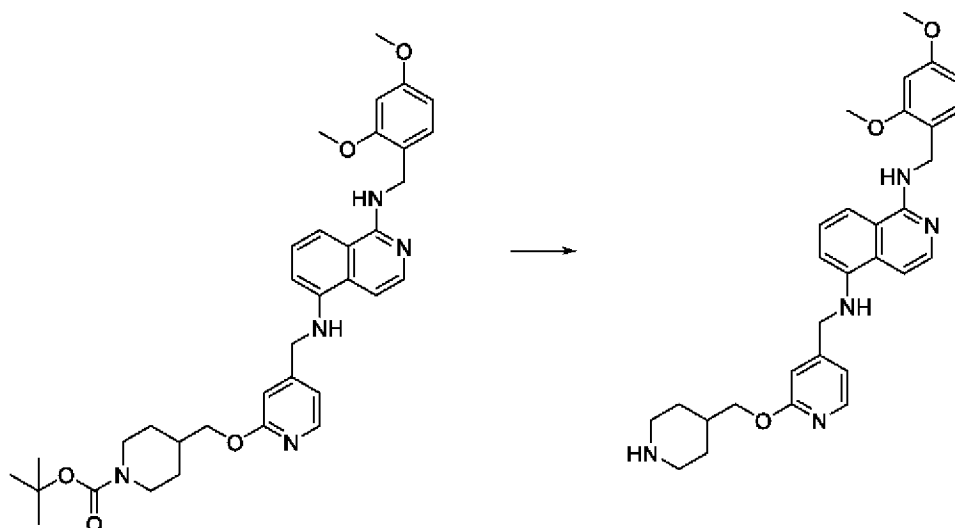
По общей методике 4, трет-бутил-4-[[4-(аминометил)-2-пиридил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилат (497 мг, 1,55 ммоль) вводили в реакцию с 5-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]изохинолин-1-амином (635 мг, 1,7 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1014 мг, 3,09 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) при 60°C в течение 18 ч. После остановки реакции и фильтрования через целит® неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 10-100% EtOAc в петролейном эфире 60-80) и получали продукт (800 мг, 84% выход) в виде бледно-желтого смолообразного вещества.

[M+H]<sup>+</sup>=614,3

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,83-0,97 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,77-1,99 (3H, m), 2,72 (2H, t, J=12,3 Гц), 3,80 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,47 (2H, d, J=5,5 Гц), 4,72-4,78 (3H, m), 5,63 (1H, t, J=5,3 Гц), 6,44-6,55 (3H, m), 6,75 (1H, s), 6,85-6,90 (2H, m), 7,08 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,20-7,32 (3H, m), 8,05 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,4 Гц)

N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N5-[[2-(4-пиперидилметокси)-4-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин

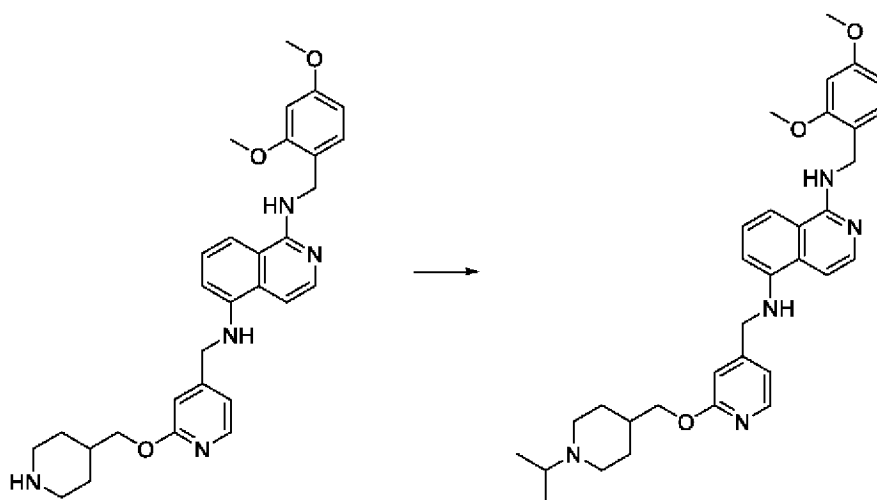




Удаление защитной группы *tert*-бутил-4-[[4-[[[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-5-изохинолил]амино]метил]-2-пиридил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 1,3 ммоль) проводили по общей методике 7b. Реакционную смесь концентрировали, превращали в свободное основание с использованием картриджа с бикарбонатом и растирали с Et<sub>2</sub>O (20 мл) и получали продукт (708 мг, 97% выход) в виде оранжевого масла.

[M+H]<sup>+</sup>=514,2

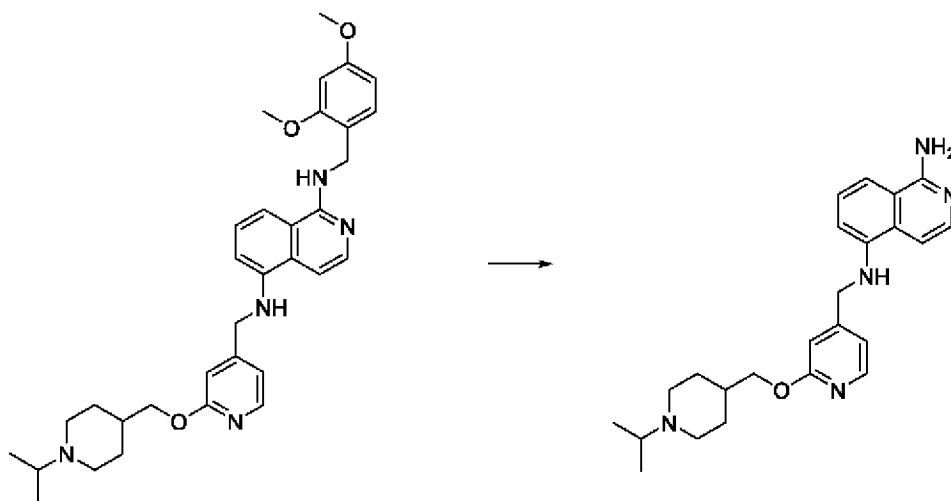
N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N5-[[2-[(1-изопропил-4-пиперидил)метокси]-4-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин



По общей методике 9, N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N5-[[2-(4-пиперидилметокси)-4-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин (75 мг, 0,15 ммоль) вводили в реакцию с ацетоном (54 мкл, 0,73 ммоль) в THF (5 мл). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-30% MeOH в DCM) и получали продукт (55 мг, 68% выход) в виде бледно-желтого смолообразного вещества.

[M+H]<sup>+</sup>=556,4

N5-[[2-[(1-изопропил-4-пиперидил)метокси]-4-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин



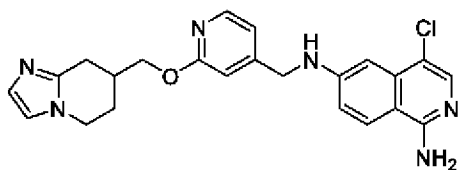
Удаление защитной группы из N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N5-[[2-[(1-изопропил-4-пиперидил)метокси]-4-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамина (63 мг, 0,11 ммоль) проводили по общей методике 12. Неочищенный продукт очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 2-60% в течение 20 мин в щелочной подвижной фазе) и лиофилизировали и получали продукт (27 мг, 59% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=406,3$$

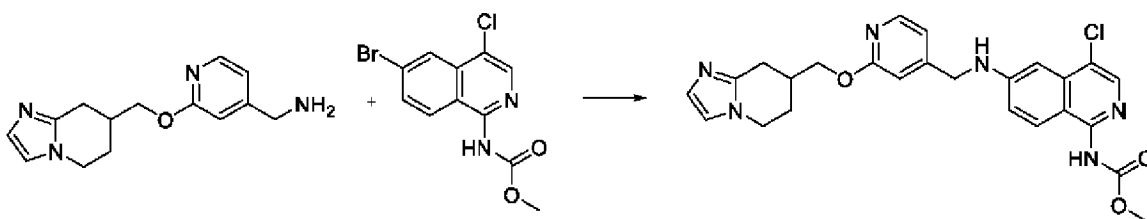
$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO, 400 МГц)  $\delta$  0,93 (6H, d,  $J=6,6$  Гц), 1,13-1,23 (2H, m), 1,59-1,68 (3H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 2,60-2,67 (1H, m), 2,74 (2H, d,  $J=11,7$  Гц), 4,02 (2H, d,  $J=6,2$  Гц), 4,43 (2H, d,  $J=5,9$  Гц), 6,37 (1H, d,  $J=7,7$  Гц), 6,51 (2H, s), 6,71 (1H, s), 6,79 (1H, t,  $J=6,1$  Гц), 6,95 (1H, dd,  $J=5,4, 0,8$  Гц), 7,11 (1H, t,  $J=7,9$  Гц), 7,19 (1H, d,  $J=6,2$  Гц), 7,33 (1H, d,  $J=8,3$  Гц), 7,76 (1H, d,  $J=6,0$  Гц), 8,03 (1H, d,  $J=5,3$  Гц)

Пример № 4300

4-Хлор-N6-[[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)-4-пиридил]метил]изохинолин-1,6-диамин

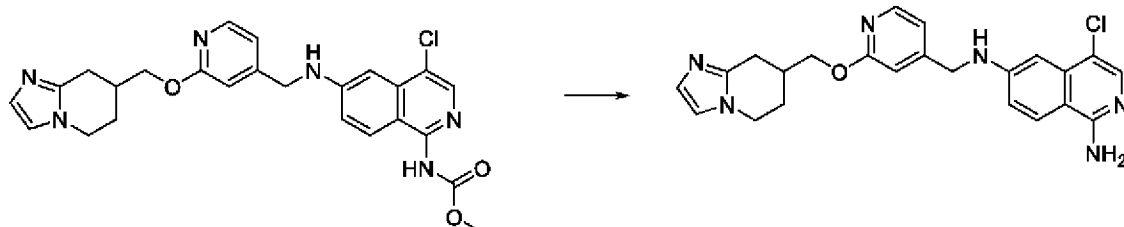
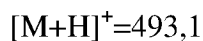


Метил-N-[4-хлор-6-[[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)-4-пиридил]метиламино]-1-изохинолил]карбамат



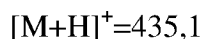
По общей методике 4, [2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)-

4-пиридил]метанамин (108 мг, 0,42 ммоль) вводили в реакцию с метил-N-(6-бром-4-хлор-1-изохинолил)карбаматом (132 мг, 0,42 ммоль) и NaOtBu (121 мг, 1,25 ммоль) в THF (6 мл) при КТ в течение 45 мин. Смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-100% (2% NH<sub>3</sub> в EtOAc/MeCN/EtOH (3:3:1)) в петролейном эфире 60-80) и получали продукт (83 мг, 38% выход) в виде бледно-оранжевого масла.



4-Хлор-N6-[[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)-4-пиридил]метил]изохинолин-1,6-диамин

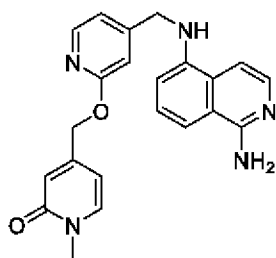
Удаление защитной группы из метил-N-[4-хлор-6-[[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)-4-пиридил]метиламино]-1-изохинолил]карбамата (84 мг, 0,16 ммоль) проводили по общей методике 14а в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt и концентрировали. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-100% (2% NH<sub>3</sub> в EtOAc/MeCN/EtOH (3:3:1)) в петролейном эфире 60-80), затем автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 2-60% в течение 20 мин в щелочной подвижной фазе). Лиофилизация давала продукт (25 мг, 37% выход) в виде белого твердого вещества.



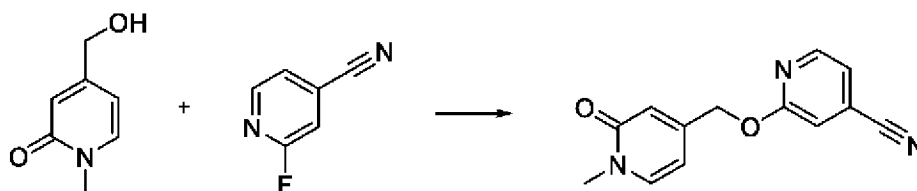
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 1,61-1,77 (1H, m), 2,01-2,18 (1H, m), 2,27-2,40 (1H, m), 2,43-2,48 (1H, m), 2,90 (1H, dd, J=16,2, 4,9 Гц), 3,86 (1H, td, J=12,0, 4,8 Гц), 4,06 (1H, ddd, J=12,5, 5,5, 2,8 Гц), 4,24 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,42 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,57 (2H, s), 6,65 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,79 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,82 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 6,97 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,00 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,21 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,64 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, dd, J=5,3, 0,7 Гц)

Пример № 4301

4-[[4-[[[(1-Амино-5-изохинолил)амино]метил]-2-пиридил]оксиметил]-1-метилпиридин-2-он



2-[[4-[[[(1-Метил-2-оксо-4-пиридил)метокси]пиридин-4-карбонитрил

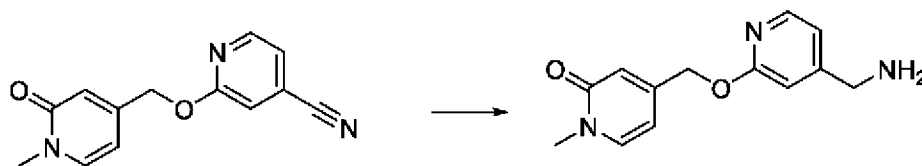


По общей методике 1b, 4-(гидроксиметил)-1-метилпиридин-2(1H)-он (100 мг, 0,72 ммоль) вводили в реакцию с 4-циано-2-фторпиридином (88 мг, 0,72 ммоль) при 60°C в течение 7 дней. Реакционную смесь охлаждали до гт, разбавляли водой (25 мл) и продукт экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (20 мл) и фильтровали через бумагу для разделения фаз и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% MeOH в DCM) и получали продукт (56 мг, 32% выход).

$$[M+H]^+=242,0$$

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 3,54 (3H, s), 5,26 (2H, d, J=1,1 Гц), 6,18 (1H, dd, J=6,9, 1,9 Гц), 6,59 (1H, q, J=1,4 Гц), 7,09 (1H, t, J=1,1 Гц), 7,12 (1H, dd, J=5,2, 1,3 Гц), 7,28 (1H, d, J=7,0 Гц), 8,28 (1H, dd, J=5,2, 0,9 Гц)

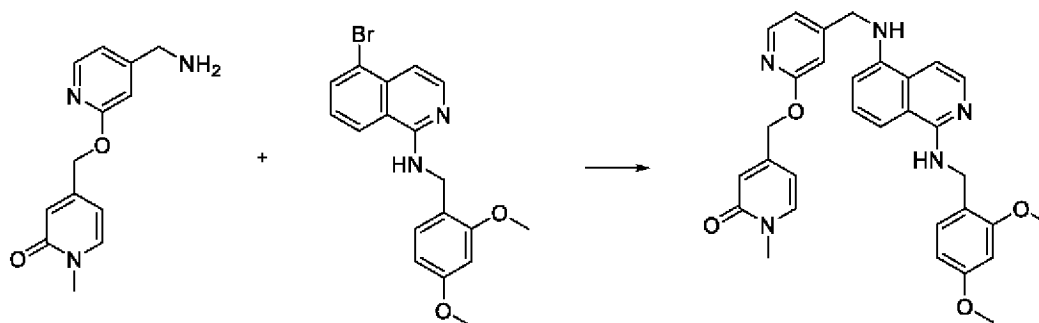
4-[[4-(Аминометил)-2-пиридил]оксиметил]-1-метилпиридин-2-он



Восстановление нитрила, 2-[(1-метил-2-оксо-4-пиридил)метокси]пиридин-4-карбонитрила (56 мг, 0,23 ммоль) проводили по общей методике 3a с использованием Ni Ренея в течение 15 мин. Растворитель удаляли в вакууме и получали продукт (56 мг, 98% выход) в виде бесцветного масла.

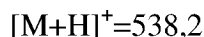
$$[M+H]^+=246,0$$

4-[[4-[[[1-[(2,4-Диметоксифенил)метиламино]-5-изохинолил]амино]метил]-2-пиридил]оксиметил]-1-метилпиридин-2-он

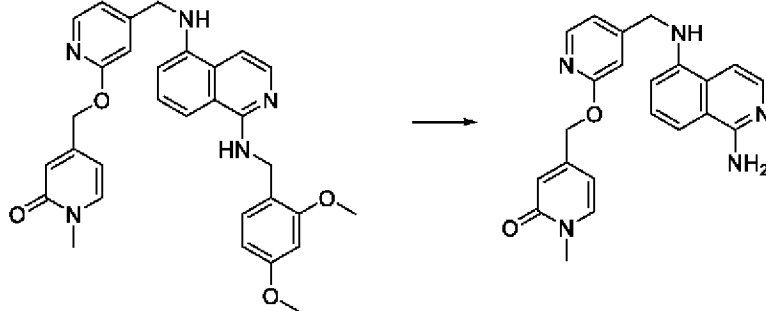


По общей методике 4, 5-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]изохинолин-1-амин (87 мг, 0,23 ммоль) вводили в реакцию с 4-[[4-(4-аминометил)-2-пиридил]оксиметил]-1-метилпиридин-2-оном (57 мг, 0,23 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (152 мг, 0,46 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 60°C в течение 20 ч. После остановки реакции и фильтрования через целит®

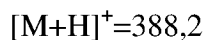
остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 20-100% EtOAc в петролейном эфире, затем 0-20% MeOH в EtOAc) и получали продукт (102 мг, 82% выход) в виде оранжевого стеклообразного вещества.



4-[[4-[[[(1-амино-5-изохинолил)амино]метил]-2-пиридил]оксиметил]-1-метилпиридин-2-он



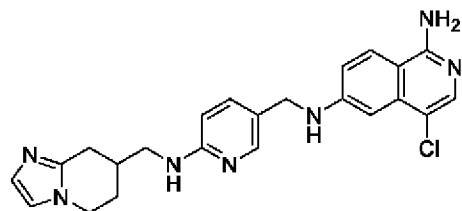
Удаление защитной группы из 4-[[4-[[[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-5-изохинолил]амино]метил]-2-пиридил]оксиметил]-1-метилпиридин-2-она (102 мг, 0,19 ммоль) проводили по общей методике 12. Продукт очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 2-60% в течение 20 мин в щелочной подвижной фазе) и лиофилизировали и получали продукт (25 мг, 34% выход) в виде почти белого твердого вещества.



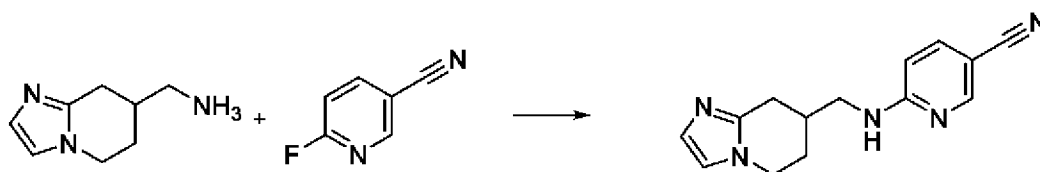
$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO, 400 МГц)  $\delta$  3,37 (3H, s), 4,47 (2H, d,  $J=6,0$  Гц), 5,17 (2H, d,  $J=1,2$  Гц), 6,18 (1H, dd,  $J=6,9, 1,9$  Гц), 6,29 (1H, d,  $J=1,7$  Гц), 6,40 (1H, d,  $J=7,7$  Гц), 6,52 (2H, s), 6,82 (1H, t,  $J=6,1$  Гц), 6,87 (1H, s), 7,01 (1H, dd,  $J=5,3, 1,4$  Гц), 7,12 (1H, t,  $J=8,0$  Гц), 7,20 (1H, d,  $J=6,1$  Гц), 7,34 (1H, d,  $J=8,3$  Гц), 7,62 (1H, d,  $J=7,0$  Гц), 7,77 (1H, d,  $J=6,0$  Гц), 8,05 (1H, d,  $J=5,4$  Гц)

Пример № 1044

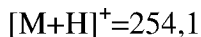
4-Хлор-N6-[[6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметиламино)-3-пиридил]метил]изохинолин-1,6-диамин



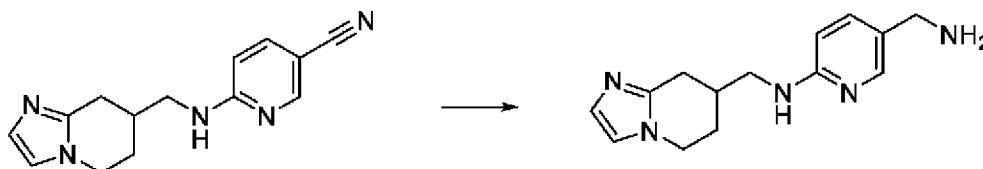
6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметиламино)пиридин-3-карбонитрил



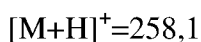
По общей методике 1d, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметанамин (100 мг, 0,66 ммоль) вводили в реакцию с 5-циано-2-фторпиридином (81 мг, 0,66 ммоль) при 90°C в течение 90 мин. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% MeOH в DCM) и получали продукт (100 мг, 60% выход) в виде почти белого твердого вещества.



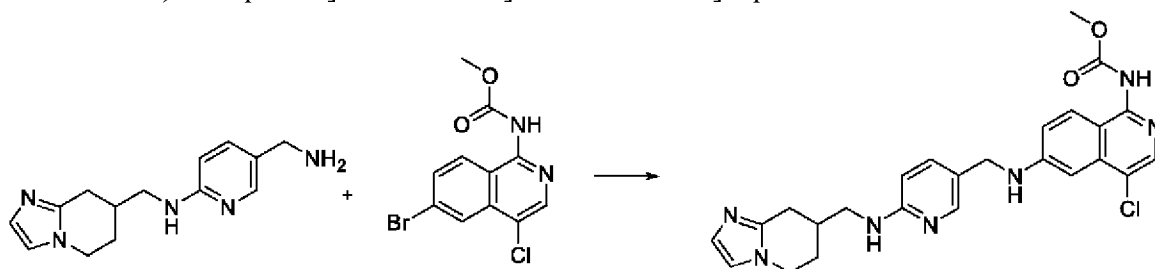
5-(Аминометил)-N-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметил)пиридин-2-амин



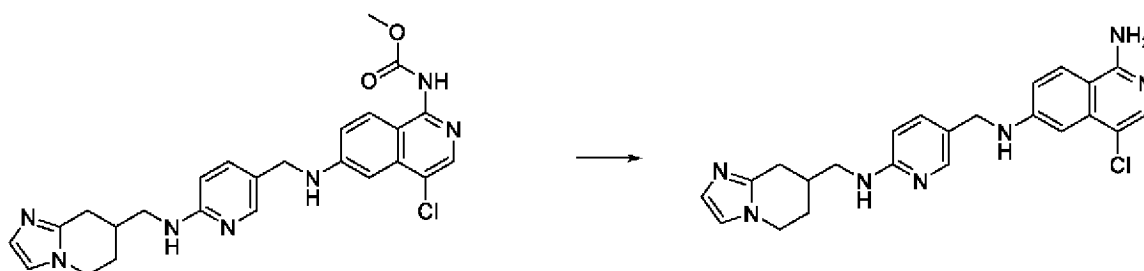
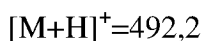
Восстановление нитрила, 6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметиламино)пиридин-3-карбонитрила (165 мг, 0,65 ммоль) проводили по общей методике 3a с использованием Ni Ренея в течение 45 мин. Растворитель удаляли в вакууме и получали продукт (147 мг, 88% выход) в виде желтого масла.



Метил-N-[4-хлор-6-[[6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметиламино)-3-пиридил]метиламино]-1-изохинолил]карбамат



По общей методике 4, 5-(аминометил)-N-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметил)пиридин-2-амин (147 мг, 0,57 ммоль) вводили в реакцию с метил-N-(6-бром-4-хлор-1-изохинолил)карбаматом (180 мг, 0,57 ммоль) и NaOtBu (110 мг, 1,14 ммоль) в THF (5 мл) при 40°C в течение 5 ч. После остановки реакции и фильтрования через целит® остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-100% (2% NH<sub>3</sub> в EtOAc/MeCN/EtOH (3:3:1)) в петролейном эфире 60-80) и получали продукт (133 мг, 47% выход) в виде бледно-желтого смолообразного вещества.



4-Хлор-N6-[[6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметиламино)-3-пиридил]метил]изохинолин-1,6-диамин

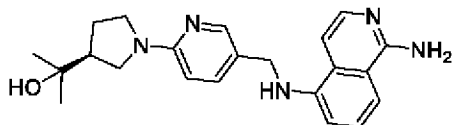
Удаление защитной группы из метил-N-[4-хлор-6-[[6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметиламино)-3-пиридил]метиламино]-1-изохинолил]карбамата (133 мг, 0,27 ммоль) проводили по общей методике 14 в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Остаток очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 2-60% в течение 20 мин в щелочной подвижной фазе) и лиофилизировали и получали продукт (40 мг, 34% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=434,1$$

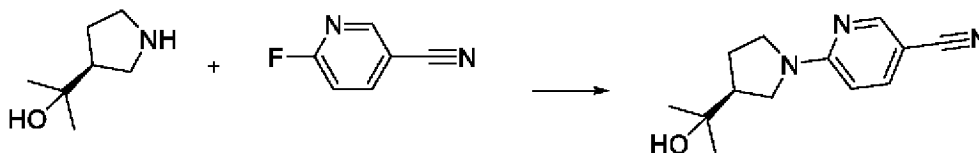
$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO, 400 МГц)  $\delta$  1,54-1,69 (1H, m), 2,05 (1H, d, J=13,5 Гц), 2,11-2,19 (1H, m), 2,37 (1H, dd, J=16,4, 10,6 Гц), 2,88 (1H, dd, J=16,4, 5,1, 1,5 Гц), 3,22-3,31 (2H, m), 3,81 (1H, td, J=12,3, 11,8, 4,7 Гц), 4,00-4,10 (1H, m), 4,17 (2H, d, J=5,4 Гц), 6,50 (1H, d, J=8,5, 0,7 Гц), 6,54 (2H, s), 6,67 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,71 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,78 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,86-6,98 (3H, m), 7,41 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,65 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,01 (1H, d, J=2,3 Гц)

Пример № 1131

2-[(3S)-1-[5-[[1-Амино-5-изохинолил]амино]метил]-2-пиридил]пирролидин-3-ил]пропан-2-ол



(S)-6-(3-(2-Гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)никотинитрил

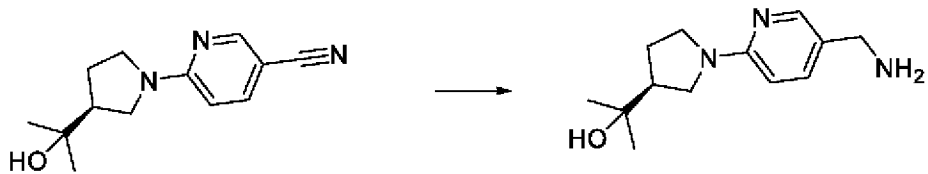


По общей методике 1d, (S)-2-(3-пирролидинил)-2-пропанол (106 мг, 0,82 ммоль) вводили в реакцию с 5-циано-2-фторпиридином (100 мг, 0,82 ммоль) при 120°C в течение 60 мин при нагревании микроволновым излучением. Продукт выделяли (199 мг, 98% выход) и использовали без дополнительной очистки.

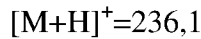
$$[M+H]^+=232,1$$

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц)  $\delta$  1,31 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,37 (1H, s), 1,97 (1H, d, J=12,8 Гц), 2,05-2,16 (1H, m), 2,39 (1H, q, J=9,0 Гц), 3,40 (2H, dt, J=20,8, 10,2 Гц), 3,69 (2H, s), 6,34 (1H, dd, J=8,9, 0,8 Гц), 7,57 (1H, dd, J=8,9, 2,3 Гц), 8,40 (1H, dd, J=2,3, 0,8 Гц)

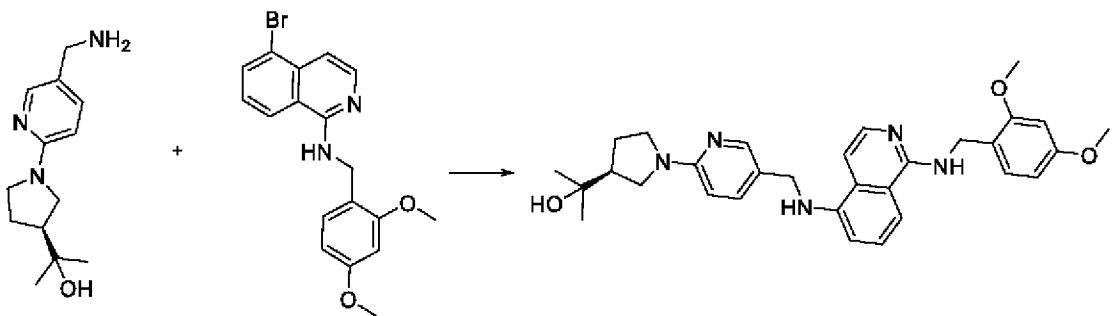
2-[(3S)-1-[5-(Аминометил)-2-пиридил]пирролидин-3-ил]пропан-2-ол



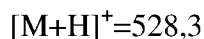
Нитрил, (S)-6-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)никотинонитрил (199 мг, 0,81 ммоль) восстанавливали по общей методике 3а с использованием Ni Ренея в течение 30 мин. Растворитель удаляли в вакууме и получали продукт (190 мг, количественный выход) в виде бесцветного масла.



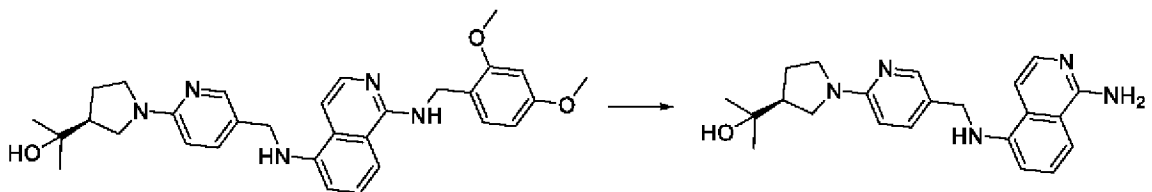
2-[(3S)-1-[5-[[[1-[(2,4-Диметоксифенил)метиламино]-5-изохинолил]амино]метил]-2-пиридил]пирролидин-3-ил]пропан-2-ол



По общей методике 4, 5-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]изохинолин-1-амин (151 мг, 0,4 ммоль) вводили в реакцию с 2-[(3S)-1-[5-(аминометил)-2-пиридил]пирролидин-3-ил]пропан-2-олом (95 мг, 0,4 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (265 мг, 0,81 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 60°C в течение 20 ч. После остановки реакции и фильтрования через целит® неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% MeOH в EtOAc) и получали продукт (73 мг, 34% выход) в виде бесцветного стеклообразного вещества.



2-[(3S)-1-[5-[[[1-Амино-5-изохинолил]амино]метил]-2-пиридил]пирролидин-3-ил]пропан-2-ол



По общей методике 12 из 2-[(3S)-1-[5-[[[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-5-изохинолил]амино]метил]-2-пиридил]пирролидин-3-ил]пропан-2-ола (73 мг, 0,14 ммоль) удаляли защитную группу. Продукт очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 2-60% в течение 20 мин в щелочной подвижной фазе) и лиофилизировали и получали продукт (17 мг, 33% выход) в виде почти белого твердого вещества.

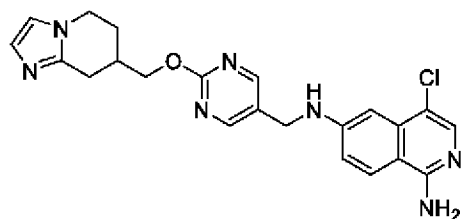


$[M+H]^+ = 378,3$

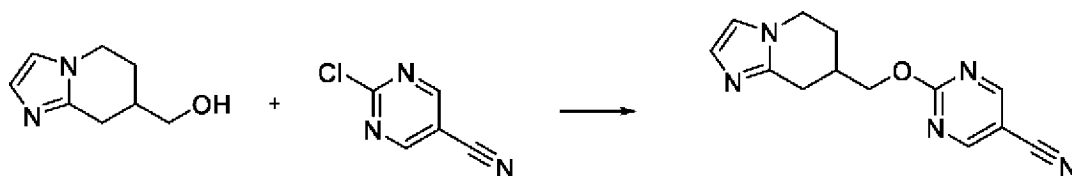
$^1H$  ЯМР (DMSO, 400 МГц)  $\delta$  1,11 (3H, s), 1,12 (3H, s), 1,75-1,94 (3H, m), 2,24 (1H, p,  $J=8,7$  Гц), 3,13-3,26 (2H, m), 3,50 (2H, td,  $J=8,8, 8,2, 4,7$  Гц), 4,28 (2H, d,  $J=5,7$  Гц), 6,36 (1H, d,  $J=8,6$  Гц), 6,49 (2H, s), 6,53 (1H, s), 6,56 (1H, q,  $J=4,9, 4,0$  Гц), 7,12 (1H, d,  $J=8,0$  Гц), 7,16 (1H, d,  $J=5,8$  Гц), 7,30 (1H, d,  $J=8,3$  Гц), 7,48 (1H, dd,  $J=8,6, 2,4$  Гц), 7,72 (1H, d,  $J=6,1$  Гц), 8,08 (1H, d,  $J=2,3$  Гц)

Пример № 1052

4-Хлор-N6-[[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)пиримидин-5-ил]метил]изохинолин-1,6-диамин



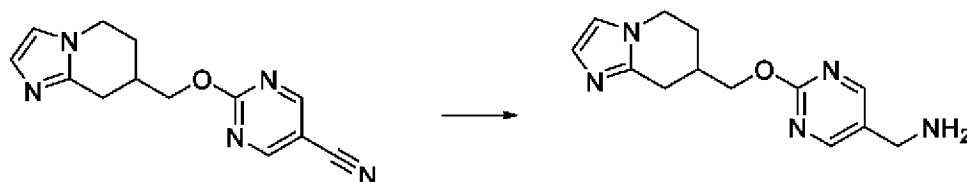
2-(5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)пиримидин-5-карбонитрил



По общей методике 1а, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметанол (200 мг, 1,31 ммоль) вводили в реакцию с 2-хлор-5-пиримидинкарбонитрилом (183 мг, 1,31 ммоль) в THF в течение 18 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% MeOH в DCM) и получали продукт (90 мг, 27% выход) в виде коричневого твердого вещества.

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

[2-(5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)пиримидин-5-ил]метанами́н

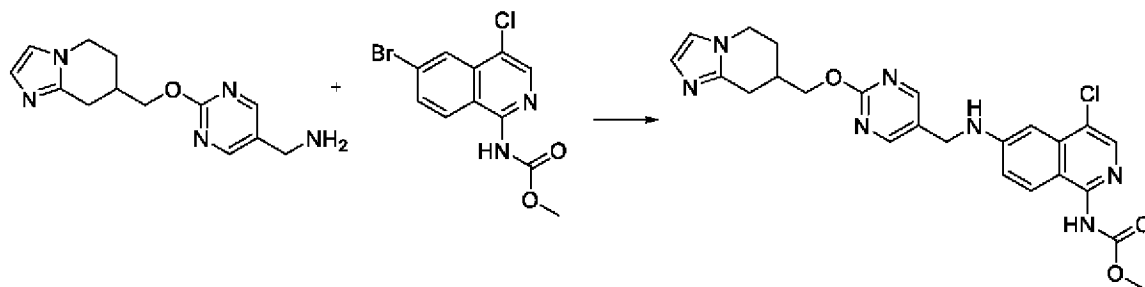


Восстановление нитрила, 2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)пиримидин-5-карбонитрила (90 мг, 0,35 ммоль) проводили по общей методике 3а с использованием Ni Ренея в течение 15 мин. Растворитель удаляли в вакууме и получали продукт (100 мг, количественный выход) в виде желтого масла.

$[M+H]^+ = 260,1$

Метил-N-[4-хлор-6-[[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-

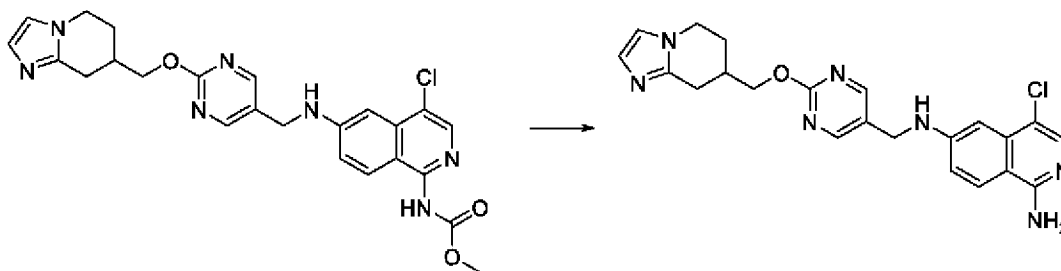
илметокси)пиримидин-5-ил]метиламино]-1-изохинолил]карбамат



По общей методике 4, [2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)пиримидин-5-ил]метанамина (100 мг, 0,39 ммоль) вводили в реакцию с метил-N-(6-бром-4-хлор-1-изохинолил)карбаматом (122 мг, 0,39 ммоль) и NaOtBu (111 мг, 1,16 ммоль) в THF (5 мл) при 40°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-100% (2% NH<sub>3</sub> в EtOAc/MeCN/EtOH (3:3:1)) в петролейном эфире 60-80) и получали продукт (91 мг, 37% выход) в виде бледно-желтого масла.

$$[M+H]^+=494,2$$

4-Хлор-N6-[[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)пиримидин-5-ил]метил]изохинолин-1,6-диамин



Удаление защитной группы из метил-N-[4-хлор-6-[[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)пиримидин-5-ил]метиламино]-1-изохинолил]карбамата (91 мг, 0,18 ммоль) проводили по общей методике 14b при 60°C в течение 4 дней. Неочищенный продукт очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 2-60% в течение 20 мин в щелочной подвижной фазе) и лиофилизировали и получали продукт (8 мг, 10% выход) в виде белого твердого вещества.

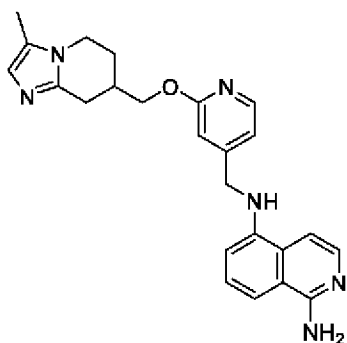
$$[M+H]^+=436,1$$

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 1,65-1,81 (1H, m), 2,05-2,19 (1H, m), 2,33-2,44 (1H, m), 2,86-2,97 (1H, m), 3,88 (1H, td, J=11,9, 4,7 Гц), 4,02-4,14 (1H, m), 4,30 (2H, dd, J=6,5, 1,5 Гц), 4,37 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,58 (2H, br s), 6,73 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,80 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,96 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 6,98 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,04 (1H, t, J=5,7 Гц), 7,67 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,65 (2H, s)

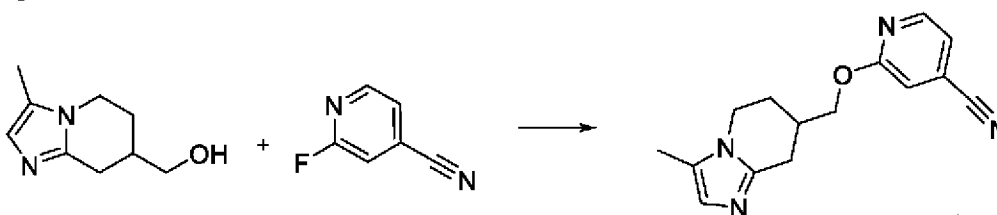
Пример № 4320

N5-[[2-[(3-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси]-4-

пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин



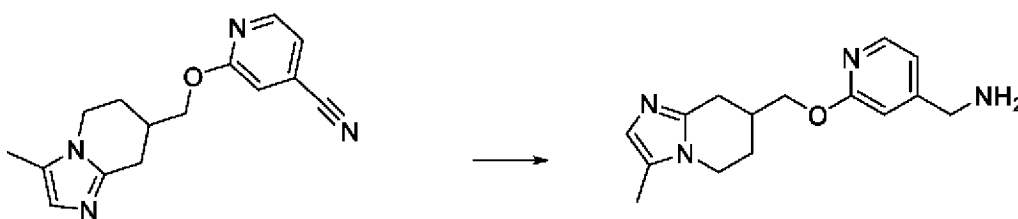
2-[(3-Метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси]пиридин-4-карбонитрил



По общей методике 1d, (3-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанол (130 мг, 0,78 ммоль) вводили в реакцию с 4-циано-2-фторпиридином (105 мг, 0,86 ммоль) при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до гт и разбавляли водой (5 мл). Неочищенный продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% MeOH в DCM) и получали продукт (93 мг, 44% выход) в виде коричневого масла.

$[M+H]^+ = 269,0$

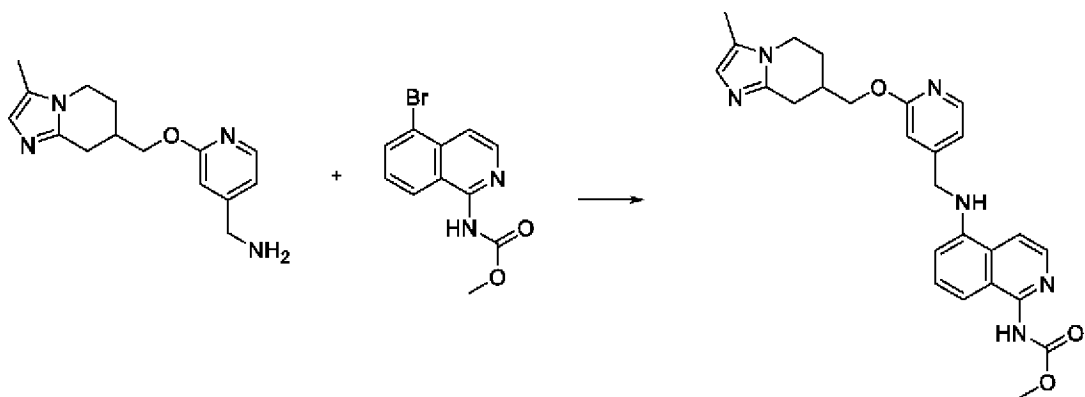
2-[(3-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси]-4-пиридил]метанами́н



Нитрил, 2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)пиримидин-5-карбонитрил (176 мг, 0,69 ммоль) восстанавливали по общей методике 3а с использованием Ni Ренея в течение 30 мин. Растворитель удаляли в вакууме и получали продукт (91 мг, 96% выход) в виде желтого масла.

$[M+H]^+ = 273,1$

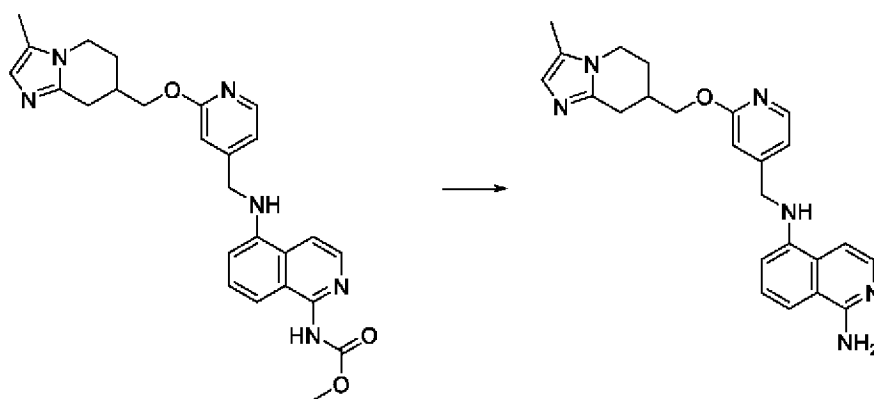
N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N5-[[2-[(2-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси]-4-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин



По общей методике 4, 5-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]изохинолин-1-амин (125 мг, 0,33 ммоль) вводили в реакцию с [2-[(3-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси]-4-пиридил]метанамин (91 мг, 0,33 ммоль) и NaOtBu (75 мг, 0,67 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) 60°C в течение 1 ч. После остановки реакции и фильтрования через целит® неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (10% NH<sub>4</sub>OH в MeOH) в DCM) и получали продукт (111 мг, 59% выход) в виде оранжевого твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 565,3$$

N5-[[2-[(3-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси]-4-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин



Удаление защитной группы из N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N5-[[2-[(3-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси]-4-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамина (111 мг, 0,2 ммоль) проводили по общей методике 12. Очистку проводили с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 2-60% в течение 20 мин в щелочной подвижной фазе) и продукт лиофилизировали и получали продукт (31 мг, 38% выход) в виде почти белого твердого вещества.

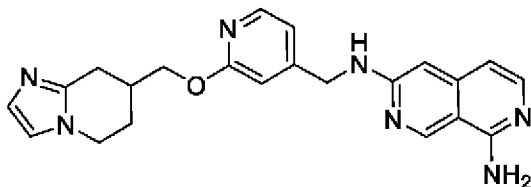
$$[M+H]^+ = 415,2$$

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ 1,60-1,78 (1H, m), 2,08 (3H, s), 2,09-2,19 (1H, m), 2,21-2,34 (1H, m), 2,43 (1H, dd, J=16,1, 10,8 Гц), 2,84 (1H, dd, J=16,1, 4,9, 1,5 Гц), 3,66 (1H, td, J=11,8, 4,9 Гц), 3,85-3,95 (1H, m), 4,15-4,27 (2H, m), 4,45 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,38 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,50 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,54 (2H, s), 6,74-6,80 (1H, m), 6,83 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,98 (1H, dd,

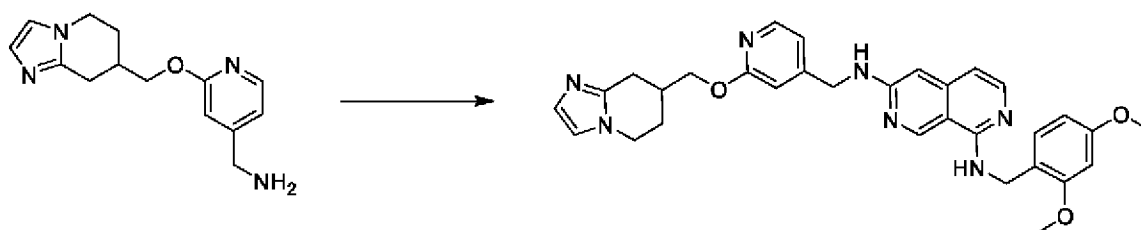
$J=5,3, 1,4$  Гц), 7,12 (1H, t,  $J=8,0$  Гц), 7,20 (1H, d,  $J=6,1$  Гц), 7,33 (1H, d,  $J=8,3$  Гц), 7,77 (1H, d,  $J=6,0$  Гц), 8,06 (1H, d,  $J=5,3$  Гц)

Пример № 4429

N6-[[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)-4-пиридил]метил]-2,7-нафтиридин-1,6-диамин



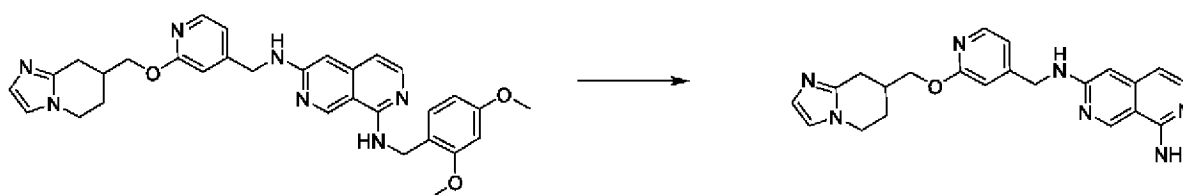
N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N6-[[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)-4-пиридил]метил]-2,7-нафтиридин-1,6-диамин



По общей методике 4, 6-хлор-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-2,7-нафтиридин-1-амин (127 мг, 0,38 ммоль) вводили в реакцию с [2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)-4-пиридил]метанамином (68 мг, 0,26 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (216 мг, 0,66 ммоль) в THF (3 мл) при  $60^\circ\text{C}$  в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до  $rt$  и концентрировали, затем очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-100% (2%  $\text{NH}_3$  в EtOAc/MeCN/EtOH (3:3:1)) в петroleйном эфире) и получали продукт (120 мг, 82% выход) в виде бледно-желтого масла.

$[\text{M}+\text{H}]^+=552,3$

N6-[[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)-4-пиридил]метил]-2,7-нафтиридин-1,6-диамин



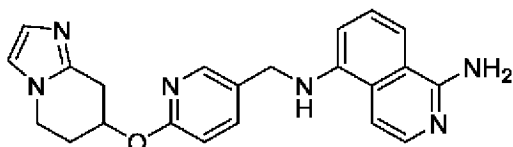
Удаление защитной группы из N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N6-[[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)-4-пиридил]метил]-2,7-нафтиридин-1,6-диамина (120 мг, 0,22 ммоль) проводили по общей методике 12 в течение 3 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 2-60% в течение 20 мин в щелочной подвижной фазе) и лиофилизировали и получали продукт (22 мг, 26% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$[\text{M}+\text{H}]^+=402,2$

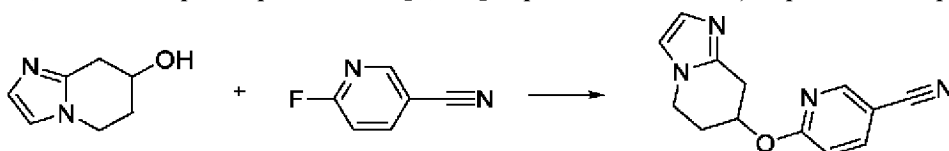
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  1,62-1,79 (1H, m), 2,10 (1H, d,  $J=13,8$  Гц), 2,27-2,41 (1H, m), 2,42-2,48 (1H, m), 2,90 (1H, dd,  $J=16,2$ , 4,8 Гц), 3,85 (1H, dt,  $J=12,0$ , 5,8 Гц), 4,00-4,11 (1H, m), 4,23 (2H, d,  $J=6,5$  Гц), 4,50 (2H, d,  $J=6,3$  Гц), 6,33 (1H, s), 6,47 (1H, d,  $J=5,8$  Гц), 6,75 (1H, s), 6,79 (1H, d,  $J=1,3$  Гц), 6,82 (2H, s), 6,95 (1H, dd,  $J=5,3$ , 1,4 Гц), 6,97 (1H, d,  $J=1,3$  Гц), 7,36 (1H, t,  $J=6,3$  Гц), 7,62 (1H, d,  $J=5,9$  Гц), 8,05 (1H, d,  $J=5,2$  Гц), 9,05 (1H, s) част./млн.

Пример № 1049

N5-[[6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илокси)-3-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин



6-(5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илокси)пиридин-3-карбонитрил

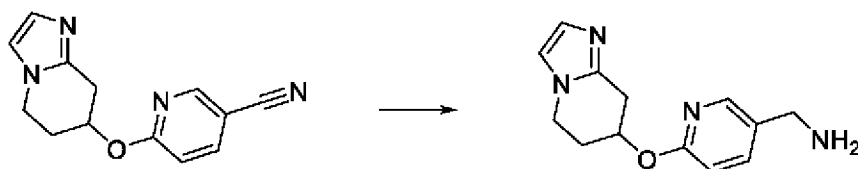


По общей методике 1b, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ол (100 мг, 0,72 ммоль) вводили в реакцию с 5-циано-2-фторпиридином (88 мг, 0,72 ммоль) в MeCN (5 мл) при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до гт и разбавляли водой (5 мл). Неочищенный продукт экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% MeOH в EtOAc) и получали продукт (68 мг, 39% выход) в виде оранжевого стеклообразного вещества.

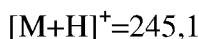
$[\text{M}+\text{H}]^+=241,1$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  2,31 (1H, dddd,  $J=14,0$ , 8,5, 5,8, 2,5 Гц), 2,40 (1H, dddd,  $J=13,1$ , 6,5, 5,2, 1,2 Гц), 3,17-3,33 (2H, m), 4,03-4,20 (2H, m), 5,74 (1H, dtd,  $J=7,2$ , 4,8, 2,5 Гц), 6,79 (1H, dd,  $J=8,7$ , 0,8 Гц), 6,86 (1H, d,  $J=1,3$  Гц), 7,03 (1H, d,  $J=1,3$  Гц), 7,80 (1H, dd,  $J=8,7$ , 2,3 Гц), 8,48 (1H, dd,  $J=2,4$ , 0,8 Гц)

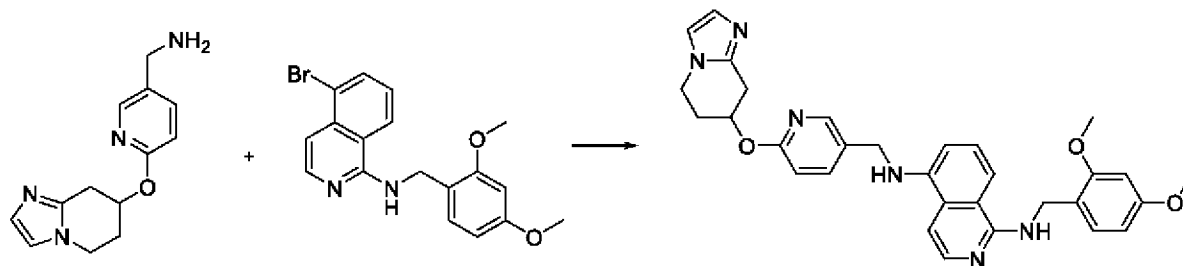
[6-(5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илокси)-3-пиридил]метанамин



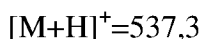
Нитрил, 6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илокси)пиридин-3-карбонитрил (68 мг, 0,28 ммоль) восстанавливали по общей методике 3a с использованием Ni Ренея в течение 30 мин. Растворитель удаляли в вакууме и получали продукт (66 мг, 95% выход) в виде бледно-желтого масла.



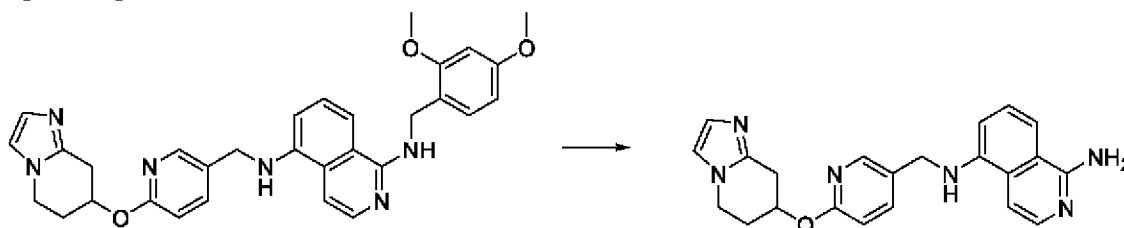
N1-[(2,4-Диметоксифенил)метил]-N5-[[6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илокси)-3-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин



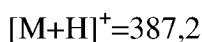
По общей методике 4, [6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илокси)-3-пиридил]метанамина (66 мг, 0,27 ммоль) вводили в реакцию с 5-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]изохинолин-1-амином (101 мг, 0,27 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177 мг, 0,54 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt, реакцию останавливали и фильтровали через целит®. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-30% MeOH в EtOAc) и получали продукт (52 мг, 36% выход) в виде бесцветного стеклообразного вещества.



N5-[[6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илокси)-3-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин



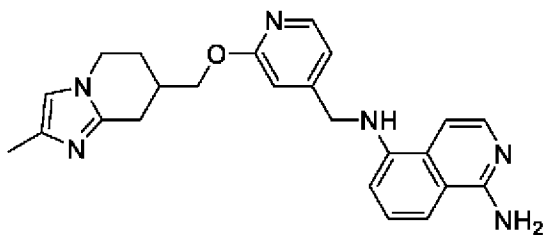
Удаление защитной группы из N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N5-[[6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илокси)-3-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамина (52 мг, 0,1 ммоль) проводили по общей методике 12. Неочищенный продукт очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 2-60% в течение 20 мин в щелочной подвижной фазе) и лиофилизовали и получали продукт (15 мг, 41% выход) в виде почти белого твердого вещества.



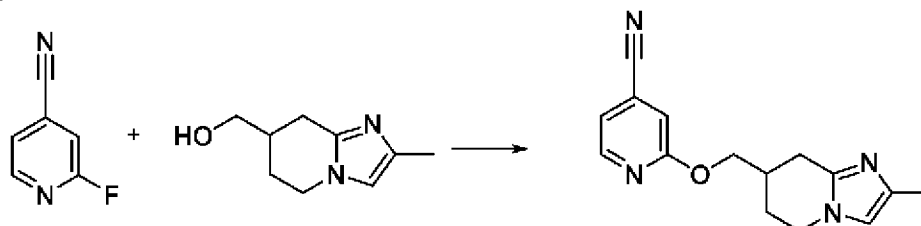
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ 2,18-2,26 (2H, m), 2,92 (1H, dd, J=16,8, 5,1 Гц), 3,15 (1H, dd, J=16,8, 4,6 Гц), 3,94-4,08 (2H, m), 4,39 (2H, d, J=5,8 Гц), 5,47-5,58 (1H, m), 6,49 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,66 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,74 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,82 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,02 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,12-7,19 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,70 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,21 (1H, d, J=2,4 Гц)

Пример № 4319

N5-[[2-[(2-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси]-4-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин



2-[(2-Метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси]пиридин-4-карбонитрил

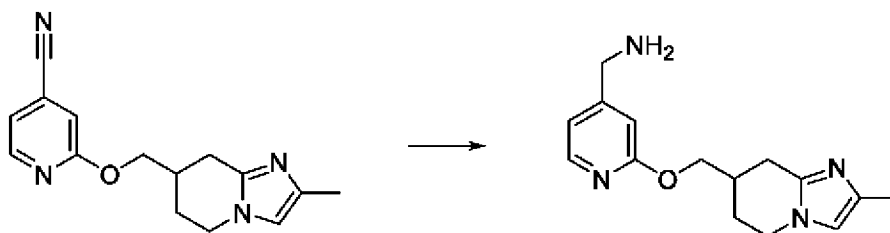


По общей методике 1b, (2-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанол (310 мг, 1,87 ммоль) вводили в реакцию с 4-циано-2-фторпиридином (455 мг, 3,73 ммоль) при 65°C в течение 4 дней. Реакционную смесь охлаждали до rt, фильтровали через фильтровальную бумагу и промывали с помощью EtOAc (50 мл). Фильтрат очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc в петролейном эфире, затем 0-30% MeOH в EtOAc) и получали продукт (285 мг, 55% выход) в виде коричневого твердого вещества.

$[M+H]^+=269,1$

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,76-1,88 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,20-2,26 (m, 1H), 2,38-2,51 (m, 1H), 2,61 (dd,  $J=16,5, 10,7$  Гц, 1H), 3,08 (ddd,  $J=16,5, 5,0, 1,5$  Гц, 1H), 3,88 (td,  $J=11,7, 4,8$  Гц, 1H), 4,03 (ddd,  $J=12,4, 5,7, 3,1$  Гц, 1H), 4,28-4,42 (m, 2H), 6,52 (d,  $J=1,1$  Гц, 1H), 7,01 (t,  $J=1,1$  Гц, 1H), 7,09 (dd,  $J=5,2, 1,3$  Гц, 1H), 8,28 (dd,  $J=5,2, 0,8$  Гц, 1H)

2-[(2-Метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси]-4-пиридил]метанамин

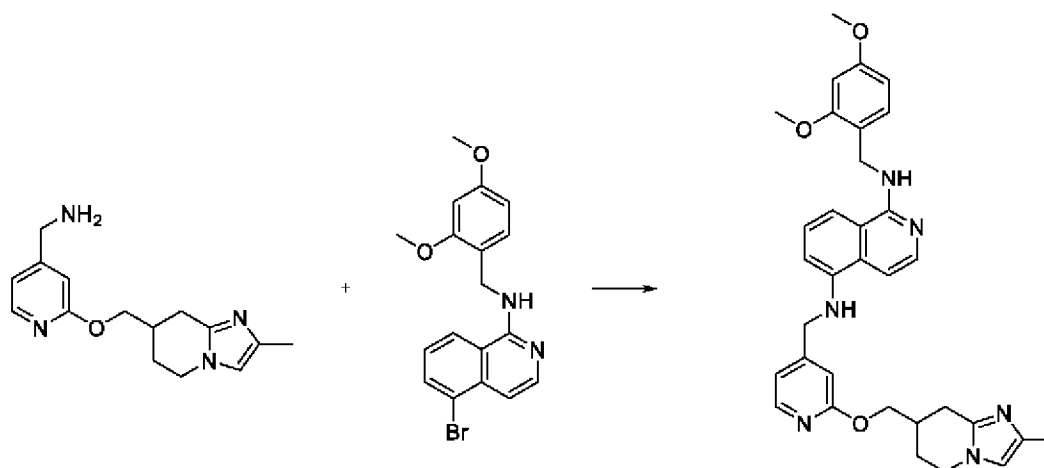


Нитрил, 2-[(2-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси]пиридин-4-карбонитрил (285 мг, 1,06 ммоль) восстанавливали по общей методике 3a с использованием Ni Ренея в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и получали продукт (270 мг, 86% выход) в виде желтого масла.

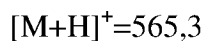
$[M+H]^+=273,1$



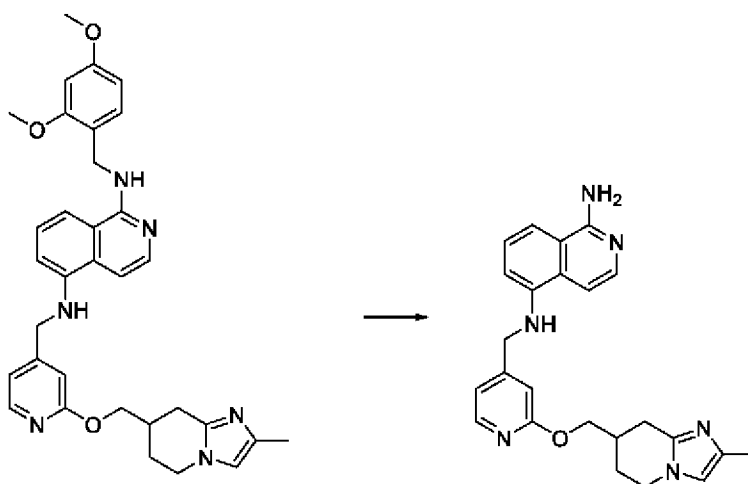
N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N5-[[2-[(2-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси]-4-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин



По общей методике 4, 5-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]изохинолин-1-амин (136 мг, 0,36 ммоль), вводили в реакцию с [2-[(2-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси]-4-пиридил]метанамин (100 мг, 0,34 ммоль) и NaOtBu (49 мг, 0,51 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит®, промывали с помощью EtOAc (40 мл) и MeOH (10 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-30% MeOH в DCM) и получали продукт (134 мг, 66% выход) в виде оранжевого твердого вещества.



N5-[[2-[(2-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси]-4-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин



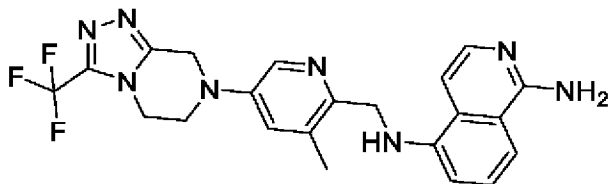
Удаление защитной группы из N1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N5-[[2-[(2-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси]-4-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамина (134 мг, 0,24 ммоль) проводили по общей методике 12. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 22% MeOH в DCM) и продукт лиофилизировали и получали продукт (31,0 мг, 38% выход) в виде почти

белого твердого вещества.

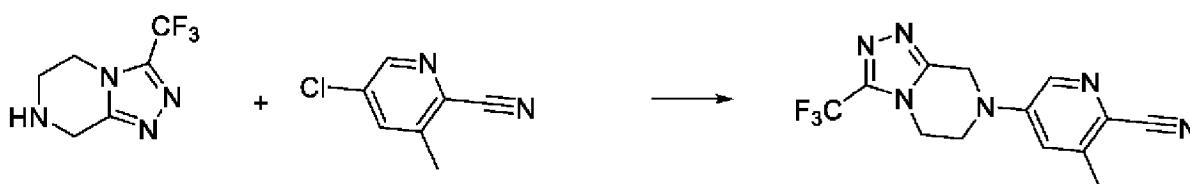
$$[M+H]^+=415,2$$

Пример № 9005

N5-((3-Метил-5-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридин-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



3-Метил-5-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиколинитрил

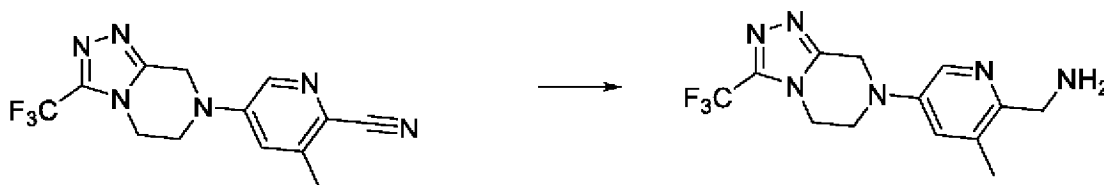


По общей методике 4 (с использованием Ruphos Pd G3 в качестве катализатора), 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин (227 мг, 1,18 ммоль) вводили в реакцию с 5-хлор-3-метилпиколинитрилом (150 мг, 983 мкмоль) в присутствии CsCO<sub>3</sub> (961 мг 2,95 ммоль) и RuPhos (45,9 мг, 98,3 мкмоль) в 1,4-диоксане (3,5 мл) при 80°C в течение ночи. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-5% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (172 мг, 57% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$$[M+H]^+=313,3$$

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 2,42 (s, 3H), 4,02 (t, J=5,4 Гц, 2H), 4,31 (t, J=5,4 Гц, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,53 (d, J =2,9 Гц, 1H), 8,44 (d, J=2,9 Гц, 1H)

(3-Метил-5-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридин-2-ил)метанамин

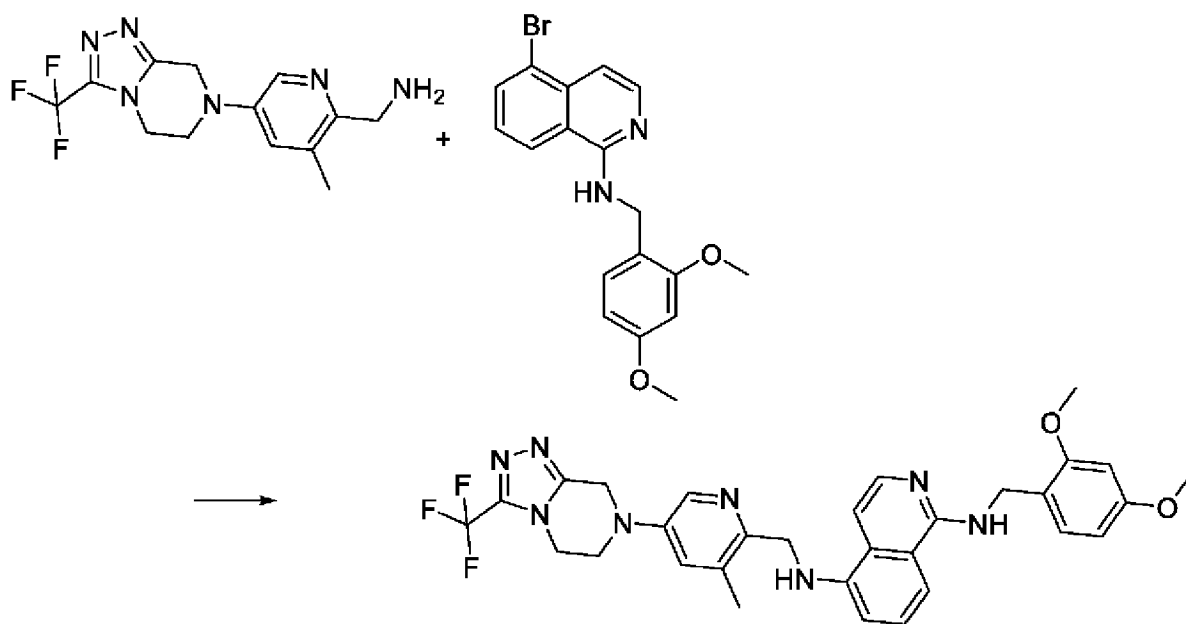


3-Метил-5-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиколинитрил (168 мг, 0,55 ммоль) восстанавливали по общей методике 3а с использованием Ni Ренея в течение 6 ч. Растворитель удаляли в вакууме и получали продукт (105 мг, 57% выход) в виде почти белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=313,3$$

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 1,88 (2H, s), 2,26 (3H, s), 3,71 (2H, s), 3,80 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,28 (2H, t, J=5,5Гц), 4,70 (2H, s), 7,35 (1H, d, J=2,8 Гц), 8,21 (1H, d, J=2,8 Гц)

N1-(2,4-Диметоксибензил)-N5-((3-метил-5-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридин-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин

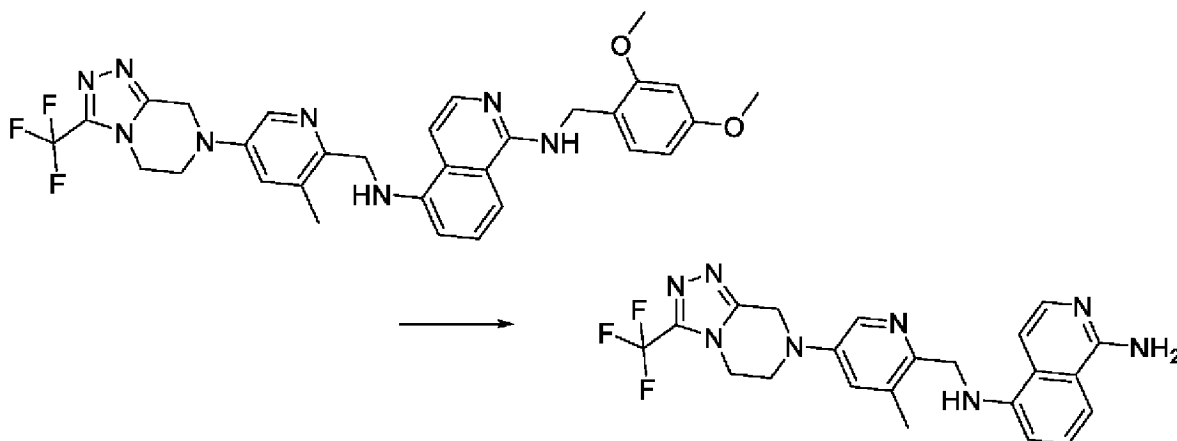


(3-Метил-5-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридин-2-ил)метанамин (102 мг, 304 мкмоль) и 5-бром-N-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1-амин (113 мг, 304 мкмоль) вводили в реакцию по общей методике 4 с использованием Brettphos Pd G4 (14,0 мг, 0,05 экв., 0,015 ммоль) и CsCO<sub>3</sub> (198 мг, 0,61 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Смесь разбавляли с помощью EtOAc и концентрировали на диоксиде кремния. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-5% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давало продукт (60 мг, 31% выход) в виде бежевого твердого вещества.

$[M+H]^+ = 605,5$

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 2,38 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,78-3,87 (5H, m), 4,29 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,41 (2H, d, J= 4,6 Гц), 4,59 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,74 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J=8,4, 2,4 Гц), 6,51-6,61 (2H, m), 6,79 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,97-7,06 (2H, m), 7,25 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,37-7,51 (3H, m), 7,77 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,30 (1H, d, J =2,8 Гц)

N5-((3-Метил-5-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридин-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



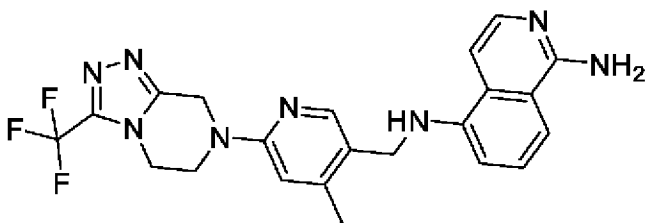
Удаление защитной группы из N1-(2,4-диметоксибензил)-N5-((3-метил-5-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамина (57 мг, 0,09 ммоль) проводили по общей методике 12. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-10% (0,7 М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давало продукт (33 мг, 80% выход) в виде белого твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 455,4$$

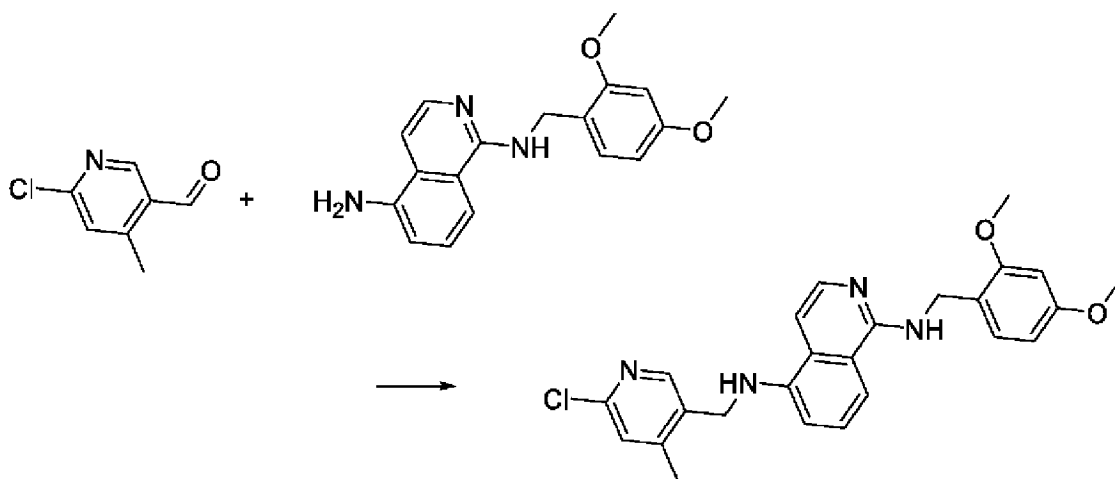
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 2,37 (3H, s), 3,84 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,29 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,40 (2H, d, J=4,6 Гц), 4,74 (2H, s), 6,45-6,60 (3H, m), 6,77 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,05 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,21 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,34 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,43 (1H, d, J=2,7 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,30 (1H, d, J=2,8 Гц)

Пример № 1282

N5-((4-Метил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



N5-((6-Хлор-4-метилпиридин-3-ил)метил)-N1-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1,5-диамин



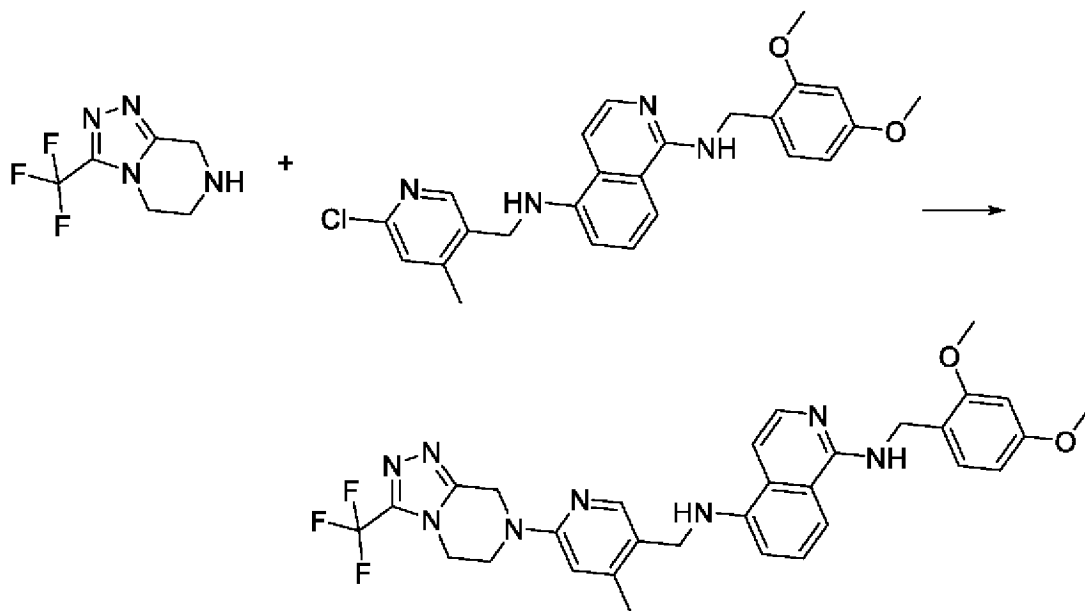
Смесь 6-хлор-4-метилникотинового альдегида (468 мг, 3,01 ммоль) и N1-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1,5-диамина (621 мг, 2,01 ммоль) в дихлорэтаноле (25 мл) обрабатывали уксусной кислотой (241 мг, 4,01 ммоль) и смесь перемешивали при 65°C в течение 22 ч, затем при КТ в течение 96 ч. Дополнительно добавляли вещество из предыдущей реакции и объединенную смесь подвергали распределению между DCM (50 мл) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>(aq) (50 мл) и собирали органический слой. Водный слой дополнительно промывали с помощью DCM (50 мл) и объединенные органические вещества концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в MeOH (21 мл) и

нагревали при 60°C, затем небольшими порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (1,49 г, 39,4 ммоль). После завершения добавления и перемешивания в течение 20 мин дополнительно порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (759 мг, 20,1 ммоль). Добавляли THF (10 мл) и смесь обрабатывали дополнительными порциями NaBH<sub>4</sub> (759 мг, 20,1 ммоль). Через 15 мин растворители удаляли в вакууме и остаток подвергали распределению между DCM (50 мл) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>(aq) (50 мл). Водный слой дополнительно промывали с помощью DCM (50 мл) и объединенные органические вещества промывали рассолом (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-3% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM), затем дополнительная флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-70% EtOAc/изогексаны) давала продукт (980 мг, 51% выход) в виде белого вспененного вещества. Смешанные фракции объединяли и повторно очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-70% EtOAc/изогексаны) и получали дополнительное количество продукта (156 мг, 9% выход).

$$[M+H]^+=449,4/451,4$$

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 2,40 (3H, d, J=0,7 Гц), 3,71 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,44 (2H, d, J=5,4 Гц), 4,59 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,39 (1H, dd, J=8,3, 2,4 Гц), 6,52 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,55 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,57 (1H, t, J=5,6 Гц), 7,02 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,17 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,21 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,39 (1H, s), 7,42 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,49 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,75 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,14 (1H, s)

N1-(2,4-Диметоксибензил)-N5-((4-метил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



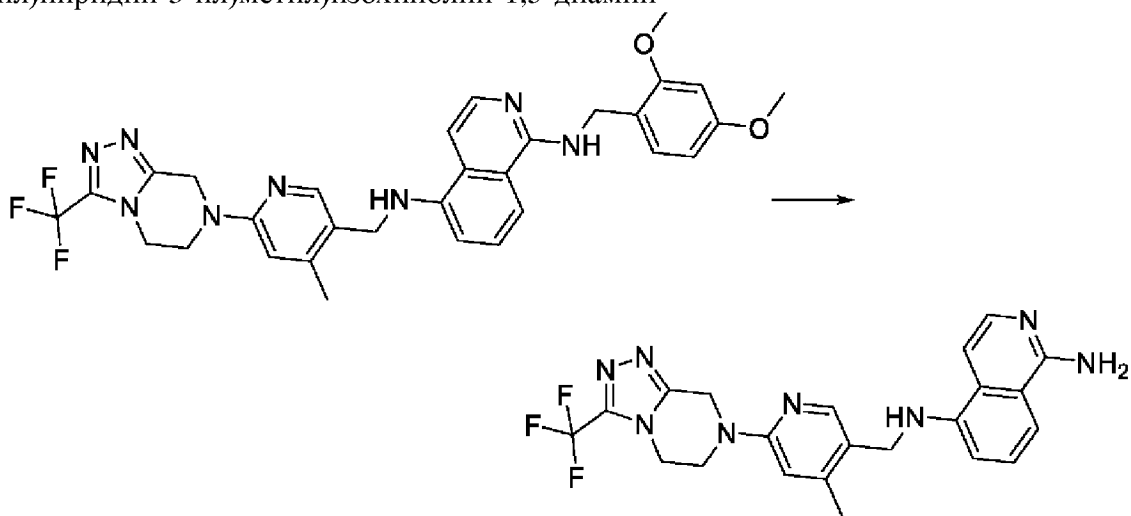
По общей методике 4 (с использованием Ruphos Pd G3 в качестве катализатора) 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин (358 мг, 1,86 ммоль) вводили в реакцию с N5-((6-хлор-4-метилпиридин-3-ил)метил)-N1-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1,5-диамином (750 мг, 1,55 ммоль) в присутствии CsCO<sub>3</sub> (1,52 г, 4,66 ммоль) и RuPhos (72,5 мг, 0,1 экв., 155 мкмоль) в 1,4-диоксане (12 мл) при

80°C в течение 20 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-4% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (692 мг, 69% выход) в виде коричневого твердого вещества.

$$[M+H]^+=605,2$$

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 2,35 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,07 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,22 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,33 (2H, d, J=5,1 Гц), 4,59 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,94 (2H, s), 6,35-6,42 (2H, m), 6,54 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,58 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,98 (1H, s), 7,01 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,15 (1H, d, J=6,2 Гц), 7,21 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,39 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,45 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,72 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,00 (1H, s)

N5-((4-Метил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



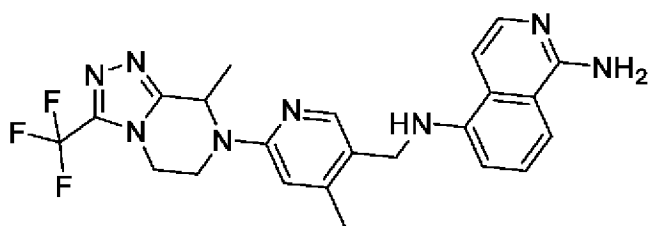
Удаление защитной группы из N1-(2,4-диметоксибензил)-N5-((4-метил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамина (689 мг, 1,07 ммоль) проводили по общей методике 12. Неочищенный продукт очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 30-60% в течение 16 мин в щелочной подвижной фазе), затем лиофилизировали и получали продукт (315 мг, 65% выход) в виде белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=455,2$$

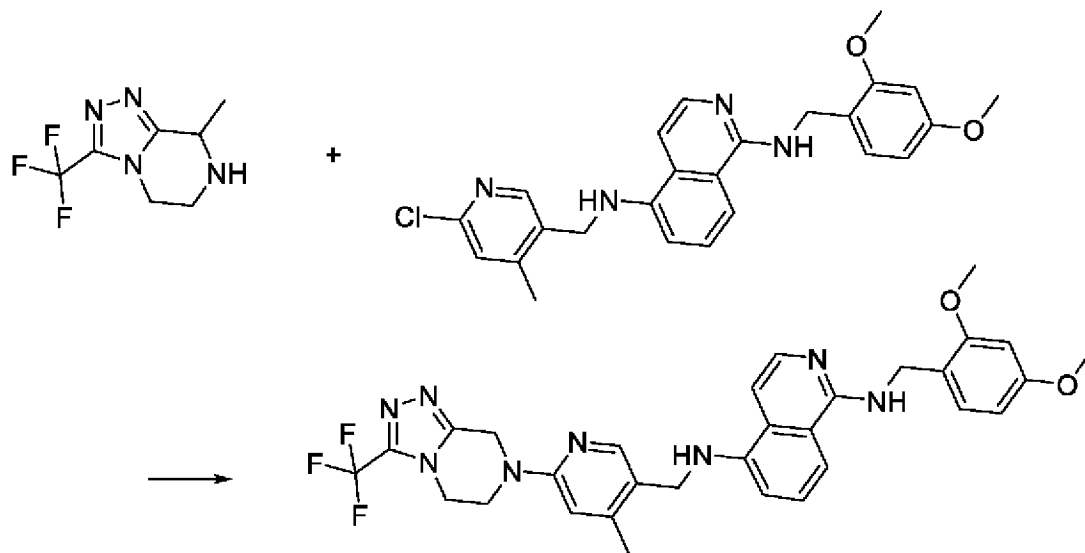
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 2,34 (3H, s), 4,07 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,22 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,32 (2H, d, J=5,3 Гц), 4,94 (2H, s), 6,33 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,49 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,98 (1H, s), 7,14-7,20 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,72 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,01 (1H, s)

Примеры №№ 1303, 1304 и 1305

N5-((4-Метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



N1-(2,4-Диметоксибензил)-N5-((4-метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин

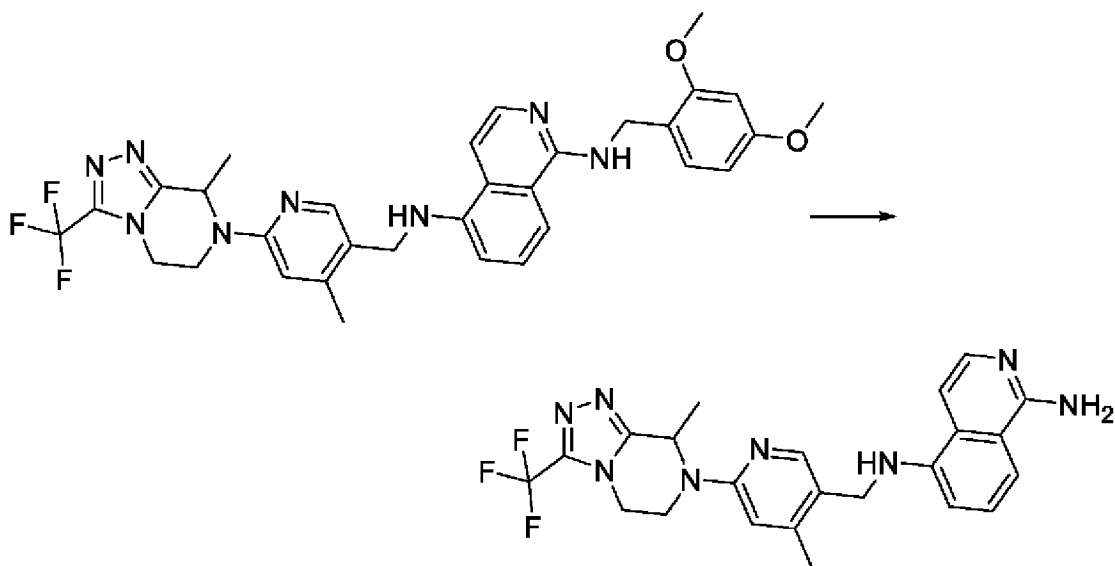


По общей методике 4 (с использованием Ruphos Pd G3 в качестве катализатора) 8-метил-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин (109 мг, 527 мкмоль) вводили в реакцию с N5-((6-хлор-4-метилпиридин-3-ил)метил)-N1-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1,5-диамином (212 мг, 439 мкмоль), в присутствии CsCO<sub>3</sub> (429 мг, 1,32 ммоль) и RuPhos (20,5 мг, 43,9 мкмоль) в 1,4-диоксане (3,4 мл) при 80°C в течение 18 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-4% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (201 мг, 69% выход) в виде коричневого твердого вещества.

[M+H]<sup>+</sup>=619,2

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 1,51 (3H, d, J=6,8 Гц), 2,34 (3H, s), 3,51 (1H, ddd, J=14,9, 11,6, 3,9 Гц), 3,71(3H, s), 3,82 (3H, s), 4,08 (1H, td, J=12,0, 4,4 Гц), 4,23 (1H, dd, J=12,0, 3,6 Гц), 4,32 (2H, d, J=5,1 Гц), 4,59(2H, d, J=5,6 Гц), 4,68 (1H, dd, J=14,6, 4,3 Гц), 5,89 (1H, q, J=6,8 Гц), 6,30-6,41 (2H, m), 6,54 (1H, d, J=2,4Гц), 6,59 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,93 (1H, s), 7,01 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,16 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,21 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,39 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,45 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,72 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,99 (1H, s)

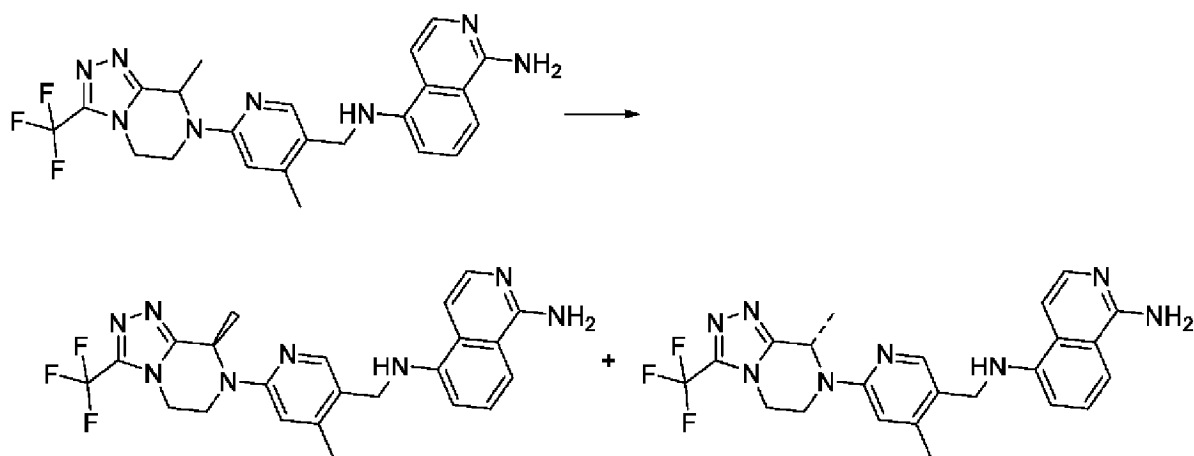
N5-((4-Метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



Удаление защитной группы из N1-(2,4-диметоксибензил)-N5-((4-метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамина проводили по общей методике 12. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-8% (0,7 М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали рацемический продукт (пример № 1303) (135 мг, 93% выход) в виде бежевого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 1,51 (3H, d, J=6,8 Гц), 2,34 (3H, s), 3,46-3,56 (1H, m), 4,06-4,12 (1H, m), 4,20 -4,26 (1H, m), 4,31 (2H, d, J=5,1 Гц), 4,68 (1H, dd, J=14,5, 4,3 Гц), 5,89 (1H, q, J=6,8 Гц), 6,31 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,48 (2H, s), 6,57 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,93 (1H, s), 7,14-7,20 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,71 (1H, d, J =6,1 Гц), 7,99 (1H, s)

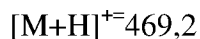
(R\*)-N5-((4-Метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин и (S\*)-N5-((4-метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



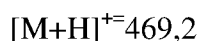
Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC на Sepiatec с UV детектированием с помощью DAD при 220 нм, 40°C, 120 бар. Использовали колонку IG



10×250 мм, 5 мкм, скорость потока 20 мл/мин при 40% MeOH, 60% CO<sub>2</sub> и получали первый элюирующийся изомер (R\*)-N5-((4-метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин (пример № 1304, стереохимическая конфигурация не подтверждена) (50,9 мг, 36% выход)



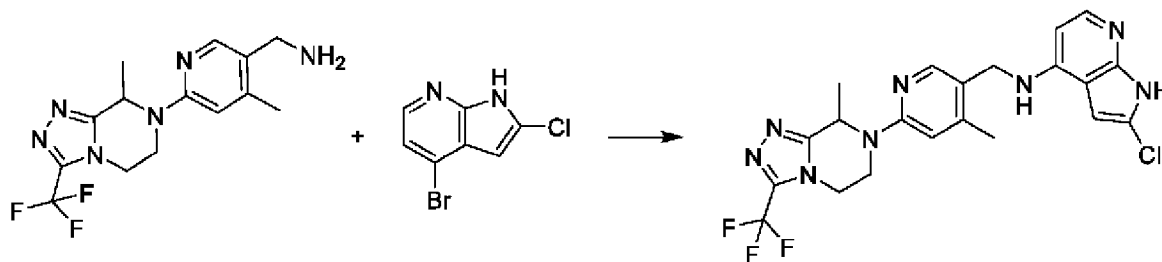
и второй элюирующийся изомер (S\*)-N5-((4-метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин (пример № 1305, стереохимическая конфигурация не подтверждена) (55,1 мг, 39% выход)



<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 1,51 (3H, d, J=6,8 Гц), 2,34 (3H, s), 3,51 (1H, ddd, J=15,0, 11,6, 3,8 Гц), 4,08 (1H, td, J=11,9, 4,4 Гц), 4,23 (1H, dd, J=12,4, 3,6 Гц), 4,31 (2H, d, J=5,3 Гц), 4,68 (1H, dd, J=14,6, 4,3 Гц), 5,89 (1H, q, J=6,8 Гц), 6,31 (1H, t, J=5,5 Гц), 6,49 (2H, s), 6,57 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,93 (1H, s), 7,13-7,21 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,71 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,99 (1H, s)

Примеры №№ 1314, 1315 и 1316

2-Хлор-N-((4-метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин

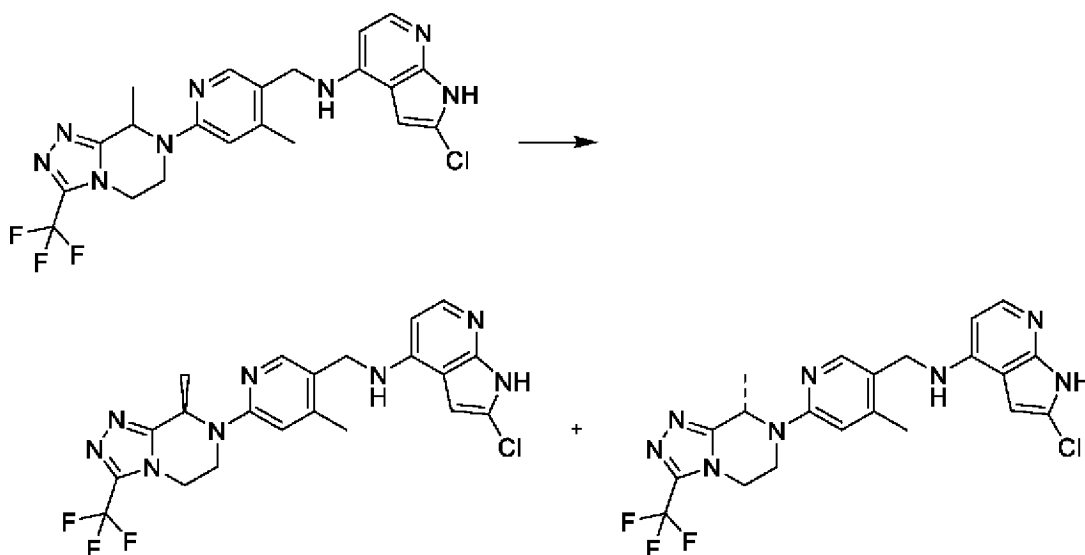


К смеси (4-метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метанамина (97,1 мг, 262 мкмоль), 4-бром-2-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (77,0 мг, 249 мкмоль) и BrettPhos Pd G3 (11,3 мг, 12,5 мкмоль) в дегазированном 1,4-диоксане (1,3 мл) добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития (1M в THF) (599 мкл 599 мкмоль). Смесь продували с помощью N<sub>2</sub> (г) и нагревали при 70°C в течение 1 ч. Дополнительно добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1M в THF) (299 мкл, 299 мкмоль) и смесь нагревали при 70°C в течение еще 1 ч. Дополнительно добавляли BrettPhos Pd G3 (11,3 мг, 12,5 мкмоль) и 1,4-диоксан (1,0 мл) и смесь нагревали в течение еще 1 ч. После охлаждения добавляли AcOH (0,4 мл) и MeOH (10 мл) для получения раствора. Неочищенный раствор загружали в SCX и промывали с помощью MeOH. Продукт элюировали с помощью 0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH и элюент концентрировали. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-9% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давала рацемический продукт (пример № 1314) (43,5 мг, 35%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 1,52 (3H, d, J=6,8 Гц), 2,30 (3H, s), 3,52 (1H, ddd,

J=15,0, 11,6, 3,8 Гц), 4,08(1H, td, J=12,0, 4,4 Гц), 4,24 (1H, dd, J=12,3, 3,6 Гц), 4,32 (2H, d, J=5,3 Гц), 4,70 (1H, dd, J=14,5, 4,3 Гц), 5,90 (1H, q, J=6,8 Гц), 6,19 (1H, d, J=5,7 Гц), 6,59 (1H, s), 6,82 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,95 (1H, s), 7,76 (1H, d, J=5,6 Гц), 8,02 (1H, s), 11,97 (1H, s)

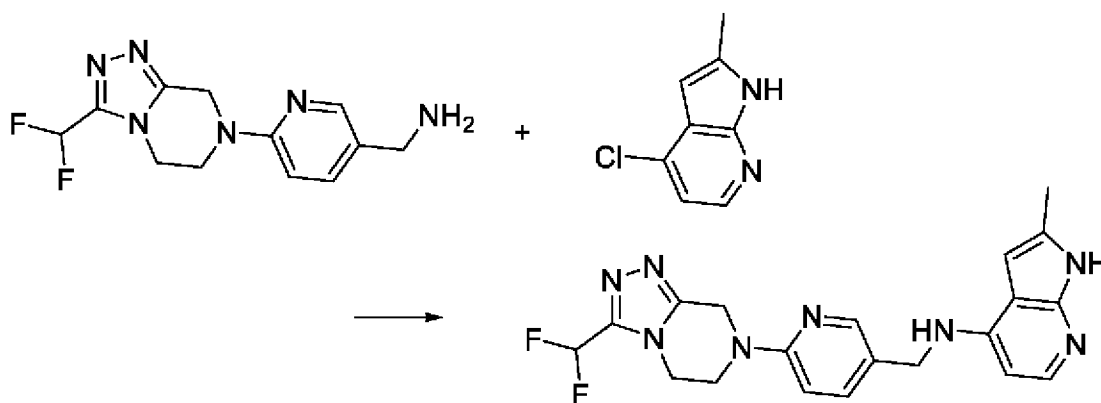
(R\*)-2-Хлор-N-((4-метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-амин и (S\*)-2-хлор-N-((4-метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-амин



Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC на колонке Waters prep100 с детекторами PDA и QDA, 40°C, 120 бар. Использовали колонку Chiralpak A1, 5 мкМ, 21 мм×250 мм; скорость потока 65 мл/мин 45% MeOH (нейтральный), 55% CO<sub>2</sub> и получали первый элюирующийся изомер (11,9 мг, 9,4%) и второй элюирующийся изомер (11,8 мг, 9,2%), которые идентифицировали как соединения примеров №№ 1315 и 1316 (стереохимические конфигурации не подтверждены).

Пример № 1278

N-((6-(3-(Дифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метанамина)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-амин



К смеси (6-(3-(дифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метанамина (88,3 мг, 315 мкмоль), 4-хлор-2-метил-1Н-пирроло[2,3-

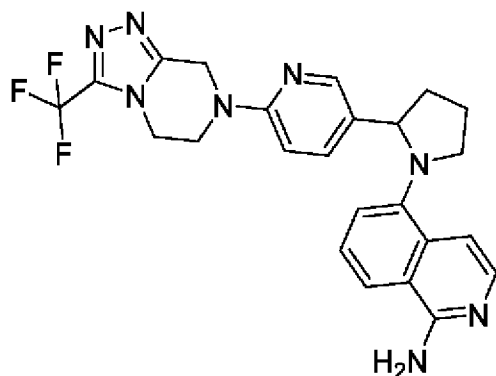
б) пиридина (50,0 мг, 300 мкмоль) и BrettPhos Pd G3 (13,6 мг, 15,0 мкмоль) добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития (1М в THF) (720 мкл, 720 мкмоль). Смесь продували с помощью N<sub>2</sub> (г) и нагревали при 70°C в течение 2 ч. После охлаждения добавляли AcOH (0,2 мл) и MeOH (1 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин затем разбавляли с помощью MeOH (15 мл). Раствор загружали в SCX и промывали с помощью MeOH. Продукт элюировали с помощью 0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-8% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давала продукт (23,7 мг, 19% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 411,3$$

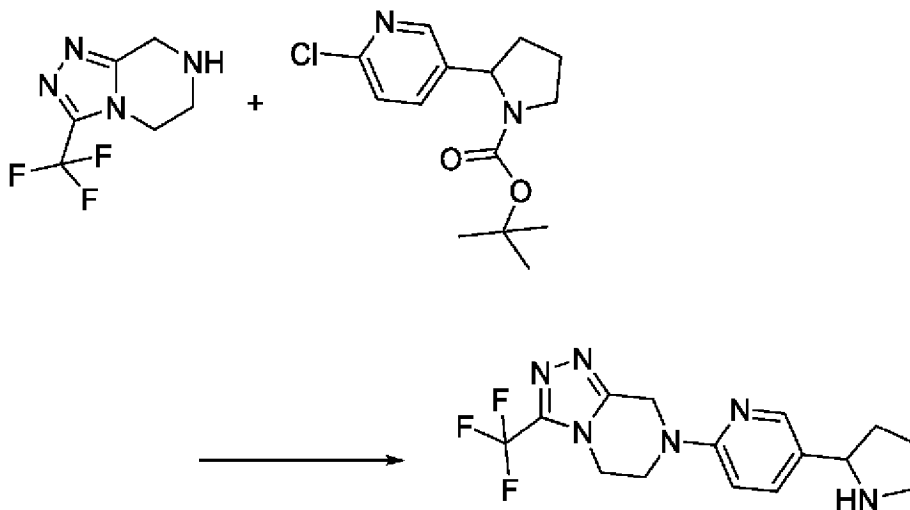
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 2,30 (3H, s), 4,05 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,19 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,34 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,90 (2H, s), 6,07 (1H, d, J=5,6 Гц), 6,22 (1H, s), 6,87 (1H, t, J=6,2 Гц), 7,05 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,35 (1H, t, J=51,9 Гц), 7,62 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,65 (1H, d, J=5,5 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,3 Гц), 10,97 (1H, s)

Примеры №№ 10002, 10003 и 10004

5-(2-(6-(3-(Трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)изохинолин-1-амин



7-(5-(Пирролидин-2-ил)пиридин-2-ил)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



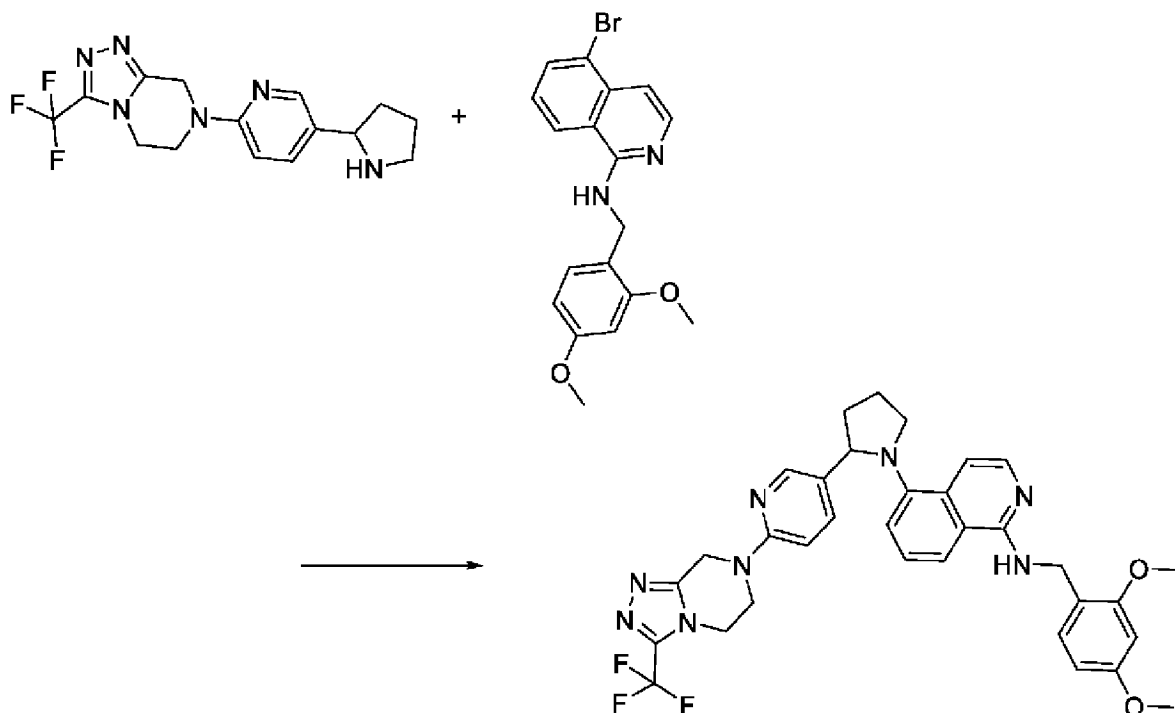
По общей методике 4 (с использованием Ruphos Pd G3 в качестве катализатора), трет-бутил-2-(6-хлорпиридин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат (600 мг, 2,12 ммоль)

вводили в реакцию с 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразином (408 мг, 2,12 ммоль) в присутствии NaOtBu (408 мг, 4,24 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 90°C в течение 2 ч. После охлаждения добавляли AcOH (2 мл) и MeOH (10 мл) и неочищенный продукт загружали в SCX с MeOH и промывали с помощью MeOH. Продукт элюировали с помощью 0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH. Продукт повторно растворяли в смеси DCM (10,5 мл) и TFA (3,5 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Неочищенный продукт загружали в SCX с MeCN и промывали с помощью MeOH. Продукт элюировали с помощью 0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-10% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давала продукт (513 мг, 69% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 339,4$$

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 1,37-1,50 (1H, m), 1,64-1,82 (2H, m), 1,98-2,09 (1H, m), 2,63 (1H, brs), 2,78 -2,87 (1H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,92 (1H, t, J=7,6 Гц), 4,08 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,24 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,95 (2H, s), 7,05 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,62 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 8,13 (1H, d, J=2,4 Гц)

N-(2,4-диметоксибензил)-5-(2-(6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пирролин-3-ил)пирролин-1-ил)изохинолин-1-амин



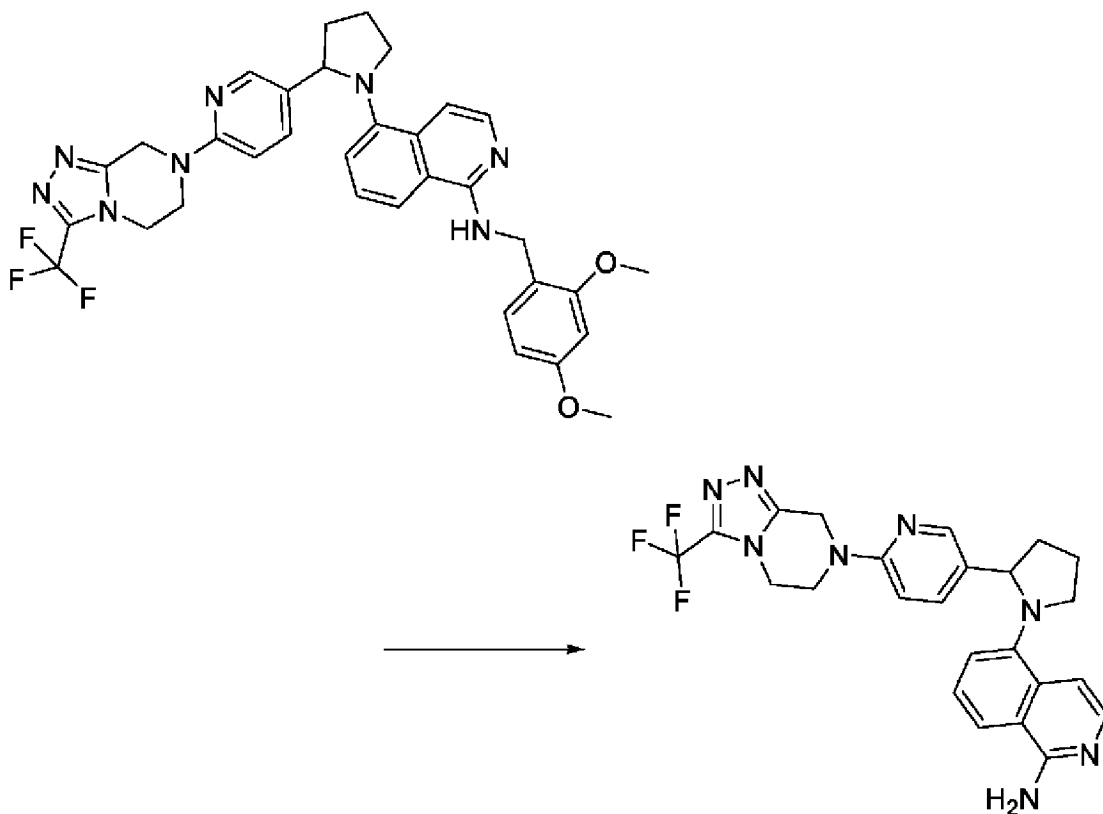
7-(5-(Пирролин-2-ил)пиридин-2-ил)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин (326 мг, 965 мкмоль), 5-бром-N-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1-амин (300 мг, 804 мкмоль), CsCO<sub>3</sub> (550 мг, 1,69 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (163 мг, 281 мкмоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (95,7 мг, 104 мкмоль) объединяли в колбе и колбу откачивали и продували с помощью N<sub>2</sub>(g). Добавляли безводный 1,4-диоксан (7,5 мл) и смесь откачивали и продували с

помощью  $N_2(g)$  Смесь нагревали при  $100^\circ C$  в течение 18 ч. Дополнительно добавляли (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (93,0 мг, 161 мкмоль) и  $Pd_2(dba)_3$  (73,6 мг, 80,4 мкмоль) и смесь откачивали и продували с помощью  $N_2(g)$  и нагревали при  $100^\circ C$  в течение 24 ч. После охлаждения смесь обрабатывали с помощью  $AcOH$  (1 мл) и обрабатывали ультразвуком. Добавляли  $MeOH$  (20 мл) и неочищенный продукт загружали в  $SCX$  и промывали с помощью  $MeOH$ . Продукт элюировали с помощью 0,7M  $NH_3$  в  $MeOH$ . Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-6% (0,7M  $NH_3$  в  $MeOH$ ) в  $DCM$ ) давала продукт (85 мг, 15% выход) в виде желтого твердого вещества.

$$[M+H]^+ = 631,6$$

$^1H$  ЯМР ( $DMSO$ , 500 МГц)  $\delta$  1,79-1,97 (2H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,33-2,41 (1H, m), 2,88-2,95 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,97-4,08 (3H, m), 4,18 (2H, t,  $J=5,4$  Гц), 4,54 (1H, dd,  $J=15,8, 5,6$  Гц), 4,61 (1H, dd,  $J=15,8, 5,6$  Гц), 4,68-4,74 (1H, m), 4,86 (2H, d,  $J=3,3$  Гц), 6,38 (1H, dd,  $J=8,4, 2,4$  Гц), 6,54 (1H, d,  $J=2,4$  Гц), 6,92 (1H, d,  $J=8,8$  Гц), 7,01 (1H, d,  $J=8,4$  Гц), 7,12 (1H, d,  $J=7,8$  Гц), 7,17-7,26 (2H, m), 7,51 (1H, t,  $J=5,9$  Гц), 7,62 (1H, dd,  $J=8,8, 2,4$  Гц), 7,74-7,83 (2H, m), 8,19 (1H, d,  $J=2,3$  Гц)

5-(2-(6-(3-(Трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)изохинолин-1-амин



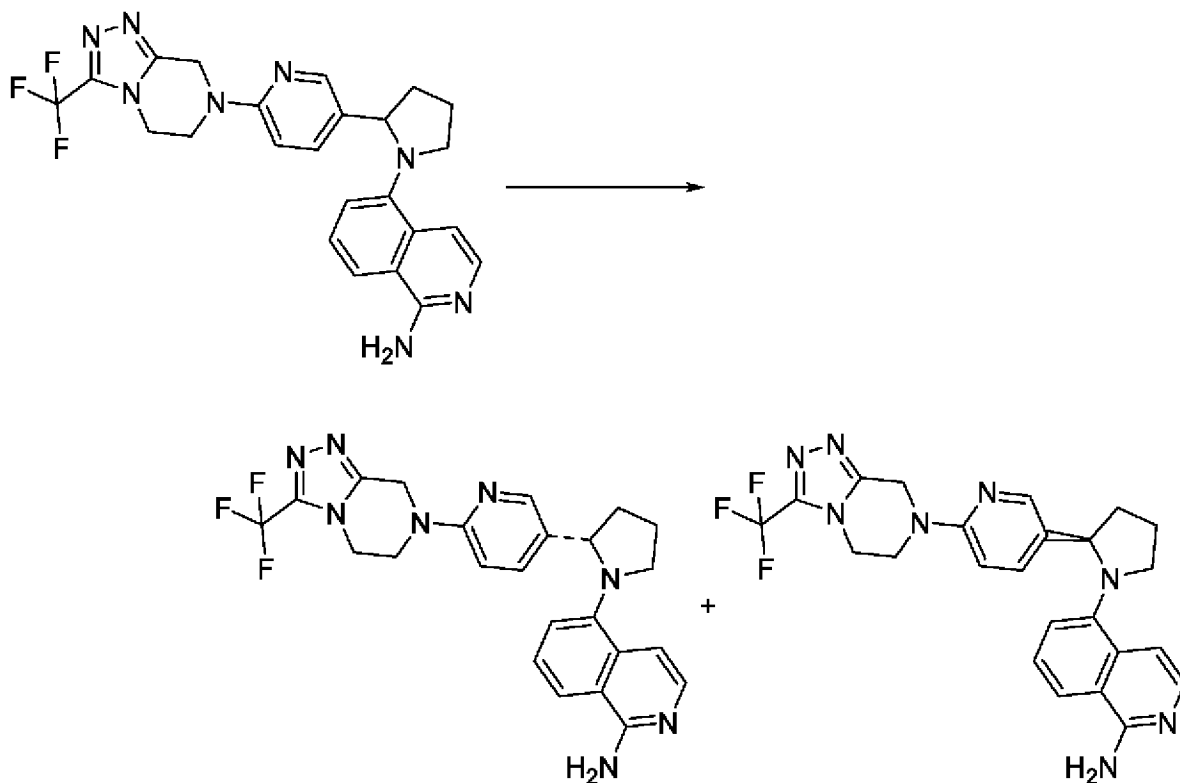
Удаление защитной группы из N-(2,4-диметоксибензил)-5-(2-(6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)изохинолин-1-амин (78 мг, 90 мас.%, 1 экв., 0,11 ммоль) проводили по общей методике 12. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-10% (0,7M  $NH_3$  в  $MeOH$ ) в  $DCM$ ) давала рацемический продукт (пример № 10002) (50,6 мг, 90% выход) в виде бледно-

желтого твердого вещества.

$$[M+H]^+=481,2$$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO, 500 МГц)  $\delta$  1,75-1,97 (2H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,32-2,41 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 3,91-4,08 (3H, m), 4,12-4,22 (2H, m), 4,70 (1H, t,  $J=7,9$  Гц), 4,80-4,91 (2H, m), 6,59 (2H, s), 6,92 (1H, d,  $J=8,8$  Гц), 7,09 (1H, d,  $J=7,6$  Гц), 7,15-7,26 (2H, m), 7,61 (1H, d,  $J=8,7$  Гц), 7,66 (1H, d,  $J=8,2$  Гц), 7,78 (1H, dd,  $J=6,0, 1,7$  Гц), 8,18 (1H, s)

(S\*)-5-(2-(6-(3-(Трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)изохинолин-1-амин и (R\*)-5-(2-(6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)изохинолин-1-амин



Энантиомеры разделяли с помощью хиральной HPLC на препаративной колонке Gilson UV с отбором по массе с UV детектированием при 222 нм, 25°C. Использовали колонку iC5 20×250 мм, 5 мкм, скорость потока 20 мл/мин при 25% воды (0,1% DEA), 75% MeCN и получали первый элюирующийся изомер (S\*)-5-(2-(6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)изохинолин-1-амин (пример № 10003, стереохимическая конфигурация не подтверждена) (18,4 мг, 33%).

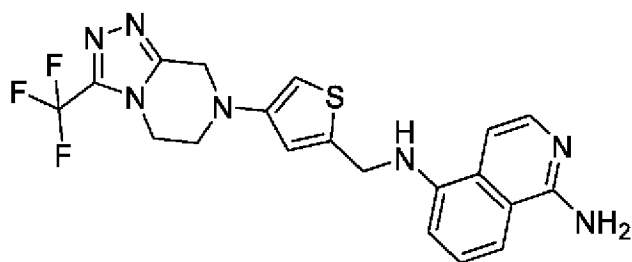
$$[M+H]^+=481,2$$

и второй элюирующийся изомер (R\*)-5-(2-(6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)изохинолин-1-амин (пример № 10004, стереохимическая конфигурация не подтверждена) (14,5 мг, 27%).

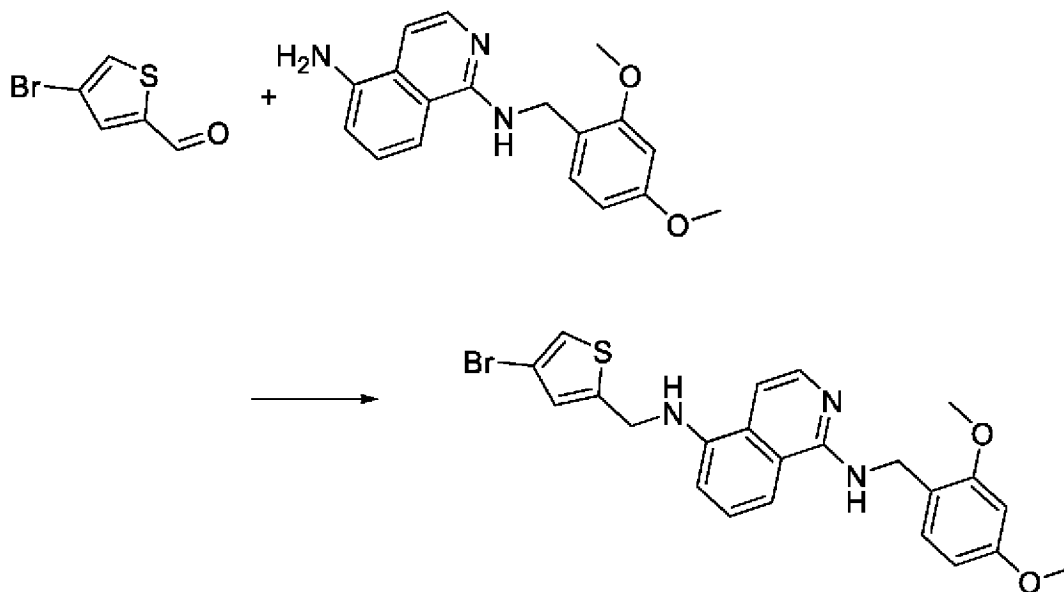
$$[M+H]^+=481,2$$

Пример № 8459

N5-((4-(3-(Трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)тиофен-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



N5-((4-Бромтиофен-2-ил)метил)-N1-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1,5-диамин



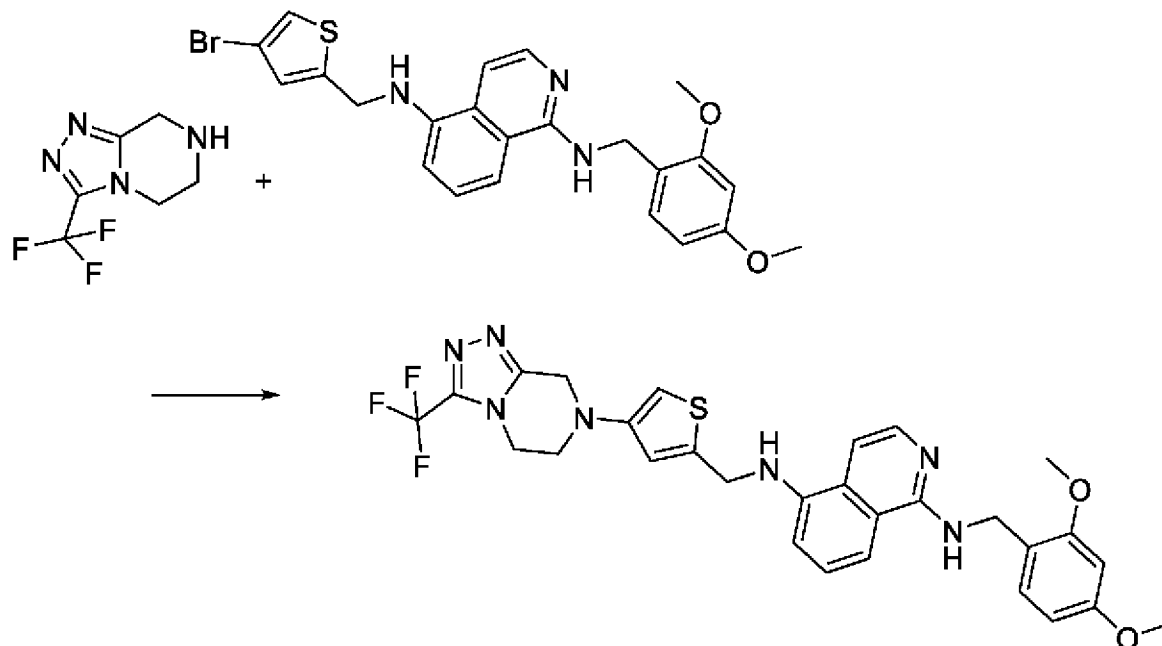
Смесь 4-бромтиофен-2-карбальдегида (0,19 г, 0,97 ммоль) и N1-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1,5-диамина (0,30 г, 0,97 ммоль) в дихлорэтано (15 мл) обрабатывали с помощью АсОН (0,12 г, 1,9 ммоль) и смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Смесь подвергали распределению между DCM (50 мл) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>(aq) (50 мл) и органический слой собирали. Водный слой дополнительно промывали с помощью DCM (50 мл) и объединенные органические вещества концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в MeOH (10 мл) и THF (5 мл) нагревали при 60°C, затем медленно порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (0,37 г, 9,7 ммоль). Через 15 мин добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub>(aq) (20 мл) и DCM (20 мл). Водный слой дополнительно промывали с помощью DCM (50 мл) и объединенные органические вещества промывали рассолом (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-70% EtOAc/изогексаны) давало продукт (0,40 г, 72% выход) в виде прозрачного коричневого масла.

[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 3,71 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,61 (4H, dd, J=19,1, 5,7 Гц), 6,39 (1H, dd, J=8,4, 2,4 Гц), 6,55(1H, d, J=2,4 Гц), 6,62-6,67 (1H, m), 6,84 (1H, t, J=6,0 Гц),

7,02 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,07-7,13 (2H, m), 7,22 (1H, t, J =8,0 Гц), 7,40-7,47 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,75 (1H, d, J=6,1 Гц)

N1-(2,4-Диметоксибензил)-N5-((4-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)тиофен-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



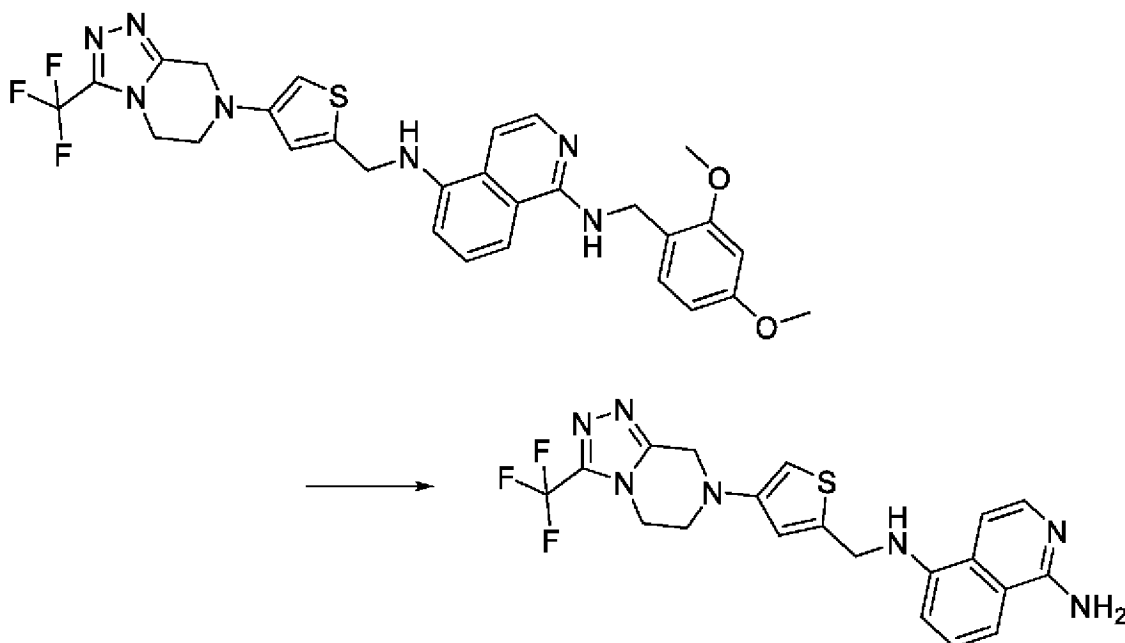
По общей методике 4 (с использованием Ruphos Pd G3 в качестве катализатора), N5-((4-бромтиофен-2-ил)метил)-N1-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1,5-диамин (400 мг, 826 мкмоля) вводили в реакцию с 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)тиофен-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамином (190 мг, 991 мкмоля) в присутствии CsCO<sub>3</sub> (807 мг, 2,48 ммоль) и RuPhos (38,5 мг, 82,6 мкмоля) в 1,4-диоксане (5 мл) при 80°C 18 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% (0,7 М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и получали продукт (300 мг, 48% выход) в виде прозрачного коричневого масла.

[M+H]<sup>+</sup>=596,0

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 1,01 (1H, dt, J=13,4, 6,6 Гц), 1,08-1,20 (2H, m), 3,51 (1H, t, J=5,5 Гц), 3,78 (3H, s), 3,83(3H, s), 4,14 (1H, t, J=5,5 Гц), 4,45 (1H, s), 4,53-4,63 (2H, m), 4,72 (2H, d, J=5,3 Гц), 4,83 (1H, t, J=5,5 Гц), 5,72 (1H, d, J=6,0 Гц), 6,19 (1H, d, J=1,8 Гц), 6,42 (1H, dt, J=8,2, 1,9 Гц), 6,48 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,60-6,79 (1H, m), 6,79-6,88(2H, m), 7,01-7,12 (1H, m), 7,17-7,28 (1H, m), 7,28 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,99 (1H, dd, J=6,1, 3,0 Гц)

N5-((4-(3-(Трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)тиофен-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин





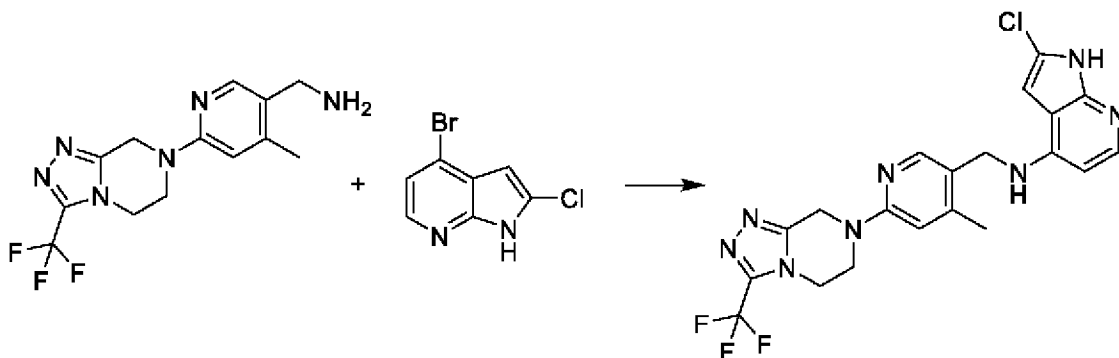
Удаление защитной группы из N1-(2,4-диметоксибензил)-N5-((4-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)тиофен-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамина (350 мг, 588 мкмоль) проводили по общей методике 12. Неочищенный продукт очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 20-100% в течение 12,5 мин в щелочной подвижной фазе) и получали продукт (160 мг, 61% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества

$$[M+H]^+ = 445,9$$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO, 500 МГц)  $\delta$  3,63 (2H, t,  $J=5,5$  Гц), 4,24 (2H, t,  $J=5,5$  Гц), 4,50-4,57 (4H, m), 6,44 (1H, d,  $J=1,8$  Гц), 6,50 (2H, s), 6,62 (1H, d,  $J=7,7$  Гц), 6,73 (1H, t,  $J=5,9$  Гц), 7,11-7,16 (2H, m), 7,16 (1H, t,  $J=8,0$  Гц), 7,35 (1H, d,  $J=8,3$  Гц), 7,74 (1H, d,  $J=6,0$  Гц)

Пример № 1313

2-Хлор-N-((4-метил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин



К смеси (4-метил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метанамина (85,7 мг, 242 мкмоль), 4-бром-2-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (71,0 мг, 230 мкмоль) и BrettPhos Pd G3 (10,4 мг, 11,5 мкмоль) в дегазированном 1,4-диоксане (1,2 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1M в

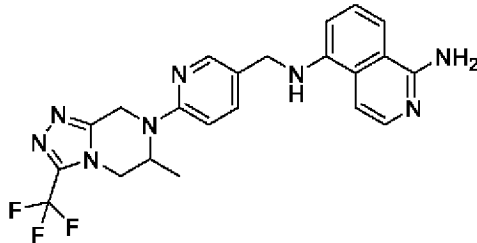
THF) (552 мкл, 552 мкмоля). Смесь продували с помощью  $N_2(g)$  и нагревали при  $70^\circ C$  в течение 1 ч. После охлаждения добавляли  $AcOH$  (0,4 мл) и  $MeOH$  (10 мл) для получения раствора. Раствор загружали в  $SCX$  и промывали с помощью  $MeOH$ . Продукт элюировали с помощью 0,7М  $NH_3$  в  $MeOH$  и элюент концентрировали. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-8% (0,7М  $NH_3$  в  $MeOH$ ) в  $DCM$ ) давала продукт (54 мг, 50%) в виде почти белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=463,3$$

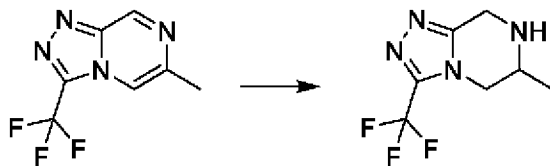
$^1H$  ЯМР ( $DMSO$ , 500 МГц)  $\delta$  2,31 (3H, s), 4,08 (2H, t,  $J=5,4$  Гц), 4,23 (2H, t,  $J=5,4$  Гц), 4,33 (2H, d,  $J=5,3$  Гц), 4,96 (2H, s), 6,18 (1H, d,  $J=5,7$  Гц), 6,58 (1H, s), 6,84 (1H, t,  $J=5,4$  Гц), 6,99 (1H, s), 7,76 (1H, d,  $J=5,6$  Гц), 8,04 (1H, s), 11,98 (1H, s)

Пример № 1311

N5-((6-(6-Метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



6-Метил-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин

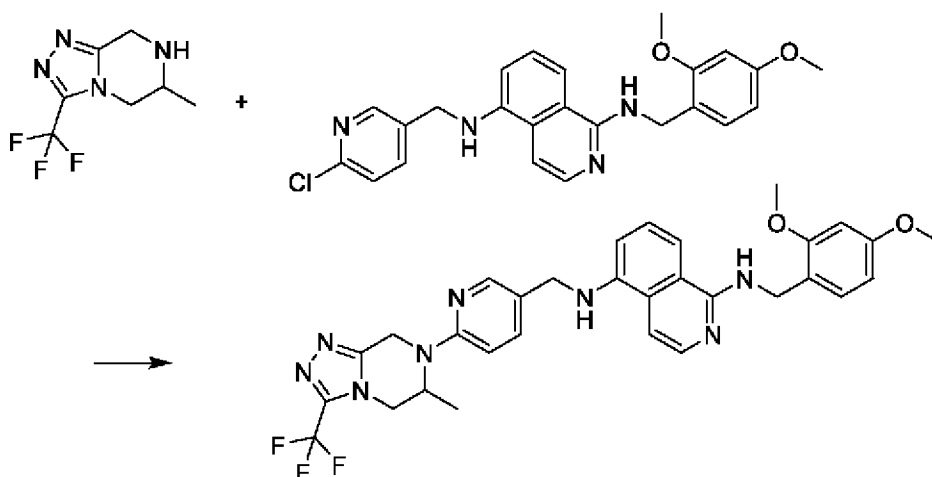


Раствор 6-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозина (223 мг, 1,10 ммоль) и  $Pd/C$  (117 мг, 110 мкмоль) в  $MeOH$  (8 мл) помещали в сосуд для гидрирования, продували с помощью  $N_2(g)$ , затем с помощью  $H_2(g)$ , затем перемешивали при КТ при давлении 2,5 бар  $H_2(g)$  в течение 6,5 ч. Смесь фильтровали, объединяли с предыдущей порцией и концентрировали в вакууме, и получали продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (77% суммарный выход).

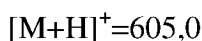
$$[M+H]^+=207,2$$

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 500 МГц)  $\delta$  1,37 (3H, d,  $J=6,4$  Гц), 3,29-3,39 (1H, m), 3,71 (1H, t,  $J=11,4$  Гц), 4,17 (1H, dd,  $J=12,3, 4,1$  Гц), 4,25 (1H, d,  $J=16,6$  Гц), 4,53 (1H, d,  $J=16,5$  Гц) [NH протон не наблюдали]

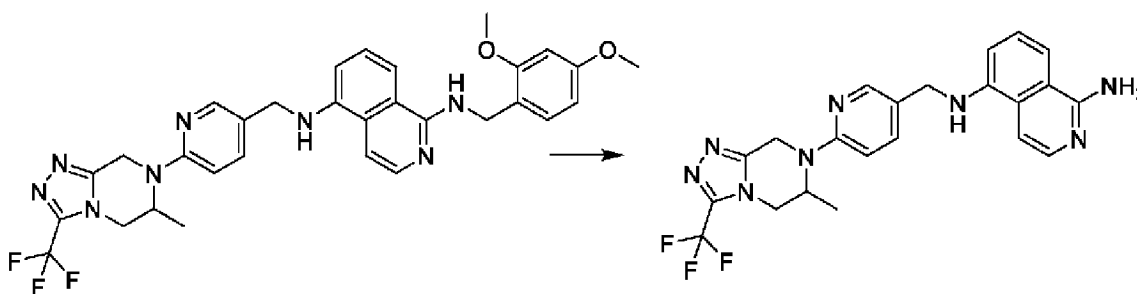
N1-(2,4-Диметоксибензил)-N5-((6-(6-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



По общей методике 4 (с использованием Ruphos Pd G3 в качестве катализатора), 6-метил-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин (97,0 мг, 470 мкмоль) вводили в реакцию с N5-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-N1-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1,5-диамином (200 мг, 428 мкмоль), в присутствии RuPhos (20,0 мг, 42,8 мкмоль) и CsCO<sub>3</sub> (418 мг, 1,28 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) при 80°C в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt, объединяли с предыдущей порцией и разбавляли с помощью EtOAc. Полученный раствор фильтровали через целит® и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 24 г картридж, элюировали с помощью 0-20% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM), и получали продукт в виде коричневого масла. Его растворяли в 10 мл MeOH, добавляли 0,15 мл AcOH и смесь пропускали через картридж SCX, промывали с помощью 10 мл MeOH, и элюировали с помощью 3M NH<sub>3</sub> в MeOH (50 мл). Аммиачную фракцию концентрировали в вакууме и получали продукт в виде коричневого твердого вещества (64% суммарный выход).



N5-((6-(6-Метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



Удаление защитной группы из N1-(2,4-диметоксибензил)-N5-((6-(6-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамина (249 мг, 412 мкмоль) проводили по общей методике 12. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли с помощью MeOH (5 мл) и пропускали через картридж SCX, дополнительно промывали с помощью MeOH (15 мл).

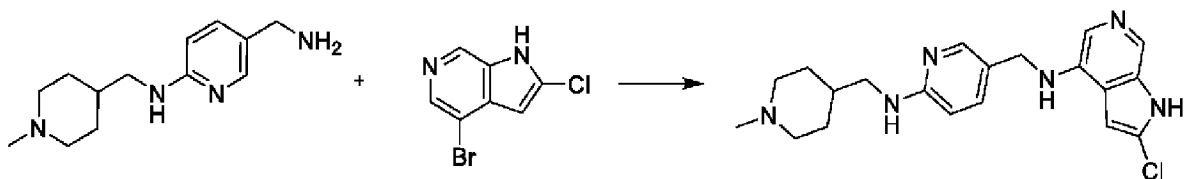
Продукт элюировали с помощью раствор 3М NH в MeOH (30 мл). Флэш-хроматография (диоксид кремния, 12 г картридж, элюировали с помощью 0-20% (0,7М NH в MeOH) в DCM) давало продукт (93 мг, 49% выход) в виде оранжевого твердого вещества.

$$[M+H]^+=455,4$$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO, 500 МГц)  $\delta$  1,05 (3H, d, J=6,8 Гц), 4,21 (1H, d, J=12,6 Гц), 4,29-4,34 (1H, m), 4,36 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,43 (1H, d, J=17,3 Гц), 5,20-5,27 (2H, m), 6,48 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,63 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,97(1H, d, J=8,7 Гц), 7,14 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,17 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,31 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,66 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,26 (1H, d, J=2,4 Гц).

Пример № 1251

2-Хлор-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-амин



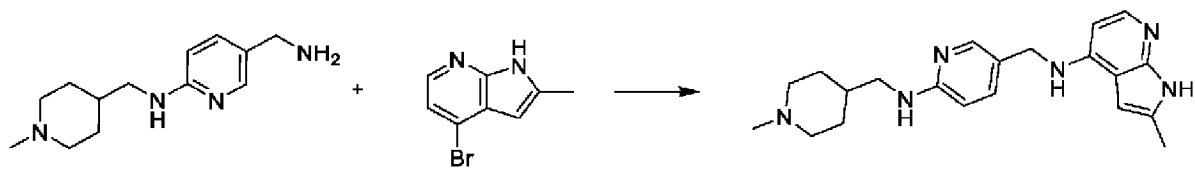
К смеси 5-(аминометил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиридин-2-амин (93,0 мг, 383 мкмоль) и 4-бром-2-хлор-1H-пирроло[2,3-с]пиридина (108 мг, 421 мкмоль) с THF (2 мл) добавляли BrettPhos-Pd-G3 (17,4 мг, 19,1 мкмоль). Смесь дегазировали с помощью  $\text{N}_2(\text{g})$ , затем по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1М в THF) (919 мкл, 919 мкмоль). Смесь нагревали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 3 дней. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток повторно суспендировали в 1,4-диоксане (2 мл), затем обрабатывали с помощью tBuBrettPhos Pd G3 (16,4 мг, 19,1 мкмоль). Смесь дегазировали с помощью  $\text{N}_2(\text{g})$ , затем бис(триметилсилил)амид лития (1М в THF) (919 мкл, 919 мкмоль) по каплям добавляли. Смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч в атмосфере  $\text{N}_2(\text{g})$ . Смесь охлаждали до rt и обрабатывали с помощью AcOH (0,2 мл). Ее загружали в смолу SCX и элюировали с помощью MeOH, затем с помощью 7 н.  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ . Неочищенный продукт очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 0,3% аммиака в смеси вода-MeCN, 10-100% MeCN градиентный режим в течение 18,5 мин) и получали продукт (14,5 мг, 9,7% выход) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

$$[M+H]^+=385,3$$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  1,25-1,39 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 1H), 1,79-1,86 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,85-2,96 (m, 2H), 3,18 (d, J=6,9 Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,54 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,29(s, 1H), 7,51 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,95-8,00 (m, 2H).

Пример № 1202

2-Метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин



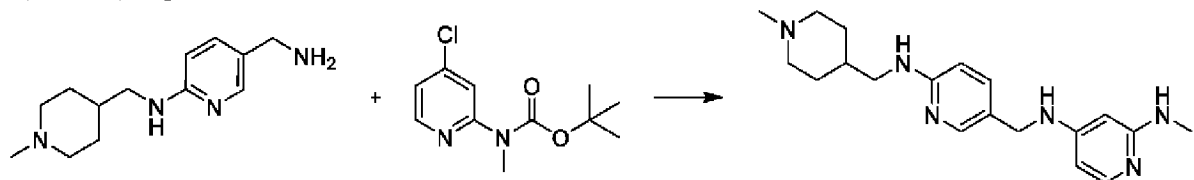
К смеси 5-(аминометил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиридин-2-амина (128 мг, 547 мкмоль), 4-хлор-2-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (76,0 мг, 456 мкмоль) и BrettPhos Pd G3 (20,7 мг, 22,8 мкмоль) в атмосфере N<sub>2</sub>(g) добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития (1M в THF) (1,09 мл, 1,09 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 6 ч, затем выдерживали при КТ в течение 12 ч. Добавляли AcOH (0,2 мл) и MeOH (1 мл) и через 5 мин смесь разбавляли с помощью MeOH (15 мл). Неочищенный раствор загружали в SCX и промывали с помощью MeOH. Продукт элюировали с помощью 0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH и элюент концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 15-45% в течение 12,5 мин в щелочной подвижной фазе) и получали продукт (105 мг, 61%) в виде белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=365,3$$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO) 1,13 (2H, qd, J=12,0, 3,9 Гц), 1,38-1,50 (1H, m), 1,64 (2H, d, J=10,8Гц), 1,76 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,67-2,75 (2H, m), 3,07 (2H, t, J=6,3Гц), 4,21 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,07 (1H, d, J=5,5 Гц), 6,20 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,38-6,45 (2H, m), 6,68 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,33 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,65 (1H, d, J=5,4 Гц), 7,94 (1H, d, J=2,4Гц), 10,91 (1H, s)

Пример № 1219

N2-Метил-N4-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиридин-2,4-диамин



К смеси 5-(аминометил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиридин-2-амина (86,9 мг, 371 мкмоль), трет-бутил-(4-хлорпиридин-2-ил)(метил)карбамата (75,0 мг, 309 мкмоль) и BrettPhosPd G3 (14,0 мг, 0,05 экв., 15,5 мкмоль) в THF (0,4 мл) добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития (1M в THF) (742 мкл, 742 мкмоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Добавляли AcOH (0,2 мл) и MeOH (1 мл) для получения раствора. Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем разбавляли с помощью MeOH (15 мл). Неочищенный раствор загружали в SCX и промывали с помощью MeOH. Продукт элюировали с помощью 0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH и элюент концентрировали. Остаток растворяли в смеси DCM (3 мл) и TFA (1 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Неочищенный продукт загружали в SCX с MeOH и промывали с помощью MeOH. Продукт элюировали с помощью 0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH и элюент концентрировали. Флэш-

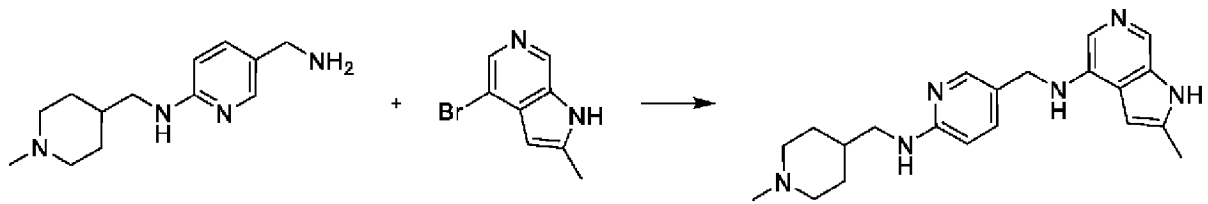
хроматография (диоксид кремния, 0-45% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давала продукт (33 мг, 30%) в виде почти белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=341,3$$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,09-1,19 (2H, m), 1,39-1,50 (1H, m), 1,64 (2H, d, J=10,9 Гц), 1,76 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,65 (3H, d, J=4,9 Гц), 2,72 (2H, d, J=11,4 Гц), 3,08 (2H, t, J= 6,3 Гц), 3,99 (2H, d, J=5,7 Гц), 5,50 (1H, d, J=2,0 Гц), 5,78 (1H, q, J=4,9 Гц), 5,85 (1H, dd, J=5,8, 2,0 Гц), 6,36 (1H, t, J=5,7 Гц), 6,40-6,47 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,49 (1H, d, J= 5,8 Гц), 7,90 (1H, d, J=2,4 Гц)

Пример № 1232

2-Метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-амин



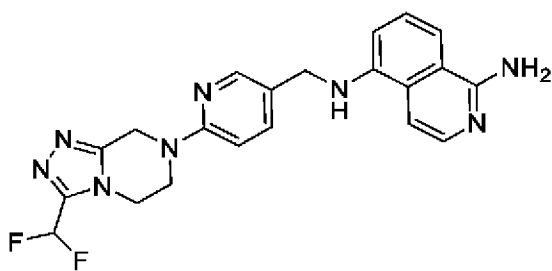
К смеси 5-(аминометил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиридин-2-амин (73,3 мг, 313 мкмоль), 4-бром-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридина (55,0 мг, 261 мкмоль) и BrettPhos Pd G3 (11,8 мг, 13,0 мкмоль) в атмосфере N<sub>2</sub>(g) добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития (1М в THF) (625 мкл, 625 мкмоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 1,5 ч. Добавляли AcOH (0,2 мл) и MeOH (1 мл) и через 5 мин смесь разбавляли с помощью MeOH (15 мл). Неочищенный раствор загружали в SCX и промывали с помощью MeOH. Продукт элюировали с помощью 0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH и элюент концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью автоматической препаративной HPLC (с отбором по массе, 5-35% в течение 17,5 мин в щелочной подвижной фазе) и получали продукт (27,5 мг, 29%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$$[M+H]^+=365,3$$

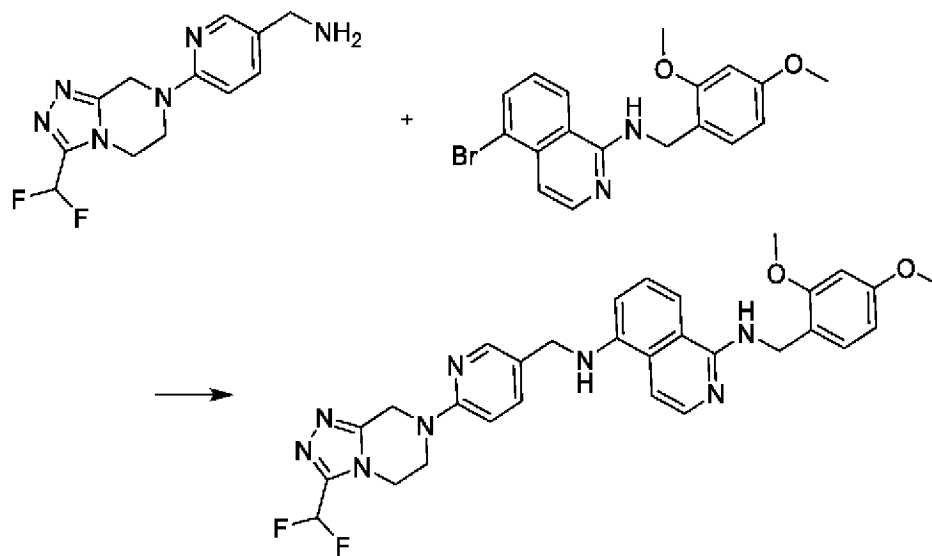
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,13 (2H, qd, J=3,8, 12,0 Гц), 1,38-1,50 (1H, m), 1,64 (2H, d, J=11,1 Гц), 1,76 (2H, td, J=2,5, 11,7 Гц), 2,11 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,71 (2H, d, J=11,6 Гц), 3,06 (2H, t, J=6,2 Гц), 4,20 (2H, d, J= 6,0 Гц), 5,90 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,32 (1H, s), 6,36-6,43 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J=2,4, 8,6 Гц), 7,94 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=2,3 Гц), 10,95 (1H, s)

Пример № 1274

N5-((6-(3-(Дифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



N5-((6-(3-(Дифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)-N1-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1,5-диамин

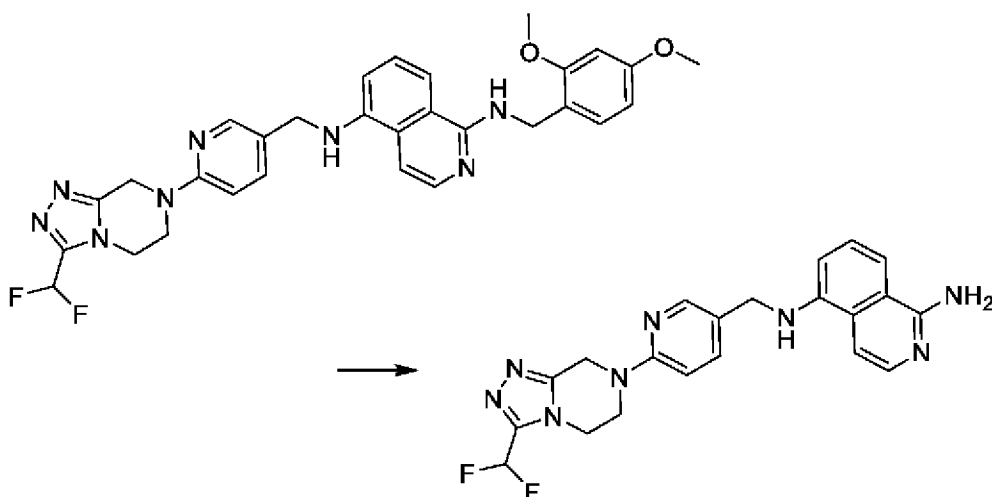


По общей методике 4, (6-(3-(дифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метанамин (945 мг, 3,37 ммоль) вводили в реакцию с 5-бром-N-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1-амином (1,20 г, 3,21 ммоль) в присутствии CsCO<sub>3</sub> (2,09 г, 6,42 ммоль) с использованием BrettPhos Pd G4 (148 мг, 161 мкмоль) в 1,4-диоксане (13 мл). Смесь разбавляли с помощью EtOAc и концентрировали на диоксиде кремния. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-6% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давало продукт (1,56 г, 68%) в виде бледно-желтого вспененного вещества.

[M+H]<sup>+</sup>=573,4

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 3,70 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,05 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,19 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,36 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,58 (2H, d, J=5,7 Гц), 4,90 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J=8,4, 2,4 Гц), 6,54 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,57 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,65 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,01 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,04 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,14 (1H, d, J=6,2 Гц), 7,18(1H, t, J=8,0 Гц), 7,23-7,47 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,74 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,23 (1H, d, J=2,3 Гц)

N5-((6-(3-(Дифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



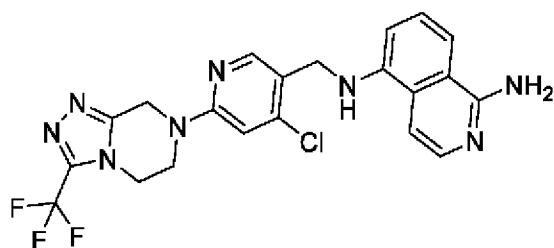
Удаление защитной группы из N5-((6-(3-(дифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)метил)-N1-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1,5-диамина (1,56 г, 2,48 ммоль) проводили по общей методике 12. Смесь разбавляли с помощью MeCN (100 мл) и загружали в SCX затем промывали с помощью MeOH. Продукт элюировали с помощью 0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH и элюент концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-13% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давало продукт, который диспергировали в минимальном количестве MeCN в течение 1 ч, затем фильтровали. Полученное твердое вещество сушили вымораживанием из смеси 9:1 MeCN/H<sub>2</sub>O (10 мл) и получали продукт (903 мг, 85%) в виде белого твердого вещества.

$$[M+H]^+=423,3$$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 4,05 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,19 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,34 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,90 (2H, s), 6,48 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,61 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,04 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,13 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,16 (1H, d, J=6,2 Гц), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,35 (1H, t, J=51,9 Гц), 7,64 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,22 (1H, d, J=2,3 Гц)

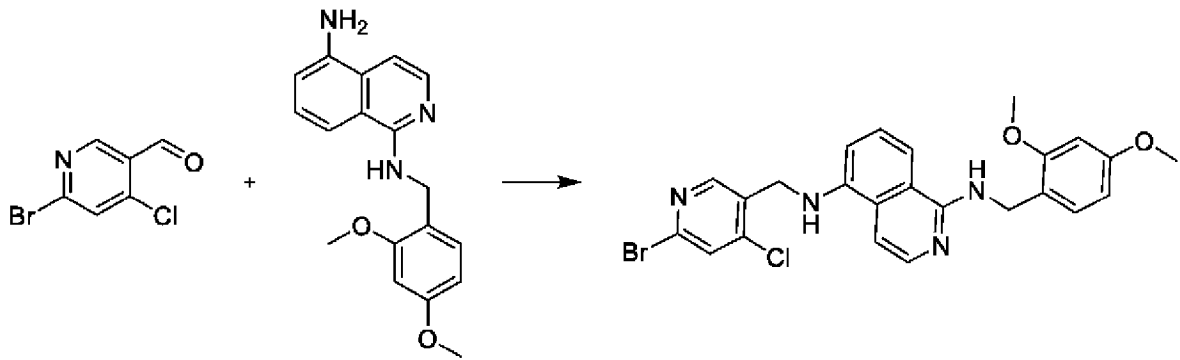
Пример № 1299

N5-((4-Хлор-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин

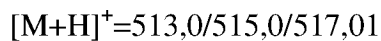


N5-((6-Бром-4-хлорпирозин-3-ил)метил)-N1-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1,5-диамин



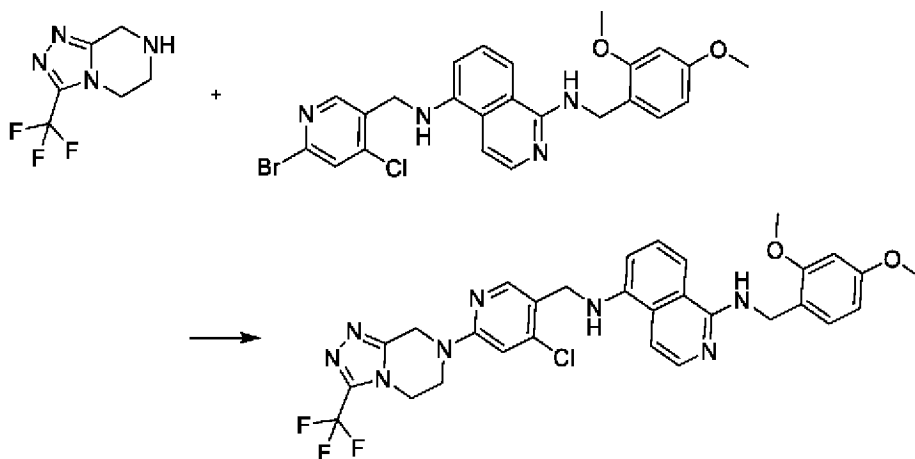


Смесь 6-бром-4-хлорникотинового альдегида (123 мг, 558 мкмоль) и N1-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1,5-диамина (115 мг, 372 мкмоль) в дихлорэтане (5 мл) обрабатывали с помощью AcOH (44,6 мг, 743 мкмоль) и смесь перемешивали при 65°C в течение 20 ч, затем при КТ в течение 6 дней. Смесь подвергали распределению между DCM (10 мл) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>(aq) (10 мл) и органический слой собирали. Водный слой дополнительно промывали с помощью DCM (5 мл) и объединенные органические вещества концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси EtOH (1,2 мл) и THF (2,0 мл), затем обрабатывали с помощью NaBH<sub>4</sub> (141 мг, 3,72 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2,5 ч. Растворители удаляли в вакууме и остаток подвергали распределению между DCM (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой собирали с помощью картриджа для разделения фаз и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Органические фазы объединяли. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-60% EtOAc/изогексаны) давало продукт (140 мг, 69%) в виде белого вспененного вещества.



<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 3,71 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,51 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,59 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,39 (1H, dd, J=8,4, 2,4 Гц), 6,48 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,55 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,71 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,02 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,15 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,21 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,45 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,52 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,77 (1H, d, J= 6,0 Гц), 7,95 (1H, s), 8,26 (1H, s)

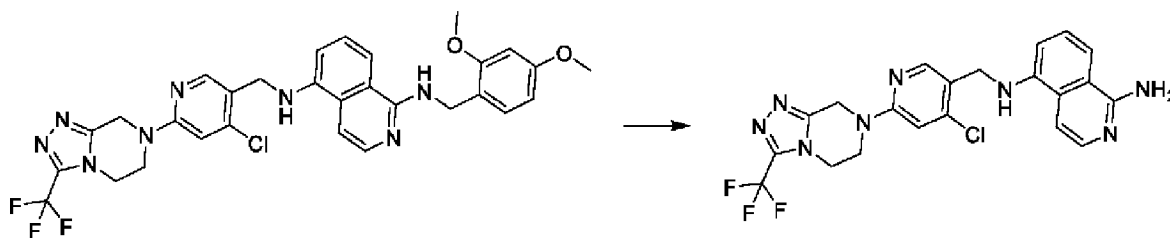
N5-((4-Хлор-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)-N1-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1,5-диамин



По общей методике 4 (с использованием Ruphos Pd G3 в качестве катализатора) 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин (10,9 мг, 56,8 мкмоль) вводили в реакцию с N5-((6-бром-4-хлорпиридин-3-ил)метил)-N1-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1,5-диамином (24,3 мг, 47,3 мкмоль) в присутствии RuPhos (2,21 мг, 4,73 мкмоль) и CsCO<sub>3</sub> (46,2 мг, 142 мкмоль) в THF (0,75 мл) при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения смесь подвергали распределению между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл) и объединенные органические вещества промывали рассолом (10 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-3% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) и давала продукт (6,8 мг, 21%) в виде оранжевого твердого вещества.

$$[M+H]^+=625,5/627,4$$

N5-((4-Хлор-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



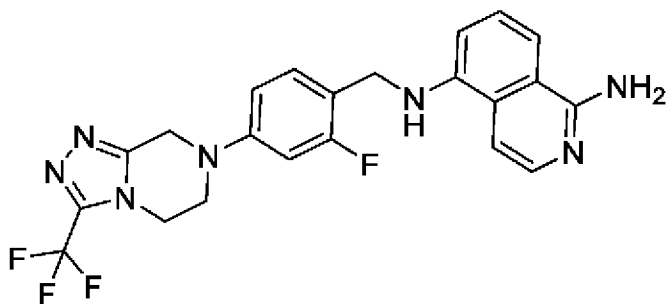
Удаление защитной группы из N5-((4-хлор-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)-N1-(2,4-диметоксибензил)изохинолин-1,5-диамина (6,2 мг, 8,9 мкмоль) проводили по общей методике 12. Неочищенный продукт загружали в SCX с MeCN и промывали с помощью MeOH. Продукт элюировали с помощью 0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH и элюент концентрировали. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-6% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давала продукт (3,5 мг, 78%) в виде светло-желтого твердого вещества.

$$[M+H]^+=475,4/477,4$$

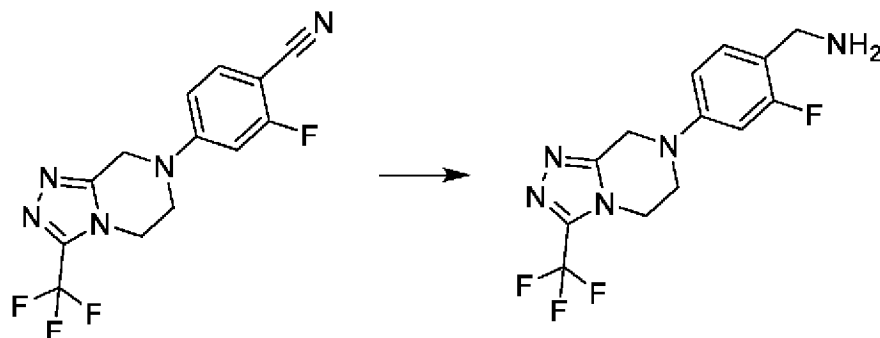
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 4,10 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,23 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,42 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,99 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,59 (1H, t, J=5,6 Гц), 6,76 (2H, br s), 7,16-7,24 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,39 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,2 Гц), 8,10 (1H, s)

Пример № 2256

N5-(2-Фтор-4-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)бензил)изохинолин-1,5-диамин



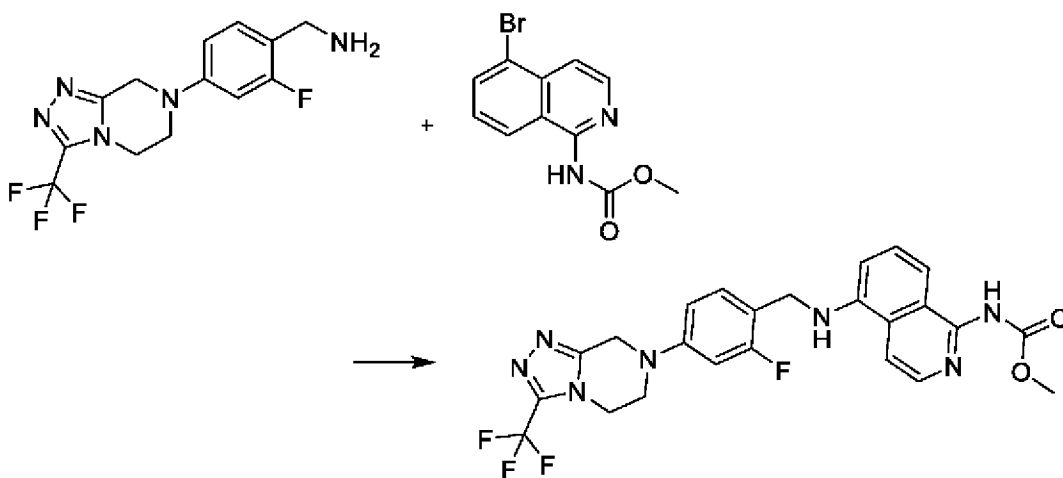
(2-Фтор-4-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)фенил)метанамин



Восстановление 2-фтор-4-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)бензонитрила (278 мг, 893 мкмоль) проводили по общей методике 3а. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 12 г картридж, элюирование с помощью 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM давала продукт (249 мг, 84%) в виде белого твердого вещества [M+H]<sup>+</sup>=316,7

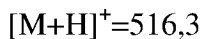
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 3,64 (2H, s), 3,80 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,25 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,68 (2H, s), 6,88-6,96 (2H, m), 7,33 (1H, t, J=8,7 Гц)

Метил-(5-((2-фтор-4-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат

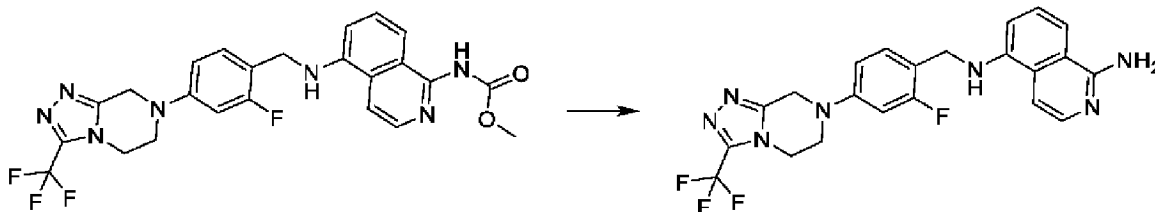


По общей методике 4, (2-фтор-4-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)фенил)метанамин (136 мг, 430 мкмоль) вводили в реакцию с метил-(5-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (110 мг, 391 мкмоль) и NaOtBu (2М

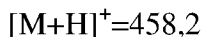
в THF) (391 мкл, 783 мкмоль) в 1,4-диоксане (2 мл) при 75°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt и объединяли с предыдущей порцией. Полученную смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через целит® и дополнительно промывали с помощью EtOAc. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 12 г картридж, элюировали с помощью 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давало продукт (32% суммарный выход) в виде желтого масла.



N5-(2-Фтор-4-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)бензил)изохинолин-1,5-диамин



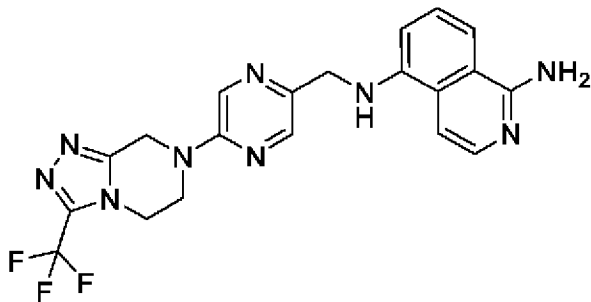
Раствор метил-(5-((2-фтор-4-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)бензил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (104,0 мг, 147,3 мкмоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали с помощью NaOH(aq) (2М) (280 мкл, 560 мкмоль) и смесь перемешивали при 65°C в течение 17 ч. Смесь охлаждали до rt, разбавляли с помощью EtOAc и промывали рассолом. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-20% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM), затем лиофилизация давала продукт (57 мг, 81%) в виде бежевого твердого вещества.



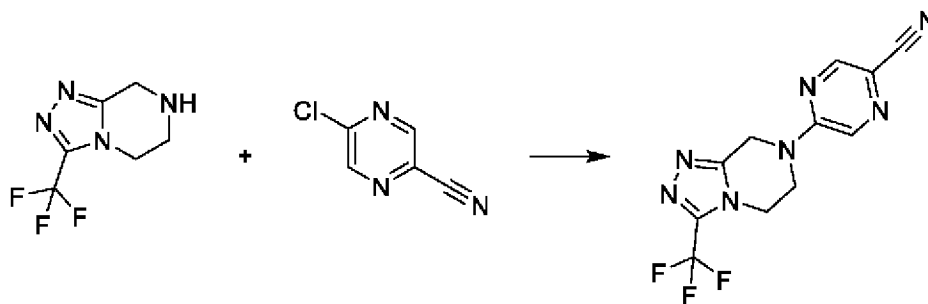
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 3,78 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,24 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,39 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,67 (2H, s), 6,45-6,51 (3H, m), 6,59 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,86 (1H, dd, J=8,7, 2,5 Гц), 7,00 (1H, dd, J=13,5, 2,5 Гц), 7,14(1H, t, J=8,0 Гц), 7,18 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,22 (1H, t, J=8,8 Гц), 7,31 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,74 (1H, d, J=6,1 Гц)

Пример № 9002

N5-((5-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пирозин-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



5-(3-(Трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пирозин-2-карбонитрил

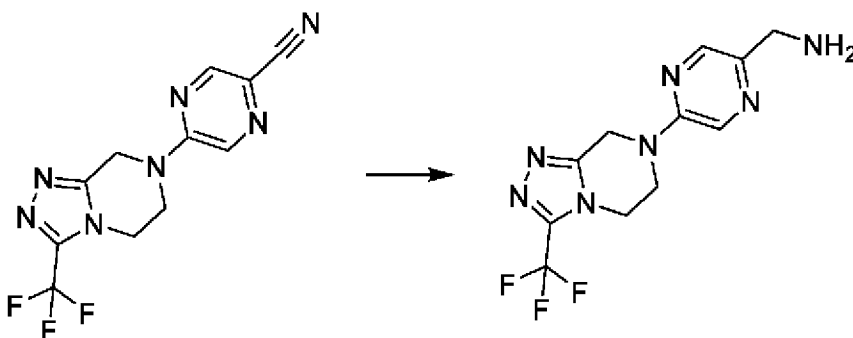


Раствор 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин (361 мг, 1,88 ммоль) и 5-хлорпиразин-2-карбонитрила (250 мг, 1,79 ммоль) в безводном MeCN (3 мл) обрабатывали с помощью DIPEA (640 мкл, 3,67 ммоль) и смесь нагревали при 140°C в микроволновом реакторе в течение 6 ч. Растворители удаляли в вакууме. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-2,5% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давала продукт (464 мг, 87%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

[M-H]<sup>-</sup>=294,2

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 4,30 (4H, s), 5,22 (2H, s), 8,65 (1H, d, J=1,4 Гц), 8,69 (1H, d, J=1,4 Гц)

(5-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиразин-2-ил)метанамин

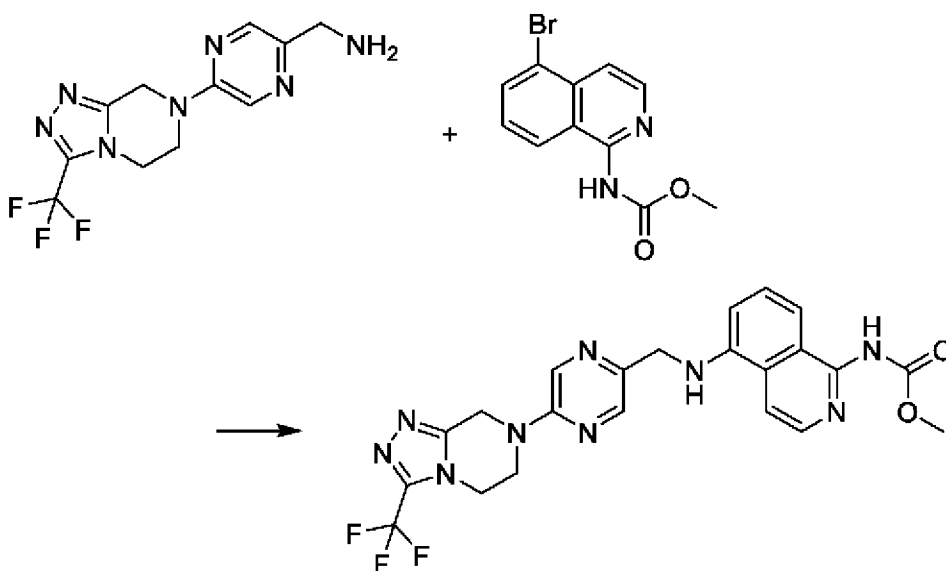


5-(3-(Трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиразин-2-карбонитрил (211 мг, 716 мкмоль) восстанавливали по общей методике 3а в течение 4 ч с использованием картриджа с Ni Ренея. Растворители удаляли в вакууме и получали продукт (203 мг, 90%) в виде коричневого стеклообразного вещества.

[M-NH]<sup>+</sup>=283,3

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 2,31 (2H, brs), 3,73 (2H, s), 4,14 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,28 (2H, t, J=5,4 Гц), 5,03(2H, s), 8,20 (1H, d, J=1,5 Гц), 8,47 (1H, d, J=1,5 Гц)

Метил-(5-(((5-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиразин-2-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат

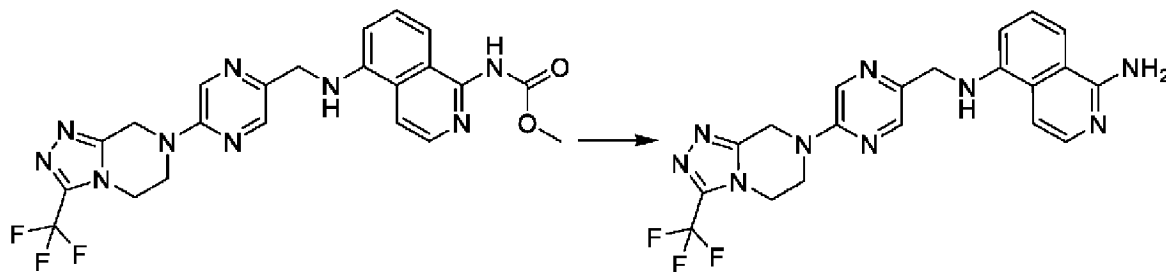


По общей методике 4, (5-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиразин-2-ил)метанамин (100 мг, 334 мкмоль) вводили в реакцию с метил-(5-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (93,9 мг, 334 мкмоль) и NaOtBu (64 мг, 668 мкмоль) в безводном THF (2,2 мл) при 65°C в течение 22 ч. После охлаждения смесь подвергали распределению между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл) и объединенные органические вещества промывали рассолом (10 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-9% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давала продукт (90,5 мг, 43%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$$[M+H]^+=500,4$$

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 3,65 (3H, s), 4,13 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,26 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,51 (2H, d, J=5,9 Гц), 5,02 (2H, s), 6,67 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,10 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,24 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,31 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,95 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,20-8,24 (2H, m), 8,51 (1H, d, J=1,5 Гц), 9,85 (1H, s)

N5-((5-(3-(Трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиразин-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



Удаление защитной группы из метил-(5-(((5-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиразин-2-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (88,0 мг, 138 мкмоль) проводили по общей методике 14а. Смесь подвергали распределению между EtOAc (15 мл) и насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (aq) (15 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (7 мл) и объединенные органические

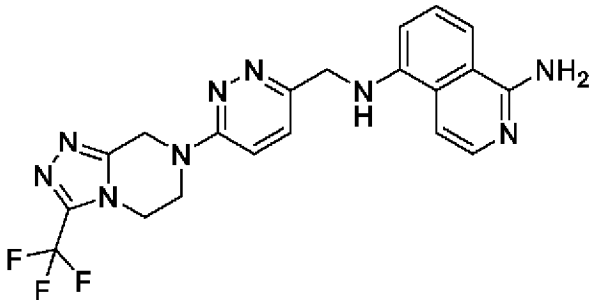
вещества промывали рассолом (10 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-10% (0,7M  $\text{NH}_3$  в MeOH) в DCM) давала продукт (24 мг, 39%) в виде бледно-желтого твердого вещества

$$[\text{M}+\text{H}]^+=442,2$$

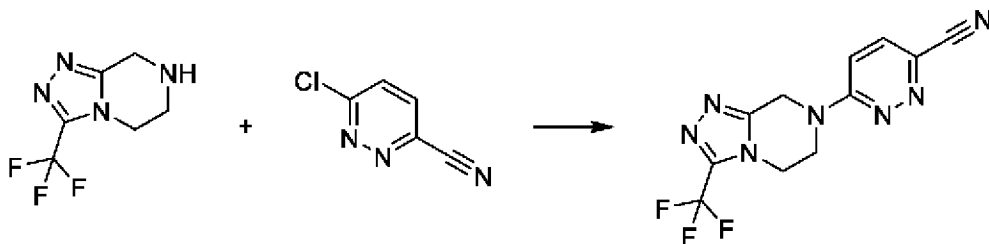
$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO, 500 МГц)  $\delta$  4,13 (2H, t,  $J=5,4$  Гц), 4,26 (2H, t,  $J=5,4$  Гц), 4,46 (2H, d,  $J=5,7$  Гц), 5,02 (2H, s), 6,50 (2H, s), 6,55 (1H, d,  $J=7,7$  Гц), 6,69 (1H, t,  $J=6,0$  Гц), 7,10-7,19 (2H, m), 7,32 (1H, d,  $J=8,3$  Гц), 7,74 (1H, d,  $J=6,1$  Гц), 8,17 (1H, d,  $J=1,4$  Гц), 8,51 (1H, d,  $J=1,5$  Гц)

Пример № 9004

N5-((6-(3-(Трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридазин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



6-(3-(Трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридазин-3-карбонитрил

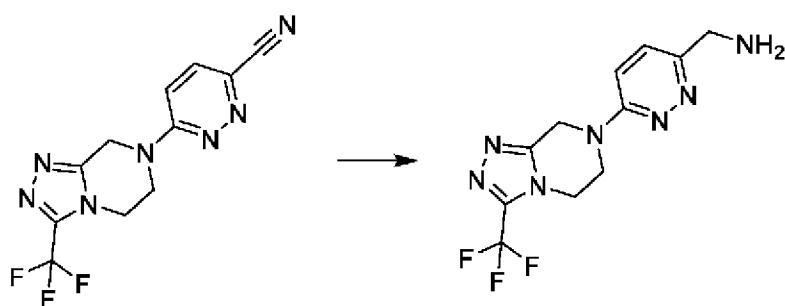


Раствор 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазина (361 мг, 1,88 ммоль) и 6-хлорпиридазин-3-карбонитрила (250 мг, 1,79 ммоль) в безводном MeCN (3 мл) обрабатывали с помощью DIPEA (475 мг, 3,67 ммоль) и смесь нагревали при  $140^\circ\text{C}$  в микроволновом реакторе в течение 3 ч. Растворители удаляли в вакууме. Остаток растирали с минимальным количеством MeCN и фильтровали и получали продукт (406 мг, 76%) в виде светло-бежевого твердого вещества.

$$[\text{M}+\text{H}]^+=296,3$$

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO, 500 МГц)  $\delta$  4,27-4,37 (4H, m), 5,23 (2H, s), 7,62 (1H, d,  $J=9,7$  Гц), 8,04 (1H, d,  $J=9,6$  Гц)

(6-(3-(Трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридазин-3-ил)метанамин

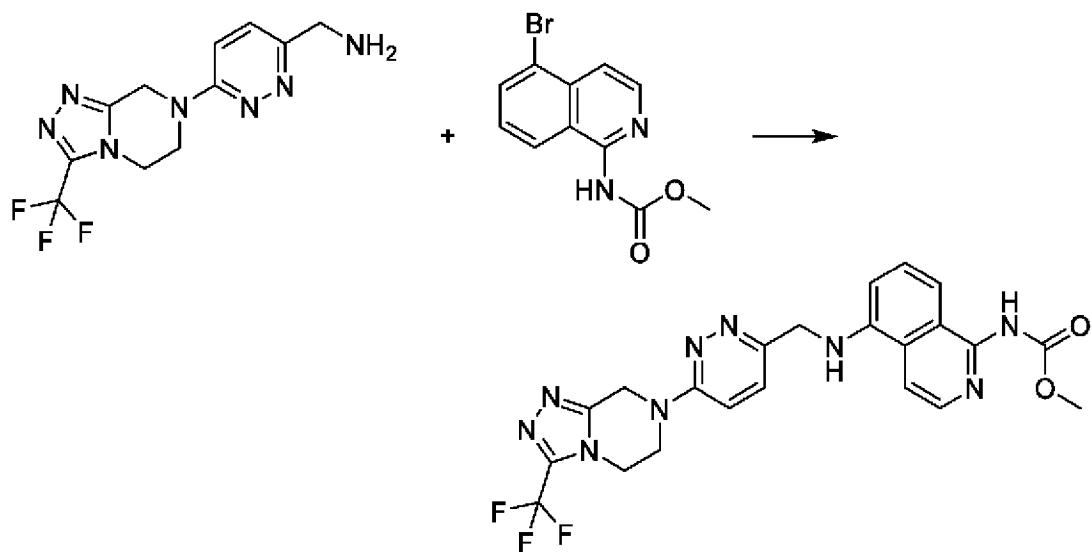


6-(3-(Трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридазин-3-карбонитрил (197 мг, 667 мкмоль) восстанавливали по общей методике 3а в течение 24 ч с использованием картриджа с Ni Ренея. Растворители удаляли в вакууме. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-18% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давало продукт (147 мг, 52%) в виде белого твердого вещества.

$[M+H]^+ = 300,3$

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 2,30 (2H, brs), 3,84 (2H, s), 4,16 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,28 (2H, t, J=5,4 Гц), 5,07(2H, s), 7,53 (1H, d, J=9,4 Гц), 7,58 (1H, d, J=9,4 Гц)

Метил-(5-(((6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридазин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамат



По общей методике 4, (6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридазин-3-ил)метанамин (100 мг, 334 мкмоль) вводили в реакцию с метил-(5-бромизохинолин-1-ил)карбаматом (93,9 мг, 334 мкмоль) и NaOtBu (64 мг, 668 мкмоль) в безводном THF (2,2 мл) при 65°C в течение 22 ч. Смесь подвергали распределению между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл) и объединенные органические вещества промывали рассолом (10 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-10% (0,7М NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давала продукт (63 мг, 33%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

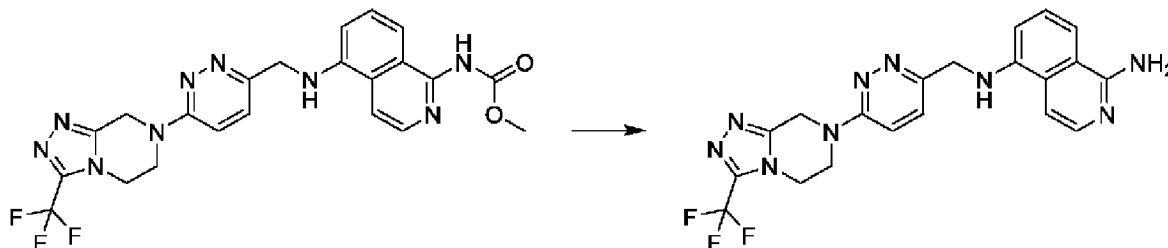
$[M+H]^+ = 500,4$

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 3,65 (3H, s), 4,16 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,28 (2H, t, J=5,4 Гц),



4,63 (2H, d, J=5,9 Гц), 5,07 (2H, s), 6,66 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,20 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,25 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,30 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,44 -7,52 (2H, m), 7,94 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,23 (1H, d, J=6,0 Гц), 9,86 (1H, s)

N5-((6-(3-(Трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридазин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин



Удаление защитной группы из метил-(5-(((6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)пиридазин-3-ил)метил)амино)изохинолин-1-ил)карбамата (60,0 мг, 106 мкмоль) проводили по общей методике 14а. Смесь подвергали распределению между EtOAc (15 мл) и насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (aq) (15 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×7 мл) и объединенные органические вещества промывали рассолом (10 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Флэш-хроматография (диоксид кремния, 0-9% (0,7M NH<sub>3</sub> в MeOH) в DCM) давала продукт (27 мг 55%) в виде бледно-желтого твердого вещества

$$[M+H]^+=442,2$$

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ 4,16 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,28 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,58 (2H, d, J=5,9 Гц), 5,07 (2H, s), 6,51 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,82 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,09-7,18 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,42 -7,51 (2H, m), 7,75 (1H, d, J=6,1 Гц)

## ПРИМЕРЫ

Таблица 11: Названия соединений

Пример №	Название
1001	6-N-({6-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]пиридин-3-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин
1002	5-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]фенил}метил)изохинолин-1,5-диамин
1003	7-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]фенил}метил)изохинолин-1,7-диамин
1004	3-хлор-N-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)бензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амин
1005	6-N-({6-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин
1006	6-N-[(6-{5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси}пиридин-3-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин

1007	6-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]фенил}метил)изохинолин-1,6-диамин
1008	N-({6-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}метил)изохинолин-6-амин
1009	5-N-({6-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}метил)изохинолин-1,5-диамин
1010	6-N-({6-[(1-этилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин
1011	6-[(4-{{(1-метилпиперидин-4-ил)окси}метил}фенил)метокси]изохинолин-1-амин
1012	6-N-({6-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин
1013	6-N-({2-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиримидин-5-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин
1014	6-N-{{6-(пиридин-4-илметокси)пиридин-3-ил}метил}изохинолин-1,6-диамин
1015	4-{{(5-{{(1-аминоизохинолин-6-ил)амино}метил}пиридин-2-ил)окси}метил}-1-метилпиперидин-2-он
1016	6-N-{{6-(пиперидин-4-илметокси)пиридин-3-ил}метил}изохинолин-1,6-диамин
1017	1-(4-{{(5-{{(1-аминоизохинолин-6-ил)амино}метил}пиридин-2-ил)окси}метил}пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол
1018	6-(2-{6-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}этил)изохинолин-1-амин
1019	5-(2-{6-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}этил)изохинолин-1-амин
1020	3-хлор-N-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амин
1021	7-N-({6-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}метил)хиназолин-4,7-диамин
1022	N8-[[6-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-3-пиридил]метил]хиназолин-4,8-диамин
1023	6-N-({6-[(7R*)-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-a]пиридин-7-илметокси]пиридин-3-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин

1024	6-N-({6-[(7S*)-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси]пиридин-3-ил} метил)изохинолин-1,6-диамин
1025	6-N-({6-[3-(1-метилимидазол-2-ил)пропокси]пиридин-3-ил} метил)изохинолин-1,6-диамин
1026	{6-[(6-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-3-ил} метил)амино]изохинолин-4-ил} метанол
1027	6-N-({2-метокси-6-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-3-ил} метил)изохинолин-1,6-диамин
1028	6-N-[(6-[[2-(трифторметил)-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]метокси} пиридин-3-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
1029	5-N-({6-[(7R*)-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси]пиридин-3-ил} метил)изохинолин-1,5-диамин
1030	5-N-({6-[(7S*)-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси]пиридин-3-ил} метил)изохинолин-1,5-диамин
1031	6-N-({6-[3-(имидазол-1-ил)пропокси]пиридин-3-ил} метил)изохинолин-1,6-диамин
1032	6-N-({6-[2-(1-метилпиперидин-4-ил)этокси]пиридин-3-ил} метил)изохинолин-1,6-диамин
1033	N6-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
1034	5-N-{{2-фтор-4-(морфолин-4-илметил)фенил}метил}изохинолин-1,5-диамин
1035	N5-((2-(3-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)пропокси)пиримидин-5-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1036	N5-(2-фтор-4-((6-изопропил-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)метил)бензил)изохинолин-1,5-диамин
1037	6-N-{{2-фтор-4-((6-изопропил-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил} метил)фенил}метил}изохинолин-1,6-диамин
1038	4-хлор-6-N-[(2-{{3-(1-метилимидазол-2-ил)пропил}амино} пиримидин-5-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
1039	3-[(5-{{(1-аминоизохинолин-5-ил)амино}метил} пиримидин-2-ил)амино]-1-(пирролидин-1-ил)пропан-1-он
1040	3-[(5-{{(1-амино-4-хлоризохинолин-6-ил)амино}метил} пиримидин-2-ил)амино]-1-(пирролидин-1-ил)пропан-1-он

1041	4-хлор-6-N-[(6-{5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси} пиридин-3-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
1042	5-N-[(2-{5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси} пиримидин-5-ил)метил]изохинолин-1,5-диамин
1043	4-хлор-6-N-{[2-({5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметил} амино)пиримидин-5-ил]метил} изохинолин-1,6-диамин
1044	4-хлор-6-N-{[6-({5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметил} амино)пиридин-3-ил]метил} изохинолин-1,6-диамин
1049	5-N-[(6-{5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илокси} пиридин-3-ил)метил]изохинолин-1,5-диамин
1050	4-хлор-6-N-[(6-{5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илокси} пиридин-3-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
1052	4-хлор-6-N-[(2-{5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси} пиримидин-5-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
1096	N4-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиридин-2,4-диамин
1102	8-метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-6-амин
1103	8-метокси-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-6-амин
1116	5-(((1-(3-хлорфенил)-1Н-пирозол-4-ил)амино)метил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиридин-2-амин
1118	4-хлор-6-N-{[6-({3-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[с]пирозол-6-ил} амино)пиридин-3-ил]метил} изохинолин-1,6-диамин
1119	N5-((6-((3-метил-1,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пирозол-6-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1128	5-N-[(6-{5Н,6Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиперазин-7-ил} пиридин-3-ил)метил]изохинолин-1,5-диамин
1129	4-хлор-6-N-[(6-{5Н,6Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиразин-7-ил} пиридин-3-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
1130	(R)-2-(1-(5-(((1-аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)пропан-2-ол
1131	(S)-2-(1-(5-(((1-аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)пропан-2-ол

1133	(7-(5-(((1-аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-5-ил)метанол
1135	2-(7-(5-(((1-аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-5-ил)пропан-2-ол
1137	(7-(5-(((1-аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)метанол
1140	(7-(5-(((1-аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)метанол
1150	N5-((6-(8-метил-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1156	N5-((6-(6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1157	4-хлор-N6-((6-(6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
1163	2-(7-(5-(((1-аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)пропан-2-ол
1167	2-(7-(5-(((1-аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пропан-2-ол
1175	6-N-[(6-{{(1R,5S,6S)-3-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил}метокси} пиридин-3-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
1176	2-[(3S)-1-(5-{{(1-амино-4-хлоризохинолин-6-ил)амино}метил} пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]пропан-2-ол
1177	6-метокси-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)хинолин-3-амин
1178	5-(((8-метоксинафталин-2-ил)амино)метил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиридин-2-амин
1180	5-(((6-метоксинафталин-2-ил)амино)метил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиридин-2-амин
1181	N5-((6-((2-(1-(дифторметил)-1H-имидазол-2-ил)этил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1182	4-хлор-N6-((6-((2-(1-(дифторметил)-1H-имидазол-2-ил)этил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
1183	N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)хинолин-3-амин

1184	N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)хинолин-7-амин
1185	4-хлор-N6-((6-(((1-(дифторметил)-1H-имидазол-2-ил)(метил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
1186	N3,N3-диметил-N6-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиридазин-3,6-диамин
1187	N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амин
1188	4-хлор-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-6-амин
1189	N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиридо[2,3-b]пиразин-7-амин
1190	N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-8-амин
1191	4-фтор-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-амин
1192	1-метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин
1193	4-хлор-N6-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
1194	4-фтор-N5-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1195	4-фтор-N6-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
1196	N6-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-2,7-нафтиридин-1,6-диамин
1197	N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1198	N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-4-(пиперидин-1-ил)изохинолин-6-амин
1199	7-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)пирроло[1,2-a]пиразин-1(2H)-он
1200	4-метокси-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)бензо[d]тиазол-2-амин

1201	6-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-3(2H)-он
1202	2-метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1203	6-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-8-карбоновая кислота
1204	3-хлор-5-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)-1H-индол-7-карбоновая кислота
1205	5-метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1206	5-фтор-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1207	8-фтор-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-6-амин
1208	8-хлор-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-6-амин
1209	5-хлор-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-6-амин
1210	N-метил-6-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-8-карбоксамид
1211	(6-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)изохинолин-8-ил)метанол
1212	5-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил
1213	N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-амин
1214	8-фтор-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-5-амин
1215	6-метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-индол-4-амин
1216	1,2-диметил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1217	7-метокси-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)хинолин-4-амин

1218	N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-амин
1219	N2-метил-N4-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиридин-2,4-диамин
1220	3-хлор-N-метил-5-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)-1H-индол-7-карбоксамид
1221	4-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил
1222	N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-амин
1223	N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-амин
1224	5-фтор-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-6-амин
1225	1-метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1226	3-метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1227	N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин
1228	2-метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-индол-4-амин
1229	N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-амин
1230	N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-индол-4-амин
1231	2-изопропил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1232	2-метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-амин
1233	6-метокси-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1234	3-метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амин



1235	2-метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амин
1236	4-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-он
1237	N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-6-(трифторметил)-1H-индол-4-амин
1238	1-метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-6-(трифторметил)-1H-индол-4-амин
1239	2-этил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1240	7-метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-индол-4-амин
1241	6-хлор-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-индол-4-амин
1242	7-метокси-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-индол-4-амин
1243	2-хлор-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1244	7-метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-амин
1245	8-фтор-N6-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
1246	6-метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1247	метил-4-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат
1248	метил-4-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксилат
1249	2-метил-N-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1250	N5-((6-(3-метокси-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1251	2-хлор-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-амин

1252	4-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид
1253	4-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоновая кислота
1254	6-метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-4-амин
1255	2-хлор-5-метил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-амин
1256	4-(метил(6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)амино)-1Н-индол-6-карбонитрил
1257	2,2-диметил-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-амин
1258	N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-5-((пиридин-4-иламино)метил)пиридин-2-амин
1259	4-(метил(6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)амино)-1Н-индол-6-карбонитрил
1260	4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-6-амин
1261	4-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-6-карбонитрил
1262	2-хлор-N-((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)-6-(трифторметил)-1Н-индол-4-амин
1263	4-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-6-карбоновая кислота
1264	4-(((6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)метил)амино)-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-6-карбоксамид
1265	N5-((6-(3-(2,2-дифторэтил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1266	4-хлор-N6-((6-(3-(2,2-дифторэтил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
1267	5-(5-(((1-амино-4-хлоризохинолин-6-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5- <i>a</i> ]пиразин-3-ол
1268	(5-(5-(((1-аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5- <i>a</i> ]пиразин-4-ил)метанол

1269	(5-(5-(((1-аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)метанол
1270	1-(5-(((1-амино-4-хлоризохинолин-6-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-6',7'-дигидроспиро[азетидин-3,5'-пирроло[1,2-а]имидазол]-7'-ол
1271	N5-((6-(5,6,8,9-тетрагидро-7Н-имидазо[1,2-d][1,4]дiazепин-7-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1272	4-хлор-N6-((6-(5,6,8,9-тетрагидро-7Н-имидазо[1,2-d][1,4]дiazепин-7-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
1273	(5-(5-(((1-амино-4-хлоризохинолин-6-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)метанол
1274	N5-((6-(3-(дифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1275	N5-((6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1276	N5-((6-(5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1277	2-хлор-N-((6-(3-(дифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1278	N-((6-(3-(дифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1279	N5-((6-(3-метил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1280	2-хлор-N-((6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1281	N4-((6-(3-(дифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-метилпиридин-2,4-диамин
1282	N5-((4-метил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1283	N-((6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-6-амин
1284	N5-((2-метил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин

1285	N5-((6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1286	N5-((6-(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1287	N5-((6-(5-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1288	N-((6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-амин
1289	3-хлор-N-((6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-амин
1290	2-изопропокси-N-((6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)пиридин-4-амин
1291	2-(1-(5-(((1-аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пропан-2-ол
1292	2-хлор-4-(метил(6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)амино)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбонитрил
1293	2-хлор-6-метил-N-((6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-амин
1294	(R*)-N5-((6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1295	(S*)-N5-((6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1296	(R*)-N5-((6-(5-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1297	(S*)-N5-((6-(5-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1298	N5-((2-(трифторметил)-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1299	N5-((4-хлор-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин

1300	N5-(4-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)бензил)изохинолин-1,5-диамин
1301	N5-((4-(трифторметил)-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1302	N5-((5-метил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1303	N5-((4-метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1304	(R*)-N5-((4-метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1305	(S*)-N5-((4-метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1306	N5-((5-(трифторметил)-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1307	N5-((4-циклопропил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1308	N5-((4-изопропил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1309	N5-((4-этил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1310	N5-((6-(3-метил-5,6,8,9-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]дiazепин-7-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1311	N5-((6-(6-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1312	5-(5-(((1-аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ол
1313	2-хлор-N-((4-метил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин

1314	2-хлор-N-((4-метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1315	(R*)-2-хлор-N-((4-метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1316	(S*)-2-хлор-N-((4-метил-6-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
1317	N5-((6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)-2,7-нафтиридин-1,5-диамин
1318	N1-((6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)-2,6-нафтиридин-1,5-диамин
1319	N5-((6-(8-(метоксиметил)-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1320	(R*)-N5-((6-(8-этил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1321	(S*)-N5-((6-(8-этил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1322	N-((4-метил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-амин
1323	N4-((4-метил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-3-ил)метил)пиридин-2,4-диамин
1324	6-(метил(6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)амино)изохинолин-1-карбонитрил
1325	5-хлор-N-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)нафталин-2-амин
1326	1-метил-N-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-6-амин
1327	N-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-1,6-нафтиридин-2-амин
1328	метил-6-(метил(6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)амино)изохинолин-4-карбоксилат

1329	6-(метил(6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)амино)изохинолин-4-карбоновая кислота
1330	6-(метил(6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)амино)изохинолин-4-карбоксамид
1331	N5-((6-(8-этил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1332	N5-метил-N5-((6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1333	N6-((4-метил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
1334	4-хлор-N6-((4-метил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
1335	(5-(((1-аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)-2-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метанол
1336	N5-((2-этил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1337	N-(1-аминоизохинолин-5-ил)-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-сульфонамид
1338	4-(метил(6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)амино)-1Н-индол-6-карбонитрил
1339	N-((4-метил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-амин
1341	2-метил-N-((4-метил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-амин
1342	(R)-N5-((4-метил-6-(6-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1343	(S*)-N5-((6-(8-(метоксиметил)-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин

1344	(R*)-N5-((6-(8-(метоксиметил)-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1345	(R*)-N5-((3-метил-5-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
1346	(S*)-N5-((3-метил-5-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
2177	6-N-({4-[2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил]фенил}метил)изохинолин-1,6-диамин
2178	5-N-({4-[2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил]фенил}метил)изохинолин-1,5-диамин
2179	2-(4-{{(1-аминоизохинолин-6-ил)амино}метил}фенил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанон
2180	6-N-({4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]фенил}метил)изохинолин-1,6-диамин
2181	6-N-({2-фтор-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]фенил}метил)изохинолин-1,6-диамин
2182	5-N-({2-фтор-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]фенил}метил)изохинолин-1,5-диамин
2183	5-N-({2-фтор-4-[2-(морфолин-4-ил)этил]фенил}метил)изохинолин-1,5-диамин
2184	4-хлор-6-N-({2-фтор-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]фенил}метил)изохинолин-1,6-диамин
2185	6-N-[(4-{{(1-метилпиперидин-4-ил)окси}метил}фенил)метил]изохинолин-1,6-диамин
2186	5-N-[(4-{{(1-метилпиперидин-4-ил)окси}метил}фенил)метил]изохинолин-1,5-диамин
2187	6-N-[(4-{{(1-метилпиперидин-4-ил)окси}метил}фенил)метил]хинолин-2,6-диамин
2188	7-N-[(4-{{(1-метилпиперидин-4-ил)окси}метил}фенил)метил]изохинолин-3,7-диамин



2189	6-N-[(4-{{(1-метилпиперидин-4-ил)окси}метил}фенил)метил]изохинолин-3,6-диамин
2190	6-N-метил-6-N-[(4-{{(1-метилпиперидин-4-ил)окси}метил}фенил)метил]изохинолин-1,6-диамин
2191	6-N-[(2-фтор-4-{{(1-метилпиперидин-4-ил)окси}метил}фенил)метил]изохинолин-1,6-диамин
2192	6-N-[(2-хлор-4-{{(1-метилпиперидин-4-ил)окси}метил}фенил)метил]изохинолин-1,6-диамин
2193	N-[(4-{{(1-метилпиперидин-4-ил)окси}метил}фенил)метил]изохинолин-6-амин
2194	6-N-[(4-{{(3,3-дифтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси}метил}фенил)метил]изохинолин-1,6-диамин
2195	6-N-[(4-{{(1-циклопропилпиперидин-4-ил)окси}метил}фенил)метил]изохинолин-1,6-диамин
2196	6-N-[[4-{{(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)окси}метил}фенил)метил]изохинолин-1,6-диамин
2197	5-N-[(2-фтор-4-{{(1-метилпиперидин-4-ил)окси}метил}фенил)метил]изохинолин-1,5-диамин
2198	N6-(2-фтор-4-(((4R*,5R*)-2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,6-диамин
2199	N6-(2-фтор-4-(((4R*,5S*)-2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,6-диамин
2200	1-(4-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)амино)метил)-3-фторбензил)окси)пиперидин-1-ил)этан-1-он
2201	5-N-[(4-{{(1-этилпиперидин-4-ил)окси}метил}-2-фторфенил)метил]изохинолин-1,5-диамин
2202	6-N-[(4-{{(1-этилпиперидин-4-ил)окси}метил}-2-фторфенил)метил]изохинолин-1,6-диамин
2203	5-N-[(2-хлор-4-{{(1-метилпиперидин-4-ил)окси}метил}фенил)метил]-5-N-метилизохинолин-1,5-диамин
2204	N-метил-N-[(4-{{(1-метилпиперидин-4-ил)окси}метил}фенил)метил]изохинолин-6-амин
2205	6-N-({2-фтор-4-{{(5-метил-2-окса-5-азаспиро[3.5]нонан-8-ил)окси}метил}фенил)метил)изохинолин-1,6-диамин

2206	5-N-[[2-фтор-4-[(2-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)оксиметил]фенил]метил]изохинолин-1,5-диамин
2207	N5-(2-фтор-4-(((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метокси)метил)бензил)изохинолин-1,5-диамин
2208	5-N-[[2-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этоксиметил]фенил]метил]изохинолин-1,5-диамин
2209	5-[[4-[(1-амино-5-изохинолил)амино]метил]-3-фторфенил]метокси]-1-метилпиперидин-2-он
2210	N-(1-аминоизохинолин-6-ил)-4-{{(1-метилпиперидин-4-ил)окси]метил}бензолсульфонамид
2211	N-(4-(((1-аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)-3-фторбензил)-2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)ацетамид
2212	5-N-[(2-фтор-4-{2-[(1S,4S)-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]этил}фенил)метил]изохинолин-1,5-диамин
2213	5-N-[(2-фтор-4-{2-[(1R,4R)-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]этил}фенил)метил]изохинолин-1,5-диамин
2214	4-хлор-6-N-[(2-фтор-4-{2-[(1R,4R)-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]этил}фенил)метил]изохинолин-1,6-диамин
2215	4-хлор-6-N-({2-фтор-4-[2-(морфолин-4-ил)этил]фенил}метил)изохинолин-1,6-диамин
2216	6-N-[(2-фтор-4-{{(1-изопропилпиперидин-4-ил)окси]метил}фенил)метил]изохинолин-1,6-диамин
2252	6-N-({2-фтор-4-[(2-метил-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-7-ил)окси]метил]фенил}метил)изохинолин-1,6-диамин
2253	1-(4-(((1-аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)фенил)-6',7'-дигидроспиро[азетидин-3,5'-пирроло[1,2-а]имидазол]-7'-ол
2254	N5-(2-фтор-4-(((1R,5S)-9-метил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-1,5-диамин
2255	N-(4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)бензил)изохинолин-7-амин
2256	N5-(2-фтор-4-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)бензил)изохинолин-1,5-диамин
2257	N5-(2-метил-4-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)бензил)изохинолин-1,5-диамин

3253	6-N-({1-[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]пиразол-4-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин
3254	6-N-({1-[2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил]пиразол-4-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин
3255	N5-((1-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
4259	N6-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
4260	5-N-[[2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-4-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин
4261	6-N-({2-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-4-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин
4262	N-({2-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-4-ил}метил)изохинолин-6-амин
4263	7-N-({2-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-4-ил}метил)хиназолин-4,7-диамин
4264	3-хлор-N-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амин
4265	6-N-({2-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]-6-(трифторметил)пиридин-4-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин
4266	6-N-[(2-{{2-(трифторметил)-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил}метокси}пиридин-4-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
4267	6-N-({2-[(7S*)-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-a]пиридин-7-илметокси]пиридин-4-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин
4268	4-хлор-6-N-({2-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-4-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин
4269	N6-((2-((3-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
4270	6-N-[[2-[(3-метил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метокси]-4-пиридил]метил]изохинолин-1,6-диамин
4271	6-N-({2-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-4-ил}метил)-2,7-нафтиридин-1,6-диамин
4272	4-N-[[2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-4-пиридил]метил]-1,7-нафтиридин-4,8-диамин

4273	N8-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)-1,7-нафтиридин-4,8-диамин
4274	1-(5-{{(4-{{(1-аминоизохинолин-5-ил)амино}метил} пиридин-2-ил)окси}метил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этанон
4275	1-(5-{{(4-{{(1-аминоизохинолин-6-ил)амино}метил} пиридин-2-ил)окси}метил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этанон
4276	5-N-{{2-{{(2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил} метокси)пиридин-4-ил}метил}изохинолин-1,5-диамин
4277	6-N-{{2-{{(2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил} метокси)пиридин-4-ил}метил}изохинолин-1,6-диамин
4278	5-N-[[2-{{(3-метил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метокси}]-4-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин
4279	(5S)-5-{{(4-{{(1-аминоизохинолин-5-ил)амино}метил} пиридин-2-ил)окси}метил}-3-метил-1,3-оксазолидин-2-он
4280	(5R)-5-{{(4-{{(1-аминоизохинолин-5-ил)амино}метил} пиридин-2-ил)окси}метил}-3-метил-1,3-оксазолидин-2-он
4281	5-N-[[2-{{(1-метил-4-пиперидил)метокси}]-6-(трифторметил)-4-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин
4282	5-N-{{2-{{2-{{(1-метилимидазол-2-ил)этокси} пиридин-4-ил} метил}изохинолин-1,5-диамин
4283	6-N-{{2-{{2-{{(1-метилимидазол-2-ил)этокси} пиридин-4-ил} метил}изохинолин-1,6-диамин
4284	6-N-{{2-{{(1-метилпиперидин-4-ил)метил}амино} пиридин-4-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
4285	4-хлор-6-N-{{2-{{(1-метилпиперидин-4-ил)метил}амино} пиридин-4-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
4286	N5-((2-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
4287	6-N-{{3-{{(пирролидин-1-ил)метил}фенил}метил}изохинолин-1,6-диамин
4288	6-N-{{3-{{2-{{(4-метилпиперазин-1-ил)этил}фенил} метил}изохинолин-1,6-диамин
4289	4-(((1-аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

4293	3-N-({2-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-4-ил}метил)-1,7-нафтиридин-3,8-диамин
4294	5-N-[(2-{{(1R,4R)-5-изопропил-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-ил}метил}пиридин-4-ил)метил]изохинолин-1,5-диамин
4295	5-N-[(2-{{(1R,4R)-5-изопропил-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-ил}метил}пиридин-4-ил)метил]изохинолин-1,5-диамин
4296	4-хлор-6-N-[(2-{{(1-изопропилпиперидин-4-ил)окси}метил}пиридин-4-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
4297	N5-((2-((3-изопропил-3-азабцикло[3.2.1]октан-8-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
4298	N5-[[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)-4-пиридил]метил]изохинолин-1,5-диамин
4299	5-N-({2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-4-ил}метил)изохинолин-1,5-диамин
4300	4-хлор-6-N-[(2-{{5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси}пиридин-4-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
4301	4-{{(4-{{(1-аминоизохинолин-5-ил)амино}метил}пиридин-2-ил)окси}метил}-1-метилпиридин-2-он
4302	3-[(4-{{(1-аминоизохинолин-5-ил)амино}метил}пиридин-2-ил)амино]-1-(пирролидин-1-ил)пропан-1-он
4303	4-хлор-6-N-{{2-{{5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметил}амино}пиридин-4-ил}метил}изохинолин-1,6-диамин
4306	5-N-[(2-{{5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илокси}пиридин-4-ил)метил]изохинолин-1,5-диамин
4307	4-фтор-6-N-[(2-{{5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси}пиридин-4-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
4308	4-фтор-5-N-[(2-{{5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси}пиридин-4-ил)метил]изохинолин-1,5-диамин
4309	4-хлор-6-N-{{2-{{2-метил-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил}метокси}пиридин-4-ил}метил}изохинолин-1,6-диамин
4319	5-N-{{2-{{2-метил-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил}метокси}пиридин-4-ил}метил}изохинолин-1,5-диамин
4320	5-N-{{2-{{3-метил-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил}метокси}пиридин-4-ил}метил}изохинолин-1,5-диамин

4408	6-N-[(2-{5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси}пиридин-4-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
4409	6-N-({2-[2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил]пиридин-4-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин
4410	6-N-({3-[2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил]фенил}метил)изохинолин-1,6-диамин
4411	6-N-[(2-{5H,6H,7H,8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-илметокси}пиридин-4-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
4412	6-N-({2-[(7R*)-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси]пиридин-4-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин
4413	6-N-({2-({3-метил-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил}метокси)пиридин-4-ил)метил}изохинолин-1,6-диамин
4414	6-N-({2-[1-(1-метилпиперидин-4-ил)этокси]пиридин-4-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин
4415	6-N-({2-[(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-4-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин
4416	4-[[4-[(1-аминоизохинолин-6-ил)амино]метил}пиридин-2-ил)окси]метил}-1-метилпиперидин-2-он
4417	4-[[4-[(1-аминоизохинолин-5-ил)амино]метил}пиридин-2-ил)окси]метил}-1-метилпиперидин-2-он
4418	5-N-[(2-[[1R,5S]-3-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]метокси}пиридин-4-ил)метил]изохинолин-1,5-диамин
4419	N5-метил-N5-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
4420	6-N-({2-[3-(1-метилимидазол-2-ил)пропокси]пиридин-4-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин
4421	5-N-({2-[3-(1-метилимидазол-2-ил)пропокси]пиридин-4-ил}метил)изохинолин-1,5-диамин
4422	6-N-({2-[(1-метилимидазол-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метил)изохинолин-1,6-диамин
4423	N5-((2-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
4424	N5-((2-((1,4-диметилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин

4425	6-N-({2-[(1,4-диметилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-4-ил} метил)изохинолин-1,6-диамин
4426	5-N-{{2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил} метил} изохинолин-1,5-диамин
4427	4-хлор-6-N-{{2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил} метил} изохинолин-1,6-диамин
4428	3-[(4-{{(1-амино-4-хлоризохинолин-6-ил)амино} метил} пиридин-2-ил)амино]-1-(пирролидин-1-ил)пропан-1-он
4429	6-N-[(2-{{5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси} пиридин-4-ил)метил]-2,7-нафтиридин-1,6-диамин
4430	(S*)-N5-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
4431	(R*)-N5-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
4432	4-хлор-6-N-[(2-{{5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илокси} пиридин-4-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
4433	4-хлор-6-N-[(2-{{имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси} пиридин-4-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
4434	6-N-({2-[3-(пирролидин-1-илметил)фенил]пиридин-4-ил} метил)изохинолин-1,6-диамин
4435	6-N-({2-[3-(1-метилазетидин-3-ил)азетидин-1-ил]пиридин-4-ил} метил)изохинолин-1,6-диамин
4436	5-N-[(2-{{5Н,6Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиразин-7-ил} пиридин-4-ил)метил]изохинолин-1,5-диамин
4437	4-хлор-6-N-[(2-{{5Н,6Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиразин-7-ил} пиридин-4-ил)метил]изохинолин-1,6-диамин
4438	(S*)-4-хлор-N6-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
4439	(R*)-4-хлор-N6-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
4440	4-хлор-N6-((2-((3-метил-1,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-6-ил)амино)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
4441	3-{{(1-аминоизохинолин-5-ил)амино} метил}-N-(3-гидроксипропил)-N-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)метил]бензамид

4442	(R*)-4-хлор-N6-((2-((2-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
4443	4-хлор-N6-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
4444	(S*)-N5-((2-((3-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
4445	(R*)-N5-((2-((3-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
4446	(S*)-N5-((2-((2-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
4447	(R*)-N5-((2-((2-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
4448	(7-(((4-(((1-амино-4-хлоризохинолин-6-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метанол
4449	(7-(((4-(((1-амино-4-хлоризохинолин-6-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метанол
4450	(S*)-4-хлор-N6-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
4451	(R*)-4-хлор-N6-((2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
4452	5-(2-(2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)этил)изохинолин-1-амин
4453	7-(((4-(((1-амино-4-хлоризохинолин-6-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота
4454	3-хлор-N-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)-1H-индазол-4-амин
4455	1-(5-(метил(2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)этан-1-он
4456	7-(метил(2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)амино)хиноксалин-2(1H)-он
4457	4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)анилин



4458	N3,N3-диметил-N6-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)пиридазин-3,6-диамин
4459	N-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
4460	5-(метил(2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)амино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил
4461	4-фтор-N5-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
4462	8-метокси-N-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-6-амин
4463	N-метил-6-(метил(2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)амино)изохинолин-8-карбоксамид
4464	8-метил-N-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-6-амин
4465	2-метил-N-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин
4466	5-фтор-N-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-6-амин
4467	N5-((2-((3-(дифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
4468	N5-((2-((5-циклопропил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
4469	8-фтор-N5-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
4470	8-метокси-N5-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
4471	N6-((2-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
4472	N5-((2-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
5434	N6-((2-(3-(пирролидин-1-илметил)фенил)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
5435	N6-((2-(1'-метил-[3,3'-biazetidin]-1-ил)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин

5436	N5-((2-(5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
5437	4-хлор-N6-((2-(5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-1,6-диамин
5441	3-(((1-аминоизохинолин-5-ил)амино)метил)-N-(3-гидроксипропил)-N-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метил)бензамид
5442	2-(3-(((1-амино-4-хлоризохинолин-6-ил)амино)метил)фенил)-1-(5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-7(8Н)-ил)этан-1-он
5443	N-((2-(3-(пирролидин-1-илметил)фенил)пиридин-4-ил)метил)изохинолин-6-амин
8458	N5-((2-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)оксазол-5-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
8459	N5-((4-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)тиофен-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
9001	N5-((5-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридин-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
9002	N5-((5-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пирозин-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
9003	N5-((2-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиримидин-5-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
9004	N5-((6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридазин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
9005	N5-((3-метил-5-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридин-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
9006	N5-((2,4-диметил-6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
9007	N5-((3-метил-5-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридин-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
9008	N5-((3-фтор-5-(8-метил-3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридин-2-ил)метил)изохинолин-1,5-диамин
10001	5-(2-(6-(3-(дифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)изохинолин-1-амин

10002	5-(2-(6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)изохинолин-1-амин
10003	(S*)-5-(2-(6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)изохинолин-1-амин
10004	(R*)-5-(2-(6-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)изохинолин-1-амин

Таблица 12: Данные  $^1\text{H}$  ЯМР для соединений примеров (растворитель d6 DMSO если не указано иное)

Пример №	Данные ЯМР
1001	1,58-1,67 (2H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,09-2,16 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,59-2,65 (2H, m), 4,27 (2H, d, J=5,7 Гц), 4,89-4,99 (1H, m), 6,27-6,31 (2H, m), 6,53 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,57 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,66 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,75 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,86 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,55 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,69 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,85 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,17 (1H, d, J=2,5 Гц)
1002	1,53-1,66 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,13-2,23 (5H, m), 2,58-2,65 (2H, m), 4,30 (1H, tt, J=8,2, 3,9 Гц), 4,37 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,46-6,51 (3H, m), 6,68 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,85-6,90 (2H, m), 7,09-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,25-7,31 (3H, m), 7,74 (1H, d, J=6,1 Гц)
1003	1,53-1,64 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,10-2,18 (5H, m), 2,56-2,62 (2H, m), 4,26-4,35 (3H, m), 6,26 (2H, s), 6,31 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,71 (1H, d, J=5,7 Гц), 6,89-6,92 (2H, m), 7,01 (1H, d, J=2,2 Гц), 7,11 (1H, dd, J=8,8, 2,2 Гц), 7,32-7,35 (2H, m), 7,40 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,49 (1H, d, J=5,7 Гц)
1004	1,57-1,67 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,15-2,24 (5H, m), 2,59-2,67 (2H, m), 4,23 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,28-4,36 (1H, m), 6,06 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,87 (1H, d, J=2,6 Гц), 6,89-6,93 (2H, m), 7,28-7,32 (2H, m), 7,41 (1H, d, J=2,8 Гц), 7,88 (1H, d, J=2,6 Гц), 11,44 (1H, d, J=1,8 Гц)
1005	1,19-1,34 (2H, m), 1,63-1,74 (3H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,74-2,82 (2H, m), 4,07 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,29 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,40 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,58 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,68-6,74 (1H, m), 6,78 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,87 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,70 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,86 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,17 (1H, d, J=2,4 Гц)

1006	1,67-1,78 (1H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 2,31-2,41 (1H, m), 2,45-2,51 (1H, m, частично замаскирован посредством DMSO), 2,92 (1H, ddd, J=16,3, 5,0, 1,5 Гц), 3,84-3,92 (1H, m), 4,05-4,11 (1H, m), 4,25 (2H, d, J=6,6 Гц), 4,31 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,52-6,58 (3H, m), 6,61 (1H, d, J=6,0 Гц), 6,77-6,82 (2H, m), 6,84 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,89 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 6,99 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,53 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,73 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,89 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,4 Гц)
1007	2,13 (3H, s), 2,22-2,40 (8H, m), 3,41 (2H, s), 4,33 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,28 (2H, s), 6,48 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,72 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 7,22-7,26 (2H, m), 7,31-7,35 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,84 (1H, d, J=9,0 Гц)
1008	1,22-1,31 (2H, m), 1,64-1,72 (3H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,74-2,81 (2H, m), 4,08 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,33 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,68 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,79 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,02 (1H, t, J=5,7 Гц), 7,11 (1H, dd, J=8,9, 2,3 Гц), 7,38 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,72 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,75 (1H, d, J=8,9 Гц), 8,18 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,5 Гц), 8,86 (1H, s)
1009	1,21-1,32 (2H, m), 1,64-1,73 (3H, m), 1,81-1,94 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,74-2,82 (2H, m), 4,06 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,38 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,50 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,65 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,74 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,12-7,18 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,69 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,74 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,16 (1H, d, J=2,4 Гц)
1010	1,02 (3H, t, J=7,2 Гц), 1,23-1,35 (2H, m), 1,69-1,80 (3H, m), 1,95-2,09 (2H, m), 2,39-2,46 (2H, m), 2,91-3,00 (2H, m), 4,08 (2H, d, J=6,2 Гц), 4,30 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,55-6,63 (4H, m), 6,76-6,82 (2H, m), 6,89 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,53 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,71 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,89 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,18 (1H, d, J=2,4 Гц)
1011	1,44-1,55 (2H, m), 1,81-1,89 (2H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,57-2,62 (2H, m), 3,33-3,38 (1H, m), 4,50 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,61 (2H, s), 6,80 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,12 (1H, dd, J=9,1, 2,6 Гц), 7,19 (1H, d, J=2,6 Гц), 7,34-7,38 (2H, m), 7,44-7,49 (2H, m), 7,72 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,10 (1H, d, J=9,1 Гц)
1012	0,95 (6H, d, J=6,5 Гц), 1,15-1,28 (2H, m), 1,59-1,75 (3H, m), 2,02-2,13 (2H, m), 2,61-2,70 (1H, m), 2,72-2,81 (2H, m), 4,06 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,28 (2H, d, J=5,4 Гц), 6,26-6,32 (2H, m), 6,53 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,57 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,67 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,78 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,84-6,88 (1H, m), 7,55 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,66-7,73 (1H, m), 7,85 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,17 (1H, d, J=2,4 Гц)

1013	Метанол-d4 1,36-1,49 (2H, m), 1,81-1,90 (3H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,90-2,97 (2H, m), 4,25 (2H, d, J=6,2 Гц), 4,44 (2H, s), 6,66 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,77 (1H, d, J=6,2 Гц), 6,98 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,51 (1H, d, J=6,2 Гц), 7,89 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,60 (2H, s), 3×NH не наблюдали
1014	4,30 (2H, d, J=5,7 Гц), 5,40 (2H, s), 6,25-6,33 (2H, m), 6,53 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,57 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,68 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,86 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 6,94 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,37-7,42 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,78 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,85 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,18 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,52-8,57 (2H, m)
1015	1,51-1,62 (1H, m), 1,90-1,97 (1H, m), 2,01-2,08 (1H, m), 2,20-2,31 (1H, m), 2,31-2,37 (1H, m), 2,80 (3H, s), 3,24-3,30 (2H, m), 4,12 (2H, d, J=6,4 Гц), 4,29 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,25-6,34 (2H, m), 6,53 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,57 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,67 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,80 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,86 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,55 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,72 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,85 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,18 (1H, d, J=2,4 Гц)
1016	1,08-1,19 (2H, m), 1,61-1,69 (2H, m), 1,76-1,86 (1H, m), 2,44-2,51 (2H, m), 2,94-2,99 (2H, m), 4,05 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,28 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,31 (2H, s), 6,53 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,57 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,67 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,77 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,86 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,55 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,70 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,85 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,17 (1H, d, J=2,4 Гц), 1×NH не наблюдали.
1017	1,07 (6H, s), 1,22-1,34 (2H, m), 1,60-1,70 (3H, m), 2,05-2,13 (2H, m), 2,17 (2H, s), 2,89-2,96 (2H, m), 4,01 (1H, s), 4,07 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,29 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,36 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,58 (1H, d, J=6,1 Гц), 6,70 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,75-6,80 (1H, m), 6,87 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 7,55 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,70 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,86 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,17 (1H, d, J=2,5 Гц)
1018	1,20-1,33 (2H, m), 1,62-1,74 (3H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,76-2,82 (2H, m), 2,88-2,94 (2H, m), 2,95-3,02 (2H, m), 4,04 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,65-6,72 (3H, m), 6,80 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,34 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Гц), 7,46 (1H, d, J=1,8 Гц), 7,57 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,74 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,94 (1H, d, J=2,5 Гц), 8,09 (1H, d, J=8,5 Гц)

1019	1,26-1,38 (2H, m), 1,66-1,78 (3H, m), 2,02-2,14 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,83-2,92 (4H, m), 3,13-3,20 (2H, m), 4,07 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,69-6,77 (3H, m), 7,05-7,09 (1H, m), 7,32-7,38 (1H, m), 7,39-7,43 (1H, m), 7,60 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,83 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,95 (1H, d, J=2,5 Гц), 8,05 (1H, d, J=8,3 Гц)
1020	1,20-1,31 (2H, m), 1,64-1,71 (3H, m), 1,75-1,87 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,71-2,78 (2H, m), 4,07 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,25 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,06 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,77 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,93 (1H, d, J=2,6 Гц), 7,42 (1H, d, J=2,8 Гц), 7,72 (1H, dd, J=8,6, 2,5 Гц), 7,88 (1H, d, J=2,6 Гц), 8,17 (1H, d, J=2,4 Гц), 11,47 (1H, s)
1021	1,21-1,31 (2H, m), 1,63-1,71 (3H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,72-2,77 (2H, m), 4,07 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,30 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,49 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,78 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,86 (1H, dd, J=8,9, 2,4 Гц), 6,92 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,20 (2H, s), 7,69 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Гц), 7,85 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,13 (1H, s), 8,16 (1H, d, J=2,4 Гц)
1022	1,19-1,31 (2H, m), 1,61-1,70 (3H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,72-2,78 (2H, m), 4,06 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,40 (2H, d, J=6,3 Гц), 6,68 (1H, dd, J=7,9, 1,1 Гц), 6,74 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,79 (1H, t, J=6,4 Гц), 7,13-7,20 (1H, m), 7,26 (1H, dd, J=8,3, 1,1 Гц), 7,55 (2H, s), 7,71 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Гц), 8,16 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,33 (1H, s)
1023	1,66-1,77 (1H, m), 2,09-2,16 (1H, m), 2,33-2,41 (1H, m), 2,45-2,50 (1H, m), 2,92 (1H, dd, J=16,4, 5,0 Гц), 3,88 (1H, app td, J=12,0, 4,7 Гц), 4,04-4,11 (1H, m), 4,25 (2H, d, J=6,6 Гц), 4,30 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,35 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,58 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,70 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,80 (1H, s), 6,84 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,87 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 6,99 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,73 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,86 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,4 Гц)
1024	1,66-1,77 (1H, m), 2,09-2,16 (1H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,45-2,49 (1H, m), 2,92 (1H, dd, J=16,2, 5,0 Гц), 3,88 (1H, app td, J=11,9, 4,7 Гц), 4,03-4,11 (1H, m), 4,25 (2H, d, J=6,6 Гц), 4,30 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,33 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,57 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,69 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,80 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,84 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,87 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 6,99 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,73 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,85 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,19 (1H, d, J=2,4 Гц)

1025	Метанол-d4 2,13-2,22 (2H, m), 2,89 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,62 (3H, s), 4,30 (2H, t, J=6,1 Гц), 4,43 (2H, s), 6,72 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,80 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,82-6,85 (2H, m), 6,95 (1H, d, J=1,4 Гц), 7,06 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,39 (1H, d, J=6,7 Гц), 7,73 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 8,00 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,15 (1H, d, J=2,5 Гц), 3×NH не наблюдали
1026	1,20-1,32 (2H, m), 1,64-1,72 (3H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,72-2,79 (2H, m), 4,08 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,34 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,74 (2H, d, J=5,2 Гц), 5,18 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,77-6,82 (2H, m), 7,05 (1H, t, J=5,7 Гц), 7,10 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Гц), 7,73 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,77 (1H, d, J=8,9 Гц), 8,17-8,23 (2H, m), 8,79 (1H, s)
1027	1,20-1,32 (2H, m), 1,63-1,74 (3H, m), 1,78-1,87 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,72-2,79 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,09 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,19 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,25-6,29 (2H, m), 6,32 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,44 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,53 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,56 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,85 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,53-7,56 (2H, m), 7,84 (1H, d, J=9,0 Гц)
1028	1,69-1,81 (1H, m), 2,11-2,20 (1H, m), 2,39-2,47 (2H, m), 2,96 (1H, dd, J=16,4, 5,0 Гц), 3,91-4,00 (1H, m), 4,11-4,18 (1H, m), 4,26 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,31 (2H, d, J=5,4 Гц), 6,50 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,60 (1H, d, J=6,0 Гц), 6,76-6,80 (1H, m), 6,84 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,89 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 7,54 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,66 (1H, d, J=1,5 Гц), 7,74 (1H, dd, J=8,4, 2,5 Гц), 7,88 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,4 Гц)
1029	1,66-1,78 (1H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,47-2,54 (1H, m, замаскирован посредством DMSO), 2,89-2,98 (1H, m), 3,85-3,94 (1H, m), 4,05-4,12 (1H, m), 4,24 (2H, d, J=6,6 Гц), 4,40 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,58 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,66 (2H, s), 6,71 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,80 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,86 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,03 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,17 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=6,2 Гц), 7,35 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,70-7,75 (2H, m), 8,19 (1H, d, J=2,4 Гц)
1030	1,65-1,78 (1H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 2,31-2,42 (1H, m), 2,46-2,54 (1H, m, замаскирован посредством DMSO), 2,88-2,97 (1H, m), 3,83-3,94 (1H, m), 4,04-4,12 (1H, m), 4,24 (2H, d, J=6,6 Гц), 4,40 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,57 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,61 (2H, s), 6,69 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,80 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,84 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,02 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,16 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,19 (1H, d, J=6,2 Гц), 7,34 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,70-7,75 (2H, m), 8,19 (1H, d, J=2,4 Гц)

1031	2,15 (2H, m), 4,10 (2H, t, J=7,0 Гц), 4,16 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,29 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,33 (2H, s), 6,53 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,57 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,69 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,80 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,85-6,89 (2H, m), 7,18 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,55 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,61 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,72 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Гц), 7,85 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,17 (1H, d, J=2,4 Гц)
1032	1,13-1,23 (2H, m), 1,31-1,42 (1H, m), 1,56-1,67 (4H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,69-2,78 (2H, m), 4,26 (2H, t, J=6,6 Гц), 4,29 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,38 (2H, s), 6,53 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,58 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,70 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,77 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,87 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,70 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,86 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,18 (1H, d, J=2,4 Гц)
1033	1,10-1,20 (2H, m), 1,41-1,52 (1H, m), 1,61-1,69 (2H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,67-2,77 (2H, m), 3,06-3,12 (2H, m), 4,12 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,34 (2H, s), 6,42-6,48 (2H, m), 6,50 (1H, t, J=5,6 Гц), 6,53 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,58 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,86 (1H, dd, J=9,1, 2,3 Гц), 7,37 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,84 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,98 (1H, d, J=2,4 Гц)
1034	2,32 (4H, s), 3,43 (2H, s), 3,55 (4H, t, J=4,5 Гц), 4,46 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,46 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,50 (2H, s), 6,66 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,04 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,11-7,20 (3H, m), 7,26-7,33 (2H, m), 7,75 (1H, d, J=6,0 Гц)
1035	2,10 (2H, dt, J=7,7, 6,6 Гц), 2,73 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,53 (3H, s), 4,32 (2H, t, J=6,5 Гц), 4,39 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,51 (2H, s), 6,60 (2H, t, J=6,2 Гц), 6,72 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,13-7,23 (2H, m), 7,36 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,74 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,59 (2H, s)
1036	0,78 (6H, d, J=6,2 Гц), 2,11 (1H, p, J=6,2 Гц), 3,07 (4H, s), 3,14 (4H, s), 3,45 (2H, s), 4,45 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,44 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,50 (2H, s), 6,66 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,97 (1H, dd, J=7,9, 1,6 Гц), 7,02-7,07 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,17-7,21 (1H, m), 7,24 (1H, t, J=7,9 Гц), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,74 (1H, d, J=6,0 Гц)
1037	0,85 (6H, d, J=6,2, 3,1 Гц), 2,33-2,42 (2H, m), 3,19 (4H, s), 3,30 (4H, s), 3,49 (2H, s), 4,38 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,59 (1H, dd, J=23,7, 2,3 Гц), 6,64 (1H, d, J=6,2 Гц), 6,95 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 6,98-7,10 (3H, m), 7,33 (1H, dt, J=56,3, 7,9 Гц), 7,46 (1H, d, J=6,3 Гц), 7,52 (1H, s), 7,95 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,28 (3H, s)



1038	1,88 (2H, p, J=7,2 Гц), 2,64 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,28-3,34 (7H, m, должно быть 2H, в пике воды), 3,51 (3H, s), 4,17 (2H, d, J=5,3 Гц), 6,57 (2H, s), 6,71 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,72 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,90 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,94 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 6,97 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,24 (1H, t, J=5,7 Гц), 7,67 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,29 (2H, d, J=16,3 Гц)
1039	1,67-1,79 (2H, m), 1,77-1,88 (2H, m), 2,43-2,48 (2H, m), 3,25 (2H, t, J=6,8 Гц), 3,29-3,37 (2H, m), 3,45 (2H, q, J=6,8 Гц), 4,23 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,44-6,51 (3H, m), 6,61 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,91 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,11-7,22 (2H, m), 7,34 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,72 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,30 (2H, s)
1040	1,65-1,79 (2H, m), 1,77-1,88 (2H, m), 2,43-2,49 (2H, m), 3,26 (2H, t, J=6,8 Гц), 3,34-3,38 (2H, m), 3,46 (2H, q, J=6,8 Гц), 4,18 (2H, d, J=5,5 Гц), 6,56 (2H, s), 6,72 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,87-6,98 (2H, m), 6,99 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,67 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,32 (2H, s)
1041	1,59-1,73 (1H, m), 1,96-2,12 (1H, m), 2,45 (1H, br s), 2,64-2,77 (1H, m), 2,77-2,88 (1H, m), 3,72 (1H, dd, J=12,3, 10,1 Гц), 4,16 (1H, dd, J=12,3, 5,2 Гц), 4,22 (1H, dd, J=10,7, 7,4 Гц), 4,32 (1H, d, J=6,0 Гц), 4,34 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,55 (2H, s), 6,71 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,79 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,82-6,86 (1H, m), 6,95 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 6,97-7,02 (1H, m), 7,06 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,65 (1H, s), 7,74 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,92 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,4 Гц)
1042	1H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 1,81-1,93 (1H, m), 2,35 (1H, d, J=14,5 Гц), 2,46-2,59 (1H, m), 2,65 (1H, dd, J=16,3, 10,9 Гц), 3,15 (1H, dd), 3,94 (1H, td, J=11,8, 4,8 Гц), 4,07-4,17 (1H, m), 4,33 (1H, dd, J=10,7, 7,6 Гц), 4,42-4,51 (3H, m), 4,58 (1H, d, J=5,5 Гц), 5,20 (2H, s), 6,73 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,81 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,95 (1H, dd, J=6,2, 1,0 Гц), 6,99 (1H, d, J=1,4 Гц), 7,21 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,36 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,93 (1H, d, J=6,2 Гц), 8,58 (2H, s)
1043	1H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 1,68-1,83 (1H, m), 2,16 (1H, d, J=13,5 Гц), 2,31 (1H, s), 2,53 (1H, dd, J=16,5, 10,8 Гц), 3,11 (1H, dd, J=16,4, 5,0 Гц), 3,45-3,62 (2H, m), 3,89 (1H, td, J=11,8, 4,8 Гц), 4,05-4,14 (1H, m), 4,30 (2H, d, J=5,2 Гц), 4,42 (1H, s), 4,91 (2H, s), 5,33 (1H, t, J=6,3 Гц), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, dd, J=8,9, 2,4 Гц), 6,98 (1H, d, J=1,4 Гц), 7,03 (1H, d, J=2,4 Гц), 7,60 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,88 (1H, s), 8,34 (2H, s)

1044	1,54-1,69 (1H, m), 2,05 (1H, d, J=13,5 Гц), 2,11-2,19 (1H, m), 2,37 (1H, dd, J=16,4, 10,6 Гц), 2,88 (1H, dd, J=16,4, 5,1, 1,5 Гц), 3,22-3,31 (2H, m), 3,81 (1H, td, J=12,3, 11,8, 4,7 Гц), 4,00-4,10 (1H, m), 4,17 (2H, d, J=5,4 Гц), 6,50 (1H, d, J=8,5, 0,7 Гц), 6,54 (2H, s), 6,67 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,71 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,78 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,86-6,98 (3H, m), 7,41 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,65 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,01 (1H, d, J=2,3 Гц)
1049	2,18-2,26 (2H, m), 2,92 (1H, dd, J=16,8, 5,1 Гц), 3,15 (1H, dd, J=16,8, 4,6 Гц), 3,94-4,08 (2H, m), 4,39 (2H, d, J=5,8 Гц), 5,47-5,58 (1H, m), 6,49 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,66 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,74 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,82 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,02 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,12-7,19 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,70 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,21 (1H, d, J=2,4 Гц)
1050	2,20-2,27 (2H, m), 2,93 (1H, dd, J=16,8, 5,0 Гц), 3,16 (1H, dd, J=16,9, 4,6 Гц), 3,96-4,10 (2H, m), 4,34 (2H, d, J=5,7 Гц), 5,50-5,59 (1H, m), 6,55 (2H, s), 6,72 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,79 (1H, dd, J=8,5, 0,7 Гц), 6,82 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,95 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,03 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,06 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,66 (1H, s), 7,73 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,92 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,23 (1H, d, J=2,1 Гц)
1052	1,65-1,81 (1H, m), 2,05-2,19 (1H, m), 2,33-2,44 (1H, m), 2,86-2,97 (1H, m), 3,88 (1H, td, J=11,9, 4,7 Гц), 4,02-4,14 (1H, m), 4,30 (2H, dd, J=6,5, 1,5 Гц), 4,37 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,58 (2H, br s), 6,73 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,80 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,96 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 6,98 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,04 (1H, t, J=5,7 Гц), 7,67 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,65 (2H, s). Один алифатический протон маскировался пиком воды
1096	1,14 (2H, qd, J=12,0, 3,8 Гц), 1,39-1,51 (1H, m), 1,60-1,69 (2H, m), 1,76 (2H, td, J=11,7, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,72 (2H, d, J=11,6 Гц), 3,08 (2H, t, J=6,3 Гц), 3,97 (2H, d, J=5,7 Гц), 5,26 (2H, s), 5,57 (1H, d, J=2,0 Гц), 5,84 (1H, dd, J=5,8, 2,1 Гц), 6,37 (1H, t, J=5,7 Гц), 6,40-6,48 (2H, m), 7,28 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,42 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,89 (1H, d, J=2,4 Гц)
1102	1,04-1,23 (2H, m), 1,36-1,53 (1H, m), 1,64 (2H, d, J=12,8 Гц), 1,77 (2H, t, J=11,5 Гц), 2,12 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,72 (2H, d, J=11,4 Гц), 3,01-3,13 (2H, m), 4,14 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,36-6,51 (2H, m), 6,53 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,76 (1H, t, J=5,6 Гц), 6,90 (1H, dd, J=2,2, 1,1 Гц), 7,31-7,40 (2H, m), 7,99 (1H, d, J=2,5 Гц), 8,18 (1H, d, J=5,7 Гц), 8,99 (1H, s)

1103	1,14 (2H, qd, J=12,0, 3,8Гц), 1,38-1,52 (1H, m), 1,64 (2H, d, J=12,7Гц), 1,76 (2H, td, J=11,6, 2,5Гц), 2,11 (3H, s), 2,72 (2H, d, J=11,3Гц), 3,09 (2H, t, J=6,3Гц), 3,89 (3H, s), 4,15 (2H, d, J=5,4Гц), 6,29 (1H, d, J=1,8Гц), 6,45 (1H, d, J=8,5Гц), 6,47 (1H, t, J=5,8Гц), 6,54 (1H, d, J=1,9Гц), 6,78 (1H, t, J=5,5Гц), 7,30 (1H, dd, J=5,9, 0,9Гц), 7,37 (1H, dd, J=8,6, 2,4Гц), 7,99 (1H, d, J=2,4Гц), 8,15 (1H, d, J=5,8Гц), 9,01 (1H, s)
1116	(500 МГц, Метанол-d4) 7,93 (s, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,57 (ddd, J=8,3, 2,2, 0,9 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,22 (ddd, J=8,0, 2,0, 0,9 Гц, 1H), 6,52 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,16 (d, J=6,9 Гц, 2H), 2,87 (app d, J=11,3 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,99 (app t, J=11,8 Гц, 2H), 1,80 (app d, J=13,2 Гц, 2H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,29 (app qd, J=12,4, 3,8 Гц, 2H)
1118	2,04- 2,12 (1H, m), 2,13 (3H, s), 2,37-2,44 (1H, m), 2,54-2,75 (2H, m), 4,18 (2H, d, J=5,4 Гц), 5,11-5,17 (1H, m), 6,53 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,58 (2H, s), 6,70 (1H, s), 6,73 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,91-6,96 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,66 (1H, s), 7,92 (1H, d, J= 9,1 Гц), 8,04 (1H, d, J=1,8 Гц), 12,08 (1H, s)
1119	2,06-2,11 (1H, m), 2,13 (3H, s), 2,33-2,44 (1H, m), 2,54-2,60 (1H, m), 2,67-2,77 (1H, m), 4,25 (2H, d, J=5,6 Гц), 5,10-5,15 (1H, m), 6,47-6,63 (6H, m), 7,14-7,17 (2H, m), 7,31 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,39 (1H, dd, J=8,5, 2,3 Гц), 7,72 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,02 (1H, d, J=1,9 Гц), 8,30 (1H, s)
1128	3,94-4,02 (2H, m), 4,02-4,08 (2H, m), 4,34 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,63 (2H, s), 6,50 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,63 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,87 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,96 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,08 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,14 (1H, t, J=8,1 Гц), 7,17 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,61 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,21 (1H, d, J=2,3 Гц).
1129	1H ЯМР (DMSO, 400 МГц) $\delta$ 3,98-4,03 (2H, m), 4,03-4,08 (2H, m), 4,27 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,66 (2H, s), 6,54 (2H, s), 6,72 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,87 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,94 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 6,97-7,03 (2H, m), 7,08 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,63 (1H, dd, J=8,9, 2,6 Гц), 7,65 (1H, s), 7,91 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,22 (1H, d, J=2,4 Гц)
1130	1,12 (6H, d, J=3,7 Гц), 1,77-1,94 (2H, m), 2,24 (1H, p, J=8,8 Гц), 3,13-3,26 (2H, m), 3,39 (1H, dd, J=10,2, 8,3 Гц), 3,47-3,54 (1H, m), 4,28 (2H, d, J=5,7 Гц), 4,32 (1H, s), 6,36 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,48 (2H, s), 6,54 (2H, d, J=7,4 Гц), 7,12 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,16 (1H, d, J=6,2 Гц), 7,30 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,48 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,72 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,08 (1H, d, J=2,3 Гц).

1131	1,11 (3H, s), 1,12 (3H, s), 1,75-1,94 (3H, m), 2,24 (1H, p, J=8,7 Гц), 3,13-3,26 (2H, m), 3,50 (2H, td, J=8,8, 8,2, 4,7 Гц), 4,28 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,36 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,49 (2H, s), 6,53 (1H, s), 6,56 (1H, q, J=4,9, 4,0 Гц), 7,12 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,16 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,48 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,72 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,08 (1H, d, J=2,3 Гц).
1133	3,64 (2H, d, J=6,7 Гц), 3,90 (1H, dd, J=13,5, 4,2 Гц), 4,04 (1H, dd, J=13,6, 5,4 Гц), 4,13-4,22 (1H, m), 4,34 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,60 (2H, q, J=16,2 Гц), 5,18 (1H, s), 6,50 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,63 (1H, t, J=5,7 Гц), 6,80-6,90 (1H, m), 6,95 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,08-7,18 (2H, m), 7,19-7,22 (1H, m), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,61 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,21 (1H, s)
1135	0,85 (3H, s), 1,23 (3H, s), 3,60 (1H, dd, J=14,0, 4,5 Гц), 4,07 (1H, t, J=4,3 Гц), 4,34 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,46 (1H, s), 4,58 (1H, s), 4,62 (1H, d, J=7,0 Гц), 4,91 (1H, s), 6,50 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,62 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,86 (1H, t, J=1,3 Гц), 7,11-7,20 (2H, m), 7,25 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,31 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,61 (1H, dd, J=8,7, 2,6 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,21 (1H, d, J=2,4 Гц)
1137	2,83 (1H, s), 3,37-3,40 (1H, m), 3,69 (1H, t, J=11,2 Гц), 3,82 (1H, d, J=16,4 Гц), 3,93 (1H, d, J=16,1 Гц), 4,07 (1H, dd, J=12,0, 4,1 Гц), 4,24 (1H, dd, J=10,7, 6,0 Гц), 4,34 (1H, dd, J=10,7, 5,9 Гц), 4,39 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,43-6,61 (3H, m), 6,68 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,74-6,85 (2H, m), 7,01 (1H, s), 7,10-7,20 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,64-7,79 (2H, m), 8,19 (1H, s)
1140	2,93-3,01 (1H, m), 3,19-3,25 (1H, m), 3,86-3,94 (2H, m), 4,19-4,32 (2H, m), 4,39 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,78 (1H, d, J=9,2 Гц), 6,49-6,59 (3H, m), 6,68 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,77 (1H, d, J=8,4 Гц), 6,83 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,10-7,20 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,67-7,77 (2H, m), 8,13-8,22 (1H, m). 1H маскировался сигналом воды
1150	(CD <sub>3</sub> CN, 400 МГц) 1,49 (3H, d, J=6,7 Гц), 3,50 (1H, ddd, J=14,2, 11,2, 4,2 Гц), 4,00 (1H, td, J=12,1, 11,6, 4,2 Гц), 4,04-4,11 (1H, m), 4,40 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,68-4,77 (1H, m), 5,37 (1H, s), 5,46 (1H, s), 5,50 (2H, t, J=6,7 Гц), 6,75 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,83 (1H, d, J=8,7 Гц), 6,93 (2H, t, J=1,0 Гц), 7,07 (1H, dd, J=6,1, 1,0 Гц), 7,21 (1H, dt, J=8,3, 1,0 Гц), 7,31 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,63 (1H, dd, J=8,8, 2,5 Гц), 7,85 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,23 (1H, dd, J=2,4, 0,8 Гц)

1156	4,04 (2H, dd, J=6,2, 4,6 Гц), 4,14 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,33 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,72 (2H, s), 6,12 (1H, d, J=1,9 Гц), 6,51 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,62 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,96 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,14 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,17 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,31 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,40 (1H, d, J=1,9 Гц), 7,62 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,21 (1H, d, J=2,4 Гц)
1157	4,06 (2H, dd, J=6,3, 4,5 Гц), 4,15 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,27 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,75 (2H, s), 6,13 (1H, d, J=1,8 Гц), 6,60 (2H, s), 6,72 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,94 (1H, dd, J=9,1, 2,3 Гц), 6,98-7,05 (2H, m), 7,41 (1H, d, J=1,8 Гц), 7,59-7,65 (1H, m), 7,66 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,22 (1H, d, J=2,4 Гц)
1163	1,35 (6H, s), 3,97 (4H, s), 4,33 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,61 (2H, d, J=2,2 Гц), 6,50 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,63 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,82 (1H, s), 6,95 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,08-7,21 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,61 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,72 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,4 Гц). ОН сдвиг замаскирован растворителем
1167	1,45 (6H, s), 3,94 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,24 (2H, t, J=5,3 Гц), 4,34 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,60 (2H, s), 5,06 (1H, s), 6,48 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,61 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,65 (1H, s), 6,94 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,04-7,20 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,61 (1H, dd, J=8,7, 2,5 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,21 (1H, d, J=2,4 Гц)
1175	1,38-1,43 (2H, m), 1,49-1,56 (1H, m), 2,17-2,22 (5H, m), 2,89 (2H, d, J=8,7 Гц), 4,03 (2H, d, J=7,4 Гц), 4,28 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,29 (2H, s), 6,53 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,57 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,66 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,78 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,86 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,55 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,70 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,85 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,16 (1H, d, J=2,4 Гц)
1176	1,12 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,81-1,94 (2H, m), 2,24 (1H, q, J=8,8 Гц), 3,13-3,25 (2H, m), 3,52 (2H, t, J=9,2 Гц), 4,21 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,32 (1H, s), 6,40 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,53 (2H, s), 6,72 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,89-6,98 (2H, m), 7,50 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,65 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=2,4 Гц)
1177	1,14 (qd, J=12,0, 3,8 Гц, 2H), 1,38-1,51 (m, 1H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,72-1,81 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,69-2,73 (m, 2H), 3,08 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,13 (d, J=5,6 Гц, 2H), 6,42-6,50 (m, 2H), 6,61 (t, J=5,6 Гц, 1H), 6,93 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 6,97 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,02 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (d, J=2,7 Гц, 1H)

1178	1,14 (qd, J=12,0, 3,9 Гц, 2H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,62-1,68 (m, 2H), 1,76 (td, J=11,6, 2,4 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,68-2,75 (m, 2H), 3,08 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,11 (d, J=5,5 Гц, 2H), 6,24 (t, J=5,6 Гц, 1H), 6,41-6,46 (m, 2H), 6,78 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,97-7,06 (m, 3H), 7,22 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,3 Гц, 1H)
1180	1,07-1,21 (m, 2H), 1,39-1,52 (m, 1H), 1,65 (d, J=12,7 Гц, 2H), 1,77 (t, J=11,5 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,72 (d, J=11,3 Гц, 2H), 3,08 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,08 (d, J=5,6 Гц, 2H), 6,00 (t, J=5,7 Гц, 1H), 6,42 (d, J=2,9 Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,73 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,96 (t, J=3,0 Гц, 1H), 6,98 (t, J=2,9 Гц, 1H), 7,08 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J=2,3 Гц, 1H)
1181	3,00 (2H, t, J=7,3 Гц), 3,56 (2H, q, J=6,8 Гц), 4,25 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,43 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,48 (2H, s), 6,51-6,57 (3H, m), 6,96 (1H, d, J=1,5 Гц), 7,13-7,20 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,40 (1H, dd, J=8,6, 2,3 Гц), 7,45 (1H, d, J=1,5 Гц), 7,72 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,82 (1H, t, J=59,3 Гц), 8,03 (1H, d, J=2,1 Гц)
1182	3,01 (2H, t, J=7,2 Гц), 3,55-3,60 (2H, m), 4,19 (2H, d, J=5,5 Гц), 6,47 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,58 (2H, s), 6,62 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,72 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,90-6,97 (3H, m), 7,42 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Гц), 7,45 (1H, d, J=1,6 Гц), 7,65 (1H, s), 7,91 (1H, t, J=59,3 Гц), 7,91 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,05 (1H, d, J=2,1 Гц)
1183	1,08-1,20 (m, 2H), 1,45 (ddp, J=10,9, 7,0, 3,7, 3,2 Гц, 1H), 1,61-1,68 (m, 2H), 1,76 (td, J=11,6, 2,5 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,71 (dt, J=11,6, 3,3 Гц, 2H), 3,08 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,14 (d, J=5,6 Гц, 2H), 6,42-6,50 (m, 2H), 6,63 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,06 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,31 (ddd, J=8,3, 6,8, 1,5 Гц, 1H), 7,38 (ddd, J=13,5, 8,3, 1,9 Гц, 2H), 7,63 (dd, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,02 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,50 (d, J=2,7 Гц, 1H)
1184	1,08-1,20 (m, 2H), 1,39-1,51 (m, 1H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,76 (td, J=11,6, 2,5 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,71 (dt, J=11,7, 3,4 Гц, 2H), 3,08 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,16 (d, J=5,5 Гц, 2H), 6,42-6,49 (m, 2H), 6,68 (t, J=5,5 Гц, 1H), 6,81 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,38 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,98-8,03 (m, 2H), 8,58 (dd, J=4,3, 1,8 Гц, 1H)
1185	4,19 (2H, d, J=5,5 Гц), 4,59 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,54 (2H, s), 6,57 (1H, d, J=8,5, 0,7 Гц), 6,71 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,89-6,97 (2H, m), 6,99 (1H, d, J=1,6 Гц), 7,08 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,45 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Гц), 7,49 (1H, d, J=1,6 Гц), 7,66 (1H, s), 7,91 (1H, d, J=8,8 Гц), 8,04 (1H, t, J=59,3 Гц), 8,05 (1H, s)

1186	1H ЯМР (MeOD, 500 МГц) $\delta$ 1,24-1,36 (2H, m), 1,54-1,68 (1H, m), 1,81 (2H, app d, J=13,3Гц), 2,01 (2H, app t, J=11,8Гц), 2,27 (3H, s), 2,89 (2H, app d, J=11,7Гц), 3,00 (6H, s), 3,15 (2H, d, J=6,9Гц), 4,32 (2H, s), 6,49 (1H, d, J=8,6Гц), 6,83 (1H, d, J=9,7Гц), 7,06 (1H, d, J=9,7Гц), 7,47 (1H, dd, J=8,6, 2,4Гц), 7,91 (1H, d, J=1,9Гц). Способных к обмену протонов не видно
1187	1H ЯМР (MeOD, 500 МГц) $\delta$ 1,29 (2H, qd, J=12,6, 3,8Гц), 1,53-1,66 (1H, m), 1,80 (2H, app d, J=13,0Гц), 1,94-2,02 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,87 (2H, app d, J=11,6Гц), 3,15 (2H, d, J=6,8Гц), 4,31 (2H, s), 6,50 (1H, d, J=8,7Гц), 6,96 (1H, dd, J=9,2, 4,4Гц), 7,00 (1H, s), 7,50 (1H, dd, J=8,7, 2,4Гц), 7,79 (1H, dd, J=9,2, 1,6Гц), 7,94 (1H, d, J=1,9Гц), 8,34 (1H, dd, J=4,4, 1,5Гц)
1188	1,09-1,20 (m, 2H), 1,45-1,49 (m, 1H), 1,62-1,68 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,70-2,76 (m, 2H), 3,09 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,20 (d, J=5,4 Гц, 2H), 6,45 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,47-6,53 (m, 1H), 6,78 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,38 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,01 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).
1189	1,14 (2H, qd, J=12,0, 3,8 Гц), 1,39-1,52 (1H, m), 1,64 (2H, d, J=12,8 Гц), 1,76 (2H, td, J=11,7, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,68-2,75 (2H, m), 3,09 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,21 (2H, d, J=5,4 Гц), 6,46 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,52 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,11 (1H, d, J=3,0 Гц), 7,36 (1H, t, J=5,5 Гц), 7,40 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 8,03 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,62 (1H, d, J=1,9 Гц), 8,74 (2H, dd, J=10,3, 2,5 Гц).
1190	1,13 (2H, qd, J=12,0, 3,9 Гц), 1,40-1,48 (1H, m), 1,60-1,67 (2H, m), 1,76 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,71 (2H, d, J=11,3 Гц), 3,06 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,23 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,05 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,35 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,38-6,45 (2H, m), 6,61 (1H, t, J=7,0 Гц), 7,35-7,42 (2H, m), 7,75 (1H, dd, J=6,6, 1,0 Гц), 7,79 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,97 (1H, d, J=2,4 Гц).
1191	1,13 (2H, qd, J=12,1, 3,9Гц), 1,36-1,49 (1H, m), 1,63 (2H, d, J=12,4Гц), 1,76 (2H, td, J=11,7, 2,5Гц), 2,11 (3H, s), 2,71 (2H, d, J=11,3Гц), 3,05 (2H, t, J=6,4Гц), 4,14 (2H, d, J=6,4Гц), 5,34-5,45 (1H, m), 6,31-6,42 (2H, m), 6,72 (1H, t, J=8,2Гц), 7,13 (1H, d, J=8,5Гц), 7,36 (1H, dd, J=8,6, 2,4Гц), 7,89-7,96 (1H, m), 8,00 (1H, s), 11,70 (1H, s)
1192	1,10-1,19 (2H, m), 1,38-1,53 (1H, m), 1,64 (2H, d, J=12,5Гц), 1,76 (2H, td, J=11,7, 2,5Гц), 2,11 (3H, s), 2,71 (2H, d, J=11,4Гц), 3,08 (2H, t, J=6,3Гц), 3,48 (3H, s), 4,36 (2H, d, J=5,7Гц), 6,38-6,48 (2H, m), 6,85-7,00 (3H, m), 7,09-7,15 (1H, m), 7,16-7,22 (1H, m), 7,41 (1H, dd, J=8,6, 2,4Гц), 7,98 (1H, d, J=2,4Гц)

1193	1,14 (qd, J=12,0, 3,8 Гц, 2H), 1,39-1,50 (m, 1H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,76 (td, J=11,6, 2,5 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,68-2,76 (m, 2H), 3,08 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,15 (d, J=5,5 Гц, 2H), 6,41-6,49 (m, 2H), 6,52 (s, 2H), 6,71 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,88 (t, J=5,5 Гц, 1H), 6,93 (dd, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,90 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,98 (d, J=2,4 Гц, 1H)
1194	1,14 (qd, J=12,0, 3,8 Гц, 2H), 1,36-1,50 (m, 1H), 1,59-1,69 (m, 2H), 1,77 (td, J=11,6, 2,5 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,72 (d, J=11,6 Гц, 2H), 3,07 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,22 (d, J=5,3 Гц, 2H), 6,23 (dt, J=14,8, 5,5 Гц, 1H), 6,38-6,50 (m, 4H), 6,69 (dd, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,23-7,35 (m, 2H), 7,39 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J=2,3 Гц, 1H)
1195	1,03-1,21 (m, 2H), 1,39-1,50 (m, 1H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,76 (td, J=11,7, 2,5 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,68-2,76 (m, 2H), 3,05-3,11 (m, 2H), 4,15 (d, J=5,5 Гц, 2H), 6,24 (s, 2H), 6,41-6,50 (m, 2H), 6,58 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,80 (t, J=5,5 Гц, 1H), 6,94 (dd, J=9,2, 2,3 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H)
1196	1,13 (qd, J=12,0, 3,9 Гц, 2H), 1,38-1,49 (m, 1H), 1,64 (d, J=12,8 Гц, 2H), 1,76 (td, J=11,6, 2,5 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,71 (d, J=11,3 Гц, 2H), 3,07 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,26 (d, J=5,9 Гц, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,35-6,44 (m, 2H), 6,46 (d, J=6,0 Гц, 1H), 6,79 (s, 2H), 7,06 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,94 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H)
1197	1,13 (qd, J=12,1, 3,8 Гц, 2H), 1,41-1,49 (m, 1H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,76 (td, J=11,6, 2,5 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,68-2,74 (m, 2H), 3,07 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,23 (d, J=5,8 Гц, 2H), 6,12 (d, J=5,5 Гц, 1H), 6,39-6,46 (m, 2H), 6,55 (d, J=3,4 Гц, 1H), 6,89 (t, J=5,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,4 Гц, 1H), 11,08 (s, 1H)
1198	1,12 (qd, J=12,0, 3,8 Гц, 2H), 1,42-1,45 (m, 1H), 1,55-1,58 (m, 2H), 1,59-1,78 (m, 8H), 2,10 (s, 3H), 2,68-2,74 (m, 2H), 2,86-2,90 (m, 4H), 3,07 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,20 (d, J=5,3 Гц, 2H), 6,39-6,48 (m, 2H), 6,64 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,98 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,07 (dd, J=8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,98 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H)
1199	1,14 (2H, qd, J=12,1, 3,8 Гц), 1,39-1,51 (1H, m), 1,65 (2H, d, J=12,1 Гц), 1,72-1,81 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,72 (2H, d, J=11,6 Гц), 3,08 (2H, t, J=6,3 Гц), 3,90 (2H, d, J=6,1 Гц), 5,27 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,26 (1H, d, J=1,8 Гц), 6,36-6,44 (3H, m), 6,77 (1H, d, J=1,8 Гц), 7,11 (1H, d, J=5,6 Гц), 7,34 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Гц), 7,92 (1H, d, J=2,4 Гц), 9,82 (1H, s)



1200	1,08-1,20 (2H, m), 1,39-1,52 (1H, m), 1,64 (2H, d, J=12,9 Гц), 1,76 (2H, t, J=11,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,66-2,76 (2H, m), 3,09 (2H, t, J=6,5 Гц), 3,85 (3H, s), 4,35 (2H, s), 6,44 (1H, d, J=8,4 Гц), 6,51 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,84 (1H, d, J=8,2 Гц), 6,97 (1H, t, J=8,1 Гц), 7,25 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,37 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,96 (1H, s), 8,18 (1H, s)
1201	1,08-1,20 (2H, m), 1,41-1,52 (1H, m), 1,61-1,70 (2H, m), 1,79 (2H, t, J=11,4 Гц), 2,13 (3H, s), 2,73 (2H, d, J=10,2 Гц), 3,09 (2H, t, J=6,2 Гц), 4,10 (2H, d, J=5,1 Гц), 6,20-6,30 (2H, m), 6,44 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,48 (1H, t, J=5,7 Гц), 6,67 (1H, dd, J=9,0, 2,1 Гц), 6,74 (1H, t, J=5,5 Гц), 7,36 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,45 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,97 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,26 (1H, s), 10,76 (1H, s)
1202	1,13 (2H, qd, J=12,0, 3,9 Гц), 1,38-1,50 (1H, m), 1,64 (2H, d, J=10,8 Гц), 1,76 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,67-2,75 (2H, m), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,21 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,07 (1H, d, J=5,5 Гц), 6,20 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,38-6,45 (2H, m), 6,68 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,33 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,65 (1H, d, J=5,4 Гц), 7,94 (1H, d, J=2,4 Гц), 10,91 (1H, s)
1203	(500 МГц, MeOD) 1,40-1,51 (2H, m), 1,78-1,90 (1H, m), 1,93-2,01 (2H, m), 2,70-2,80 (5H, m), 3,22 (2H, d, J=6,8 Гц), 3,34-3,38 (2H, m), 4,33 (2H, s), 6,53 (1H, d, J=8,7 Гц), 6,77 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,46 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,47-7,53 (2H, m), 8,00 (1H, d, J=2,0 Гц), 8,09 (1H, d, J=6,1 Гц), 9,59 (1H, s)
1204	1,16-1,24 (2H, m), 1,46-1,58 (1H, m), 1,69 (2H, d, J=13,0 Гц), 2,01 (2H, t, J=11,6 Гц), 2,24 (3H, s), 2,86 (2H, d, J=11,4 Гц), 3,09 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,08 (2H, s), 6,37-6,46 (2H, m), 6,75 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,24 (1H, d, J=2,6 Гц), 7,29 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,37 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,96 (1H, d, J=2,3 Гц), 10,75 (1H, s)
1205	1,12 (2H, qd, J=12,0, 3,8 Гц), 1,37-1,48 (1H, m), 1,59-1,67 (2H, m), 1,75 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (6H, d, J=2,8 Гц), 2,71 (2H, d, J=11,6 Гц), 3,04 (2H, t, J=6,2 Гц), 4,60 (2H, d, J=6,6 Гц), 5,87 (1H, t, J=6,5 Гц), 6,34-6,43 (3H, m), 6,99 (1H, d, J=3,6 Гц), 7,32 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,64 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=2,4 Гц), 10,96 (1H, s)
1206	1,12 (2H, qd, J=12,0, 3,9 Гц), 1,37-1,48 (1H, m), 1,63 (2H, d, J=12,7 Гц), 1,75 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,10 (3H, s), 2,66-2,75 (2H, m), 3,04 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,50 (2H, d, J=6,7 Гц), 6,35-6,44 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J=3,6, 1,9 Гц), 6,62 (1H, td, J=6,7, 2,6 Гц), 7,10-7,15 (1H, m), 7,33 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,82 (1H, d, J=5,0 Гц), 7,90 (1H, d, J=2,4 Гц), 11,23 (1H, s)

1207	1,13 (2H, qd, J=12,0, 3,8 Гц), 1,44 (1H, ddt, J=11,1, 7,4, 3,6 Гц), 1,64 (2H, d, J=12,7 Гц), 1,76 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,71 (2H, d, J=10,5 Гц), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,22 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,09 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,38-6,44 (2H, m), 6,65 (1H, t, J=2,5 Гц), 7,30 (1H, t, J=2,7 Гц), 7,33 (1H, s), 7,37 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,97 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,06 (1H, s), 11,23 (1H, s)
1208	1,14 (2H, qd, J=11,9, 3,7 Гц), 1,40-1,49 (1H, m), 1,61-1,67 (2H, m), 1,76 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,68-2,75 (2H, m), 3,09 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,16 (2H, d, J=5,4 Гц), 6,45 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,51 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,71 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,05 (1H, t, J=5,5 Гц), 7,25 (1H, d, J=2,1 Гц), 7,37 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,47 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,00 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,27 (1H, d, J=5,8 Гц), 9,09 (1H, s)
1209	1,12 (2H, qd, J=12,0, 3,8 Гц), 1,37-1,47 (1H, m), 1,59-1,66 (2H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,67-2,74 (2H, m), 3,05 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,40 (2H, d, J=6,3 Гц), 6,41 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,45 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,83 (1H, t, J=6,3 Гц), 7,28 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,36 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,63 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,86 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,98 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,36 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,97 (1H, s)
1210	1,14 (2H, qd, J=12,1, 3,8 Гц), 1,45 (1H, ddt, J=11,2, 7,7, 3,8 Гц), 1,64 (2H, d, J=12,7 Гц), 1,76 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,72 (2H, d, J=11,3 Гц), 2,82 (3H, d, J=4,6 Гц), 3,08 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,18 (2H, d, J=5,5 Гц), 6,45 (1H, d, J=8,8 Гц), 6,48 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,74 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,97 (1H, t, J=5,6 Гц), 7,15 (1H, d, J=2,2 Гц), 7,37 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,43 (1H, d, J=5,4 Гц), 8,00 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,19 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,51 (1H, q, J=4,5 Гц), 9,04 (1H, s)
1211	1,07-1,19 (2H, m), 1,38-1,51 (1H, m), 1,64 (2H, d, J=12,7 Гц), 1,71-1,81 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,71 (2H, d, J=10,6 Гц), 3,08 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,16 (2H, d, J=5,5 Гц), 4,86-4,94 (2H, m), 5,29-5,39 (1H, m), 6,39-6,50 (2H, m), 6,55 (1H, s), 6,89 (1H, t, J=5,7 Гц), 7,15 (1H, s), 7,33-7,40 (2H, m), 7,99 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,17 (1H, d, J=5,7 Гц), 9,02 (1H, s)
1212	1,10-1,19 (2H, m), 1,40-1,50 (1H, m), 1,65 (2H, d, J=12,8 Гц), 1,73-1,80 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,72 (2H, d, J=11,2 Гц), 3,08 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,08-4,12 (2H, m), 6,10 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,41-6,46 (2H, m), 7,03-7,09 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,94 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,97 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,14 (1H, s), 12,33 (1H, s)

1213	1,13 (2H, qd, J=12,1, 3,8 Гц), 1,39-1,49 (1H, m), 1,60-1,68 (2H, m), 1,76 (2H, td), 2,11 (3H, s), 2,71 (2H, dt, J=11,7, 3,3 Гц), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,22 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,09 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,38-6,44 (2H, m), 6,65 (1H, d, J=3,0 Гц), 7,30 (1H, d, J=3,1 Гц), 7,33 (1H, s), 7,37 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,97 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,06 (1H, s), 11,23 (1H, s)
1214	1,13 (2H, qd, J=12,0, 3,8 Гц), 1,38-1,50 (1H, m), 1,60-1,68 (2H, m), 1,76 (2H, td, J=11,7, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,71 (2H, dt, J=11,7, 3,4 Гц), 3,07 (2H, t, J=6,2 Гц), 4,24 (2H, d, J=5,3 Гц), 6,39-6,46 (2H, m), 6,58 (1H, dd, J=8,5, 4,2 Гц), 6,78 (1H, t, J=5,7 Гц), 7,20 (1H, dd, J=10,5, 8,5 Гц), 7,37 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,99 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,13 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,53 (1H, d, J=6,0 Гц), 9,29 (1H, s)
1215	1,14 (2H, qd, J=12,0, 3,9 Гц), 1,40-1,51 (1H, m), 1,61-1,69 (2H, m), 1,77 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,72 (2H, d, J=11,2 Гц), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,16 (2H, d, J=5,8 Гц), 5,81 (1H, t, J=6,0 Гц), 5,89 (1H, s), 6,38 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,40-6,44 (2H, m), 6,48-6,53 (1H, m), 6,97 (1H, dd, J=3,1, 2,3 Гц), 7,36 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,96 (1H, d, J=2,3 Гц), 10,59 (1H, s)
1216	1,07-1,19 (2H, m), 1,38-1,49 (1H, m), 1,64 (2H, d, J=12,8 Гц), 1,72-1,81 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,72 (2H, d, J=10,8 Гц), 3,07 (2H, t, J=6,2 Гц), 3,59 (3H, s), 4,22 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,12 (1H, d, J=5,5 Гц), 6,30 (1H, s), 6,37-6,46 (2H, m), 6,76 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,32 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,72 (1H, d, J=5,4 Гц), 7,94 (1H, d, J=2,4 Гц)
1217	1,08-1,20 (2H, m), 1,40-1,52 (1H, m), 1,65 (2H, d, J=12,7 Гц), 1,81 (2H, t, J=11,5 Гц), 2,14 (3H, s), 2,74 (2H, d, J=11,4 Гц), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 3,86 (3H, s), 4,29 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,34 (1H, d, J=5,4 Гц), 6,42 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,46 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,05 (1H, dd, J=9,2, 2,7 Гц), 7,14 (1H, d, J=2,7 Гц), 7,36 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,59 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,99 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,14 (1H, d, J=9,3 Гц), 8,25 (1H, d, J=5,4 Гц)
1218	1,07-1,20 (2H, m), 1,41-1,50 (1H, m), 1,64 (2H, d, J=11,4 Гц), 1,72-1,81 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,72 (2H, d, J=11,4 Гц), 3,08 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,27 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,16 (1H, d, J=5,5 Гц), 6,44 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,49 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,36 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,58 (1H, t, J=5,7 Гц), 7,95 (1H, d, J=5,5 Гц), 7,98 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,12 (1H, s), 12,99 (1H, s)

1219	1,09-1,19 (2H, m), 1,39-1,50 (1H, m), 1,64 (2H, d, J=10,9 Гц), 1,76 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,65 (3H, d, J=4,9 Гц), 2,72 (2H, d, J=11,4 Гц), 3,08 (2H, t, J=6,3 Гц), 3,99 (2H, d, J=5,7 Гц), 5,50 (1H, d, J=2,0 Гц), 5,78 (1H, q, J=4,9 Гц), 5,85 (1H, dd, J=5,8, 2,0 Гц), 6,36 (1H, t, J=5,7 Гц), 6,40-6,47 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,49 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,90 (1H, d, J=2,4 Гц)
1220	1,08-1,20 (2H, m), 1,40-1,51 (1H, m), 1,65 (2H, d, J=12,2 Гц), 1,80 (2H, t, J=11,6 Гц), 2,13 (3H, s), 2,74 (2H, d, J=11,1 Гц), 2,81 (3H, d, J=4,5 Гц), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,11 (2H, d, J=5,9 Гц), 5,63 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,37-6,45 (2H, m), 6,75 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,10 (1H, d, J=2,1 Гц), 7,23 (1H, d, J=2,8 Гц), 7,37 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,97 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,38-8,45 (1H, m), 10,80 (1H, s)
1221	1,14 (2H, qd, J=12,0, 3,8 Гц), 1,38-1,50 (1H, m), 1,60-1,68 (2H, m), 1,77 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,68-2,75 (2H, m), 3,04-3,11 (2H, m), 4,30 (2H, d, J=5,6 Гц), 5,88 (1H, t, J=5,6 Гц), 6,39 (1H, d, J=5,6 Гц), 6,45 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,50 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,40 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,95 (1H, d, J=5,5 Гц), 8,00 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,10 (1H, s), 12,21 (1H, s)
1222	1,14 (2H, qd, J=12,0, 3,9 Гц), 1,40-1,51 (1H, m), 1,60-1,68 (2H, m), 1,76 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,66-2,76 (2H, m), 3,09 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,06 (2H, d, J=5,4 Гц), 6,22 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,38-6,51 (4H, m), 7,16 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,35 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,48 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,11 (1H, d, J=7,3 Гц)
1223	1,13 (2H, qd, J=12,1, 3,8 Гц), 1,38-1,51 (1H, m), 1,59-1,67 (2H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,71 (2H, d, J=10,7 Гц), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,44 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,35 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,39 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,56-6,63 (2H, m), 6,84 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,08 (1H, t, J=2,6 Гц), 7,36 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Гц), 7,57 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,93 (1H, d, J=2,4 Гц), 11,08 (1H, s)
1224	(500 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 1,22-1,34 (2H, m), 1,53-1,66 (1H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 1,95-2,04 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,81-2,91 (2H, m), 3,14 (2H, d, J=6,9 Гц), 4,42 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=8,7, 0,8 Гц), 7,29 (1H, dd, J=8,9, 7,9 Гц), 7,47 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,66 (1H, dt, J=6,1, 1,0 Гц), 7,71 (1H, dd, J=8,9, 1,2 Гц), 7,95 (1H, dd, J=2,5, 0,9 Гц), 8,22 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,91 (1H, dd, J=1,9, 1,0 Гц)

1225	(500 МГц, Метанол-d4) 1,29 (2H, qd, J=12,4, 3,8 Гц), 1,55-1,65 (1H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 1,95-2,03 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,82-2,92 (2H, m), 3,15 (2H, d, J=6,9 Гц), 3,75 (3H, s), 4,37 (2H, s), 6,23 (1H, d, J=5,7 Гц), 6,50 (1H, dd, J=8,7, 0,8 Гц), 6,53 (1H, d, J=3,5 Гц), 7,00 (1H, d, J=3,5 Гц), 7,46 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,83 (1H, d, J=5,7 Гц, 1H), 7,93 (1H, dd, J=2,4, 0,9 Гц)
1226	(500 МГц, Метанол-d4) 1,29 (2H, qd, J=12,2, 3,8 Гц), 1,50-1,68 (1H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 1,99 (2H, td, J=12,1, 2,6 Гц), 2,25 (3H, s), 2,48 (3H, d, J=1,1 Гц), 2,87 (2H, d, J=11,3 Гц), 3,15 (2H, d, J=6,9 Гц), 4,36 (2H, s), 6,16 (1H, d, J=5,7 Гц), 6,52 (1H, d, J=8,7 Гц), 6,78 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,48 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,72 (1H, d, J=5,7 Гц), 7,95 (1H, d, J=2,3 Гц)
1227	(500 МГц, Метанол-d4) 1,20-1,36 (2H, m), 1,52-1,68 (1H, m), 1,74-1,86 (2H, m), 1,98 (2H, td, J=12,0, 2,6 Гц), 2,24 (3H, s), 2,80-2,93 (2H, m), 3,15 (2H, d, J=6,9 Гц), 4,59 (2H, s), 6,50 (1H, d, J=8,7 Гц), 6,55 (1H, d, J=3,5 Гц), 7,05 (1H, d, J=3,5 Гц), 7,48 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,94 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,12 (1H, s)
1228	1,33 (2H, brs), 1,76 (1H, brs), 1,85 (2H, d, J=14,1 Гц), 2,32 (3H, s), 2,69 (3H, s), 2,84 (2H, brs), 3,05-3,17 (2H, m), 3,36 (2H, brs, замаскирован посредством H <sub>2</sub> O), 4,17 (2H, d, J=5,9 Гц), 5,77 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,00 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,23 (1H, s), 6,41 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,47-6,56 (2H, m), 6,69 (1H, t, J=7,8 Гц), 7,38 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Гц), 7,95 (1H, d, J=2,3 Гц), 9,10 (1H, brs), 10,58 (1H, d, J=2,2 Гц)
1229	1,13 (2H, qd, J=12,0, 3,9 Гц), 1,38-1,50 (1H, m), 1,58-1,69 (2H, m), 1,70-1,81 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,65-2,76 (2H, m), 3,06 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,36 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,26 (1H, d, J=5,5 Гц), 6,35-6,47 (2H, m), 7,02 (1H, s), 7,37 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,81 (1H, d, J=5,5 Гц), 7,92-8,03 (2H, m). Один способный к обмену протон не наблюдали.
1230	1,05-1,20 (2H, m), 1,37-1,51 (1H, m), 1,65 (2H, d, J=12,7 Гц), 1,76 (2H, td, J=11,6, 2,6 Гц), 2,11 (3H, s), 2,72 (2H, d, J=9,8 Гц), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,18 (2H, d, J=5,8 Гц), 5,93 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,03 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,33-6,44 (2H, m), 6,55-6,61 (1H, m), 6,62 (1H, d, J=8,1 Гц), 6,79 (1H, t, J=7,8 Гц), 7,02-7,10 (1H, m), 7,37 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,92-7,99 (1H, m), 10,76 (1H, s)

1231	1,08-1,18 (2H, m), 1,26 (6H, d, J=6,9 Гц), 1,39-1,51 (1H, m), 1,64 (2H, d, J=11,9 Гц), 1,76 (2H, td, J=2,5, 11,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,71 (2H, d, J=11,6 Гц), 2,94 (1H, репет, J=6,5 Гц), 3,07 (2H, t, J=6,2 Гц), 4,20 (2H, d, J=5,5 Гц), 6,08 (1H, d, J=5,5 Гц), 6,23 (1H, s), 6,36-6,46 (2H, m), 6,71 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,33 (1H, dd, J=2,4, 8,6 Гц), 7,68 (1H, d, J=5,5 Гц), 7,95 (1H, d, J=2,3 Гц), 10,97 (1H, s)
1232	1,13 (2H, qd, J=3,8, 12,0 Гц), 1,38-1,50 (1H, m), 1,64 (2H, d, J=11,1 Гц), 1,76 (2H, td, J=2,5, 11,7 Гц), 2,11 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,71 (2H, d, J=11,6 Гц), 3,06 (2H, t, J=6,2 Гц), 4,20 (2H, d, J=6,0 Гц), 5,90 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,32 (1H, s), 6,36-6,43 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J=2,4, 8,6 Гц), 7,94 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=2,3 Гц), 10,95 (1H, s)
1233	1,14 (2H, qd, J=12,0, 3,8 Гц), 1,39-1,50 (1H, m), 1,61-1,68 (2H, m), 1,76 (2H, td, J=11,5, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,71 (2H, d, J=11,6 Гц), 3,08 (2H, t, J=6,3 Гц), 3,73 (3H, s), 4,18 (2H, d, J=5,8 Гц), 5,51 (1H, s), 6,39-6,45 (2H, m), 6,47 (1H, d, J=3,4 Гц), 6,83 (1H, d, J=3,4 Гц), 6,91 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,33 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Гц), 7,94 (1H, d, J=2,4 Гц), 10,79 (1H, s)
1234	1,14 (2H, qd, J=12,0, 3,8 Гц), 1,40-1,50 (1H, m), 1,61-1,68 (2H, m), 1,72-1,80 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,14-2,16 (3H, m), 2,68-2,74 (2H, m), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,06 (2H, d, J=6,0 Гц), 5,51 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,37-6,44 (2H, m), 6,98-7,02 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Гц), 7,75 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,96 (1H, d, J=2,3 Гц), 10,71 (1H, s)
1235	1,08-1,19 (2H, m), 1,39-1,50 (1H, m), 1,61-1,67 (2H, m), 1,76 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,30 (3H, d, J=0,9 Гц), 2,67-2,78 (2H, m), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,02 (2H, d, J=6,0 Гц), 5,46 (1H, t, J=6,1 Гц), 5,86 (1H, d, J=1,1 Гц), 6,34-6,46 (2H, m), 6,93 (1H, d, J=2,6 Гц), 7,36 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,62 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,94 (1H, d, J=2,3 Гц), 10,88 (1H, s)
1236	1,14 (2H, qd, J=12,0, 3,9 Гц), 1,40-1,49 (1H, m), 1,60-1,67 (2H, m), 1,72-1,79 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,69-2,75 (2H, m), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 3,28 (2H, s), 4,15 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,25 (1H, d, J=6,0 Гц), 6,42 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,46 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,56 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,31 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,64 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,92 (1H, d, J=2,4 Гц)

1237	1,14 (2H, qd, J=11,9, 3,9 Гц), 1,40-1,51 (1H, m), 1,60-1,69 (2H, m), 1,81 (2H, t, J=11,3 Гц), 2,13 (3H, s), 2,74 (2H, d, J=11,0 Гц), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,22 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,22 (1H, d, J=1,4 Гц), 6,38-6,46 (3H, m), 6,73 (1H, t, J=2,6 Гц), 6,96 (1H, s), 7,30 (1H, t, J=2,8 Гц), 7,37 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,97 (1H, d, J=2,4 Гц), 11,21 (1H, s)
1238	1,13 (2H, qd, J=12,1, 3,9 Гц), 1,39-1,49 (1H, m), 1,60-1,68 (2H, m), 1,76 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,71 (2H, d, J=11,5 Гц), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 3,76 (3H, s), 4,22 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,26 (1H, s), 6,38-6,44 (2H, m), 6,47 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,72 (1H, d, J=3,1 Гц), 7,02 (1H, s), 7,27 (1H, d, J=3,1 Гц), 7,36 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Гц), 7,96 (1H, d, J=2,3 Гц)
1239	(500 МГц, Метанол-d4) 1,23-1,37 (5H, m), 1,54-1,67 (1H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 1,99 (2H, t, J=11,8 Гц), 2,25 (3H, s), 2,74 (2H, q, J=7,6 Гц), 2,83-2,93 (2H, m), 3,14 (2H, d, J=6,9 Гц), 4,36 (2H, s), 6,17 (1H, d, J=5,6 Гц), 6,23 (1H, s), 6,50 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,46 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Гц), 7,69 (1H, dd, J=5,6, 1,6 Гц), 7,92 (1H, d, J=2,4 Гц)
1240	(500 МГц, Метанол-d4) 1,22-1,35 (2H, m), 1,52-1,67 (1H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 1,91-2,01 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,81-2,92 (2H, m), 3,13 (3H, d, J=6,9 Гц), 4,26 (2H, s), 6,16 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,47 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,53 (1H, d, J=3,2 Гц), 6,68 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,09 (1H, d, J=3,2 Гц), 7,48 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Гц), 7,92 (1H, d, J=2,3 Гц)
1241	1,14 (2H, qd, J=11,9, 3,8 Гц), 1,35-1,53 (1H, m), 1,65 (2H, d, J=12,8 Гц), 1,73-1,81 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,72 (2H, d, J=11,4 Гц), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,17 (2H, d, J=5,9 Гц), 5,99 (1H, d, J=1,6 Гц), 6,35 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,42 (2H, d, J=8,1 Гц), 6,62 (2H, t, J=2,2 Гц), 7,09 (1H, d, J=3,1 Гц), 7,35 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,95 (1H, d, J=2,3 Гц), 10,90 (1H, s)
1242	(500 МГц, Метанол-d4) 1,28 (2H, qd, J=12,3, 3,9 Гц), 1,51-1,67 (1H, m), 1,74-1,83 (2H, m), 1,98 (2H, app td, J=11,9, 2,6 Гц), 2,24 (3H, s), 2,82-2,91 (2H, m), 3,13 (2H, d, J=6,9 Гц), 3,86 (3H, s), 4,22 (2H, s), 6,16 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,44 (1H, d, J=8,1 Гц), 6,47 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,51 (1H, d, J=3,1 Гц), 7,08 (1H, d, J=3,2 Гц), 7,47 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,91 (1H, d, J=2,3 Гц)
1243	(500 МГц, Метанол-d4) 1,29 (2H, qd, J=12,5, 3,8 Гц), 1,51-1,67 (1H, m), 1,73-1,84 (2H, m), 1,99 (2H, app td, J=12,1, 2,6 Гц), 2,25 (3H, s), 2,81-2,94 (2H, m), 3,15 (2H, d, J=6,9 Гц), 4,35 (2H, s), 6,23 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,45 (1H, s), 6,51 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,45 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,74 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,92 (1H, d, J=2,3 Гц)

1244	1,13 (2H, qd, J=12,1, 3,9 Гц), 1,39-1,50 (1H, m), 1,59-1,68 (2H, m), 1,76 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,71 (2H, d, J=11,5 Гц), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,18 (2H, d, J=5,9 Гц), 5,84 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,34-6,45 (2H, m), 6,64 (1H, d, J=3,1 Гц), 7,20 (1H, s), 7,29 (1H, d, J=3,1 Гц), 7,36 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,96 (1H, d, J=2,3 Гц), 11,17 (1H, s)
1245	1,14 (2H, qd, J=12,0, 3,8 Гц), 1,39-1,52 (1H, m), 1,64 (2H, d, J=11,5 Гц), 1,76 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,72 (2H, d, J=11,5 Гц), 3,08 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,10 (2H, d, J=5,4 Гц), 6,16 (2H, s), 6,40 (1H, d, J=2,1 Гц), 6,44 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,48 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,56-6,65 (2H, m), 6,72 (1H, t, J=5,5 Гц), 7,35 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,56 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,97 (1H, d, J=2,4 Гц)
1246	1,14 (2H, qd, J=11,9, 3,8 Гц), 1,39-1,50 (1H, m), 1,61-1,68 (2H, m), 1,76 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,68-2,75 (2H, m), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,21 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,02 (1H, s), 6,39-6,46 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J=3,4, 1,8 Гц), 6,75 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,93 (1H, dd, J=3,5, 2,1 Гц), 7,34 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,96 (1H, d, J=2,4 Гц), 10,89 (1H, s)
1247	1,14 (2H, qd, J=12,0, 3,8 Гц), 1,41-1,49 (1H, m), 1,60-1,67 (2H, m), 1,72-1,80 (2H, m), 2,07-2,14 (4H, m), 2,71 (3H, d, J=11,3 Гц), 3,08 (2H, t, J=6,2 Гц), 3,82 (3H, s), 4,24 (2H, d, J=5,4 Гц), 6,17 (1H, d, J=5,6 Гц), 6,43 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,47 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,31-7,40 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=5,5 Гц), 7,97 (1H, d, J=2,4 Гц)
1248	1,15 (2H, qd, J=12,0, 3,9 Гц), 1,41-1,50 (1H, m), 1,61-1,69 (2H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,69-2,75 (2H, m), 3,09 (2H, t, J=6,2 Гц), 3,76 (3H, s), 4,24 (2H, d, J=5,2 Гц), 6,31 (1H, d, J=5,7 Гц), 6,46 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,52 (1H, t, J=5,7 Гц), 7,37 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,88 (1H, d, J=5,6 Гц), 7,91 (1H, s), 7,99 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,35 (1H, t, J=5,3 Гц)
1249	1,24 (2H, qd, J=13,3, 12,9, 3,9 Гц), 1,59-1,70 (3H, m), 1,81 (2H, td, J=11,7, 2,3 Гц), 2,13 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,70-2,77 (2H, m), 4,05 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,36 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,06 (1H, d, J=5,5 Гц), 6,21 (1H, s), 6,74 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,84 (1H, t, J=6,2 Гц), 7,59-7,71 (2H, m), 8,13 (1H, d, J=2,4 Гц), 10,95 (1H, s)
1250	3,76 (2H, t, J=5,5 Гц), 3,90-4,03 (5H, m), 4,33 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,71 (2H, s), 6,48 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,60 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,99 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,10-7,19 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,61 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,4 Гц)



1251	(Метанол-d4, 500 МГц) 1,25-1,39 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 1H), 1,79-1,86 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,85-2,96 (m, 2H), 3,18 (d, J=6,9 Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,54 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,51 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,95-8,00 (m, 2H)
1252	1,13 (4H, qd, J=12,0, 3,8 Гц), 1,41-1,49 (2H, m), 1,64 (4H, d, J=12,6 Гц), 1,72-1,80 (4H, m), 2,11 (5H, s), 2,71 (5H, d, J=11,2 Гц), 3,07 (4H, t, J=6,2 Гц), 4,25 (4H, d, J=5,7 Гц), 5,75 (1H, s), 6,15 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,42 (2H, d, J=8,6 Гц), 6,45 (2H, t, J=5,7 Гц), 7,14-7,21 (4H, m), 7,27 (2H, s), 7,35 (2H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,55 (2H, s), 7,85 (2H, d, J=5,5 Гц), 7,97 (2H, d, J=2,4 Гц)
1253	1,09-1,21 (2H, qd, J=12,0, 3,9 Гц), 1,42-1,50 (1H, m), 1,62-1,68 (2H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 2,12-2,16 (3H, s), 2,71-2,78 (2H, m), 3,04-3,10 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,21-4,26 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,09-6,14 (1H, d, J=5,5 Гц), 6,38-6,43 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,43-6,48 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,05-7,09 (1H, s), 7,10-7,16 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,32-7,37 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,79-7,84 (1H, d, J=5,5 Гц), 7,94-7,98 (1H, d, J=2,4 Гц)
1254	1,08-1,19 (2H, m), 1,43-1,46 (1H, m), 1,60-1,66 (2H, m), 1,76 (2H, t, J=11,4 Гц), 2,11 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,71 (2H, d, J=11,1 Гц), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,45 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,18 (1H, s), 6,40 (2H, d, J=7,9 Гц), 7,33 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,48 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,92 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,02 (1H, s), 11,29 (1H, s)
1255	1,13 (2H, qd, J=12,1, 3,8 Гц), 1,38-1,47 (1H, m), 1,61-1,67 (2H, m), 1,76 (2H, td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,08-2,12 (6H, m), 2,71 (2H, dd, J=11,4, 3,5 Гц), 3,05 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,55 (2H, d, J=6,5 Гц), 6,06 (1H, t, J=6,6 Гц), 6,35-6,43 (3H, m), 7,31 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,61 (1H, s), 7,89 (1H, d, J=2,4 Гц), 11,84 (1H, s)
1256	1,14 (2H, qd, J=11,9, 3,8 Гц), 1,41-1,50 (1H, m), 1,65 (2H, d, J=12,8 Гц), 1,74-1,85 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,73 (2H, d, J=10,9 Гц), 3,08 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,21 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,23 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,39-6,46 (2H, m), 6,53 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,76 (1H, t, J=2,6 Гц), 7,10 (1H, s), 7,33-7,40 (2H, m), 7,98 (1H, d, J=2,4 Гц), 11,33 (1H, s).
1257	1,13 (2H, app qd, J=12,0, 3,8 Гц), 1,19 (6H, s), 1,39-1,50 (1H, m), 1,60-1,68 (2H, m), 1,76 (2H, app td, J=11,6, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,55 (2H, s), 2,68-2,75 (2H, m), 3,07 (2H, app t, J=6,3 Гц), 4,09 (2H, d, J=6,0 Гц), 5,68 (1H, s), 5,84 (1H, d, J=5,9 Гц), 5,96 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,38-6,44 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,36 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,88 (1H, d, J=2,3 Гц).

1258	1,14 (2H, qd, J=12,0, 3,8 Гц), 1,40-1,49 (1H, m), 1,64 (2H, d, J=12,7 Гц), 1,76 (2H, td, J=11,7, 2,5 Гц), 2,11 (3H, s), 2,69-2,75 (2H, m), 3,08 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,06 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,43 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,45-6,52 (3H, m), 6,82 (1H, t, J=5,7 Гц), 7,31 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,92 (1H, d, J=2,4 Гц), 7,96-8,01 (2H, m).
1259	1,13 (2H, qd, J=12,0, 3,9 Гц), 1,40-1,51 (1H, m), 1,61-1,68 (2H, m), 1,78 (2H, t, J=11,5 Гц), 2,12 (3H, s), 2,68-2,76 (2H, m), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 3,73 (3H, s), 4,23 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,06 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,36-6,43 (2H, m), 6,63 (1H, d, J=3,1 Гц), 6,68 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,20 (1H, d, J=3,1 Гц), 7,30 (1H, s), 7,37 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,71 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=2,4 Гц).
1260	1,08-1,20 (2H, m), 1,39-1,51 (1H, m), 1,64 (2H, dd, J=13,5, 3,7 Гц), 1,79 (2H, t, J=11,1 Гц), 2,13 (3H, s), 2,40-2,48 (2H, m), 2,70-2,77 (2H, m), 3,08 (2H, t, J=6,3 Гц), 3,27 (2H, t, J=6,9 Гц), 3,55 (2H, t, J=12,8 Гц), 4,19 (2H, d, J=5,4 Гц), 6,41-6,50 (2H, m), 6,65 (1H, d, J=2,2 Гц), 7,01 (1H, t, J=5,5 Гц), 7,10 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Гц), 7,36 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,90 (1H, s), 7,99 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,60 (1H, s)
1261	1,14 (2H, qd, J=12,1, 3,8 Гц), 1,41-1,49 (1H, m), 1,61-1,67 (2H, m), 1,72-1,80 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,69-2,74 (2H, m), 3,08 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,30 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,44 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,48 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,67 (1H, s), 6,71 (1H, d, J=3,4 Гц), 7,33 (1H, d, J=3,4 Гц), 7,35 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,46 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,99 (1H, d, J=2,4 Гц).
1262	1,05-1,19 (2H, m), 1,39-1,49 (1H, m), 1,58-1,66 (2H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,67-2,78 (2H, m), 3,07 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,20 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,27 (1H, s), 6,42 (2H, d, J=8,1 Гц), 6,45-6,50 (1H, m), 6,76 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,35 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,96 (1H, d, J=2,3 Гц)
1263	1,08-1,21 (2H, m), 1,39-1,56 (1H, m), 1,61-1,72 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,70-2,80 (2H, m), 3,08 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,33 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,44 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,48 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,69 (1H, d, J=3,4 Гц), 6,95 (1H, s), 7,28 (1H, d, J=3,4 Гц), 7,31-7,48 (2H, m), 7,97 (1H, d, J=2,4 Гц).
1264	1,08-1,19 (2H, m), 1,36-1,52 (1H, m), 1,61-1,67 (2H, m), 1,72-1,81 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,68-2,74 (2H, m), 3,07 (2H, app t, J=6,3 Гц), 4,29 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,40-6,48 (2H, m), 6,65 (1H, dd, J=3,5, 1,9 Гц), 6,93 (1H, s), 7,15 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,21 (1H, dd, J=3,4, 2,4 Гц), 7,30 (1H, d, J=3,7 Гц), 7,34 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,63 (1H, d, J=3,7 Гц), 7,95 (1H, d, J=2,4 Гц), 11,27 (1H, s)

1265	1,59-1,72 (1H, m), 1,99 (2H, tdd, J=18,4, 7,1, 4,5 Гц), 2,07-2,17 (1H, m), 2,30-2,42 (1H, m), 2,97 (1H, dd, J=10,3, 8,6 Гц), 3,25 (1H, td, J=9,8, 6,9 Гц), 3,46 (1H, ddd, J=10,7, 8,2, 2,7 Гц), 3,62 (1H, dd, J=10,2, 7,4 Гц), 4,28 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,17 (1H, tt, J=56,4, 4,5 Гц), 6,36 (1H, dd, J=8,7, 0,8 Гц), 6,50 (2H, s), 6,52-6,55 (1H, m), 6,57 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,1 Гц), 7,16 (1H, d, J=5,3 Гц), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,50 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,72 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=2,3 Гц)
1266	1,59-1,74 (1H, m), 2,00 (2H, tdd, J=18,5, 7,2, 4,5 Гц), 2,14 (1H, qd, J=12,4, 6,7 Гц), 2,30-2,42 (1H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,23-3,31 (1H, m), 3,42-3,52 (1H, m), 3,64 (1H, dd, J=10,3, 7,4 Гц), 4,22 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,18 (1H, tt, J=56,4, 4,5 Гц), 6,40 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,56 (2H, s), 6,71 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,93 (1H, dd, J=9,1, 2,3 Гц), 6,97 (1H, t, J=5,6 Гц), 7,51 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Гц), 7,65 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,10 (1H, d, J=2,3 Гц)
1267	3,11 (2H, t, J=5,5 Гц), 3,70 (2H, s), 3,96 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,36 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,60 (2H, s), 6,71 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,92-7,01 (2H, m), 7,10 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,36 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,82 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,93 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,19 (1H, d)
1268	2,85 (1H, br s), 3,01-3,06 (1H, m), 3,25-3,27 (1H, m), 3,92-4,04 (2H, m), 4,30-4,34 (2H, m), 4,39 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,42-4,47 (1H, m), 6,14 (1H, d, J=1,8 Гц), 6,49 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,67 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,81 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,13 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,17 (1H, d, J=6,7 Гц), 7,32 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,36 (1H, d, J=1,7 Гц), 7,71-7,74 (2H, m), 8,18 (1H, d, J=2,2 Гц).
1269	4,00-4,02 (2H, m), 4,11-4,14 (2H, m), 4,33-4,35 (4H, m), 4,69 (2H, s), 4,76 (1H, t, J=5,3 Гц), 6,48 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,59-6,62 (1H, m), 6,96 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,12-7,18 (2H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,21 (1H, d, J=2,1 Гц).
1270	2,65 (1H, dd, J=14,0, 3,2 Гц), 3,14 (2H, dd, J=14,0, 7,1 Гц), 4,16 (2H, s), 4,19 (2H, d, J=2,6 Гц), 4,28 (2H, d, J=5,7 Гц), 4,92 (1H, dd, J=7,0, 3,1 Гц), 6,51 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,56 (2H, s), 6,73 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,95 (1H, dd, J=9,1, 2,3 Гц), 7,01 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,04 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,36 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,61 (1H, dd, J=8,5, 2,3 Гц), 7,66 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,18 (1H, d, J=2,3 Гц)

1271	2,90-2,98 (2H, m), 3,73-3,84 (2H, m), 3,88-3,99 (2H, m), 4,02-4,11 (2H, m), 4,32 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,64 (2H, d, J=7,0 Гц), 6,69 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,70 (2H, s), 6,85 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,05 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,15-7,23 (2H, m), 7,34 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,59 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,72 (1H, d, J=6,2 Гц), 8,19 (1H, d, J=2,4 Гц)
1272	2,90-2,98 (2H, m), 3,76-3,85 (2H, m), 3,95 (2H, dd, J=5,8, 2,7 Гц), 4,04-4,10 (2H, m), 4,25 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,55 (2H, s), 6,65 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,74 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,90 (1H, d, J=8,8 Гц), 6,93-7,00 (2H, m), 7,03 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,61 (1H, dd, J=8,8, 2,5 Гц), 7,66 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,5 Гц)
1273	2,86 (1H, br s), 3,00-3,08 (1H, m), 3,24-3,28 (1H, m), 3,93-4,04 (2H, m), 4,30-4,35 (4H, m), 4,44-4,49 (1H, m), 6,15 (1H, s), 6,57 (2H, s), 6,71 (1H, s), 6,86 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,95 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,04-7,09 (1H, m), 7,36 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,65 (1H, s), 7,74 (1H, dd, J=8,5, 2,3 Гц), 7,92 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,0 Гц)
1274	4,05 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,19 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,34 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,90 (2H, s), 6,48 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,61 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,04 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,13 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,16 (1H, d, J=6,2 Гц), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,35 (1H, t, J=51,9 Гц), 7,64 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,22 (1H, d, J=2,3 Гц)
1275	4,07 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,23 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,35 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,94 (2H, s), 6,48 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,62 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,04 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,09-7,20 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,65 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,23 (1H, d, J=2,3 Гц)
1276	3,99 (2H, t, J=5,3 Гц), 4,11 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,34 (2H, d, J=5,7 Гц), 4,82 (2H, s), 6,40-6,58 (3H, m), 6,61 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,01 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,11-7,22 (2H, m), 7,31 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,63 (1H, dd, J=8,7, 2,5 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,21 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,45 (1H, s)
1277	4,06 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,19 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,35 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,91 (2H, s), 6,16 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,54 (1H, s), 7,06 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,10 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,35 (1H, t, J=51,9 Гц), 7,62 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=5,6 Гц), 8,21 (1H, d, J=2,4 Гц), 11,97 (1H, s)

1278	2,30 (3H, s), 4,05 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,19 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,34 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,90 (2H, s), 6,07 (1H, d, J=5,6 Гц), 6,22 (1H, s), 6,87 (1H, t, J=6,2 Гц), 7,05 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,35 (1H, t, J=51,9 Гц), 7,62 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,65 (1H, d, J=5,5 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,3 Гц), 10,97 (1H, s)
1279	2,28 (3H, s), 3,94 (2H, t, J=5,1 Гц), 3,99 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,33 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,78 (2H, s), 6,49 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,61 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,02 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,10-7,20 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,62 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,21 (1H, d, J=2,3 Гц)
1280	4,08 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,23 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,35 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,95 (2H, s), 6,15 (1H, d, J=5,7 Гц), 6,54 (1H, s), 7,07 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,11 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,63 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=5,6 Гц), 8,21 (1H, d, J=2,4 Гц), 11,98 (1H, s)
1281	2,64 (3H, d, J=5,0 Гц), 4,07 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,12 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,20 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,92 (2H, s), 5,50 (1H, d, J=2,0 Гц), 5,79-5,90 (2H, m), 6,55 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,07 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,35 (1H, t, J=51,9 Гц), 7,50 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,58 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 8,15 (1H, d, J=2,4 Гц)
1282	2,34 (3H, s), 4,07 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,22 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,32 (2H, d, J=5,3 Гц), 4,94 (2H, s), 6,33 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,49 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,98 (1H, s), 7,14-7,20 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,72 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,01 (1H, s)
1283	4,09 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,23 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,29 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,96 (2H, s), 6,67 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,99 (1H, t, J=5,7 Гц), 7,06-7,12 (2H, m), 7,37 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,68 (1H, dd, J=8,7, 2,5 Гц), 7,74 (1H, d, J=8,9 Гц), 8,16 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,26 (1H, d, J=2,1 Гц), 8,85 (1H, s).
1284	2,46 (3H, s), 4,06 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,23 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,32 (2H, d, J=5,4 Гц), 4,94 (2H, s), 6,41 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,46-6,56 (3H, m), 6,83 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,13 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,42 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,74 (1H, d, J=6,1 Гц)
1285	1,51 (3H, d, J=6,8 Гц), 3,52 (1H, ddd, J=14,9, 11,6, 3,8 Гц), 4,08 (1H, td, J=11,9, 4,4 Гц), 4,20-4,27 (1H, m), 4,33 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,68 (1H, dd, J=14,6, 4,3 Гц), 5,88 (1H, q, J=6,8 Гц), 6,48 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,61 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,00 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,10-7,20 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,63 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,21 (1H, d, J=2,4 Гц)

1286	2,70 (2H, t, J=5,8 Гц), 3,64 (3H, s), 3,85 (2H, t, J=5,8 Гц), 4,30 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,46 (2H, s), 6,47 (2H, s), 6,52-6,59 (2H, m), 6,86 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,10-7,18 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,54 (1H, dd, J=8,8, 2,5 Гц), 7,72 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,15 (1H, d, J=2,4 Гц)
1287	1,40 (3H, d, J=6,5 Гц), 3,48 (1H, dd, J=13,8, 3,4 Гц), 4,36 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,48 (1H, d, J=16,9 Гц), 4,56 (1H, d, J=13,8 Гц), 4,71-4,80 (1H, m), 5,25 (1H, d, J=17,0 Гц), 6,48 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,63 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,00 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,11-7,21 (2H, m), 7,31 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,66 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,23 (1H, d, J=2,3 Гц)
1288	4,09 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,20 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,24 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,95 (2H, s), 6,20 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,42 (1H, dd, J=7,3, 2,3 Гц), 6,61 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,08 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,15 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,47-7,49 (1H, m), 7,65 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Гц), 8,12 (1H, dd, J=7,4, 0,8 Гц), 8,23 (1H, d, J=2,3 Гц).
1289	4,08 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,20-4,26 (4H, m), 4,95 (2H, s), 6,03 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,92 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,07 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,41 (1H, d, J=2,8 Гц), 7,68 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,87 (1H, d, J=2,6 Гц), 8,23 (1H, d, J=2,3 Гц), 11,45 (1H, s).
1290	1,19 (6H, d, J=6,2 Гц), 4,09 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,17 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,24 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,96 (2H, s), 5,12 (1H, мультиплет, J=6,2 Гц), 5,71 (1H, d, J=2,0 Гц), 6,20 (1H, dd, J=5,8, 2,1 Гц), 6,88 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,08 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,55-7,64 (2H, m), 8,16 (1H, d, J=2,3 Гц).
1291	1,52 (6H, s), 4,58 (2H, d, J=6,1 Гц), 5,26 (1H, s), 6,52 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,83 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,14 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,35 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,77 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,00-8,09 (2H, m), 8,50 (1H, s), 8,60 (1H, d, J=2,0 Гц)
1292	4,09 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,23 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,41 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,96 (2H, s), 6,72 (2H, d, J=19,7 Гц), 7,08 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,58 (1H, s), 7,65 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 8,24 (1H, d, J=2,4 Гц)
1293	(Метанол-d <sub>4</sub> , 500 МГц) 2,38 (3H, s), 4,15 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,34 (2H, t, J=5,3 Гц), 4,47 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,12 (1H, s), 6,42 (1H, s), 7,04 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,71 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Гц), 8,25 (1H, d, J=2,4 Гц)

1294	1,51 (3H, d, J=6,8 Гц), 3,52 (1H, ddd, J=14,9, 11,6, 3,8 Гц), 4,08 (1H, td, J=11,9, 4,4 Гц), 4,20-4,27 (1H, m), 4,33 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,68 (1H, dd, J=14,6, 4,3 Гц), 5,88 (1H, q, J=6,8 Гц), 6,48 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,61 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,00 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,10-7,20 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,63 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,21 (1H, d, J=2,4 Гц)
1295	1,51 (3H, d, J=6,8 Гц), 3,52 (1H, ddd, J=14,9, 11,6, 3,8 Гц), 4,08 (1H, td, J=11,9, 4,4 Гц), 4,20-4,27 (1H, m), 4,33 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,68 (1H, dd, J=14,6, 4,3 Гц), 5,88 (1H, q, J=6,8 Гц), 6,48 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,61 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,00 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,10-7,20 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,63 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,21 (1H, d, J=2,4 Гц)
1296	1,40 (3H, d, J=6,5 Гц), 3,48 (1H, dd, J=13,8, 3,4 Гц), 4,36 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,48 (1H, d, J=16,9 Гц), 4,56 (1H, d, J=13,8 Гц), 4,71-4,80 (1H, m), 5,25 (1H, d, J=17,0 Гц), 6,48 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,63 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,00 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,11-7,21 (2H, m), 7,31 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,66 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,23 (1H, d, J=2,3 Гц)
1297	1,40 (3H, d, J=6,5 Гц), 3,48 (1H, dd, J=13,8, 3,4 Гц), 4,36 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,48 (1H, d, J=16,9 Гц), 4,56 (1H, d, J=13,8 Гц), 4,71-4,80 (1H, m), 5,25 (1H, d, J=17,0 Гц), 6,48 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,63 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,00 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,11-7,21 (2H, m), 7,31 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,66 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,23 (1H, d, J=2,3 Гц)
1298	4,12 (t, J=5,4 Гц, 2H), 4,27 (t, J=5,4 Гц, 2H), 4,51 (d, J=5,6 Гц, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,31 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,76 (t, J=5,8 Гц, 1H), 7,13 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J=6,1 Гц, 1H)
1299	4,10 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,23 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,42 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,99 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,59 (1H, t, J=5,6 Гц), 6,76 (2H, br s), 7,16-7,24 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,39 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,2 Гц), 8,10 (1H, s)
1300	3,73 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,24 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,37 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,61 (2H, s), 6,44-6,49 (3H, m), 6,68 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,03-7,08 (2H, m), 7,10 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,19 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,25-7,32 (3H, m), 7,73 (1H, d, J=6,0 Гц)

1301	4,16 (t, J=5,5 Гц, 2H), 4,25 (t, J=5,4 Гц, 2H), 4,49 (d, J=5,4 Гц, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,39 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,65 (t, J=5,7 Гц, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,76 (d, J=6,1 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H)
1302	2,28 (3H, s), 3,57 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,20 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,38 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,55 (2H, s), 6,51 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,66 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,14 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,17 (1H, d, J=6,2 Гц), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,61 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,74 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,16 (1H, d, J=2,3 Гц).
1303	1,51 (3H, d, J=6,8 Гц), 2,34 (3H, s), 3,46-3,56 (1H, m), 4,06-4,12 (1H, m), 4,20-4,26 (1H, m), 4,31 (2H, d, J=5,1 Гц), 4,68 (1H, dd, J=14,5, 4,3 Гц), 5,89 (1H, q, J=6,8 Гц), 6,31 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,48 (2H, s), 6,57 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,93 (1H, s), 7,14-7,20 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,71 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,99 (1H, s)
1304	1,51 (3H, d, J=6,8 Гц), 2,34 (3H, s), 3,51 (1H, ddd, J=15,0, 11,7, 3,9 Гц), 4,05-4,12 (1H, m), 4,23 (1H, dd, J=12,2, 3,6 Гц), 4,31 (2H, d, J=5,3 Гц), 4,68 (1H, dd, J=14,5, 4,3 Гц), 5,89 (1H, q, J=6,8 Гц), 6,31 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,49 (2H, s), 6,57 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,93 (1H, s), 7,13-7,21 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,71 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,99 (1H, s)
1305	1,51 (3H, d, J=6,8 Гц), 2,34 (3H, s), 3,51 (1H, ddd, J=15,0, 11,6, 3,8 Гц), 4,08 (1H, td, J=11,9, 4,4 Гц), 4,23 (1H, dd, J=12,4, 3,6 Гц), 4,31 (2H, d, J=5,3 Гц), 4,68 (1H, dd, J=14,6, 4,3 Гц), 5,89 (1H, q, J=6,8 Гц), 6,31 (1H, t, J=5,5 Гц), 6,49 (2H, s), 6,57 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,93 (1H, s), 7,13-7,21 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,71 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,99 (1H, s)
1306	3,66 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,20 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,51 (2H, d, J=5,7 Гц), 4,62 (2H, s), 6,52 (2H, d, J=5,3 Гц), 6,59 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,74 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,13-7,20 (2H, m), 7,35 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,18 (1H, d, J=2,2 Гц), 8,61 (1H, d, J=2,2 Гц)
1307	0,84-0,92 (2H, m), 0,94-1,02 (2H, m), 2,09-2,18 (1H, m), 4,06 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,20 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,47 (2H, d, J=5,2 Гц), 4,94 (2H, s), 6,39 (1H, t, J=5,5 Гц), 6,50-6,62 (4H, m), 7,15-7,21 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,72 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,99 (1H, s)
1308	1,23 (6H, d, J=6,8 Гц), 3,21-3,28 (1H, m), 4,09 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,24 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,34 (2H, d, J=5,1 Гц), 4,97 (2H, s), 6,28 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,49 (2H, s), 6,59 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,00 (1H, s), 7,15 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,18 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,70 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,07 (1H, s)



1309	1,21 (3H, t, J=7,5 Гц), 2,71 (2H, q, J=7,5 Гц), 4,08 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,23 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,34 (2H, d, J=5,4 Гц), 4,95 (2H, s), 6,34 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,49 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,95 (1H, s), 7,14-7,20 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,71 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,04 (1H, s)
1310	2,28 (3H, s), 2,95-3,04 (2H, m), 3,73-3,85 (2H, m), 3,91-4,02 (4H, m), 4,32 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,51 (2H, s), 6,56-6,63 (2H, m), 6,84 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,12-7,20 (2H, m), 7,31 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,60 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Гц), 7,72 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,19 (1H, d, J=2,4 Гц)
1311	1,05 (3H, d, J=6,8 Гц), 4,21 (1H, d, J=12,6 Гц), 4,29-4,34 (1H, m), 4,36 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,43 (1H, d, J=17,3 Гц), 5,20-5,27 (2H, m), 6,48 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,63 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,97 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,14 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,17 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,31 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,66 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,26 (1H, d, J=2,4 Гц).
1312	3,07 (2H, t, J=5,5 Гц), 3,67 (2H, s), 3,93 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,40 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,50-6,57 (3H, m), 6,69 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,93 (1H, d, J=8,5, 0,7 Гц), 7,10-7,20 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,35 (1H, s), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,79 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 8,16 (1H, d)
1313	2,31 (3H, s), 4,08 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,23 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,33 (2H, d, J=5,3 Гц), 4,96 (2H, s), 6,18 (1H, d, J=5,7 Гц), 6,58 (1H, s), 6,84 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,99 (1H, s), 7,76 (1H, d, J=5,6 Гц), 8,04 (1H, s), 11,98 (1H, s)
1314	1,52 (3H, d, J=6,8 Гц), 2,30 (3H, s), 3,52 (1H, ddd, J=15,0, 11,6, 3,8 Гц), 4,08 (1H, td, J=12,0, 4,4 Гц), 4,24 (1H, dd, J=12,3, 3,6 Гц), 4,32 (2H, d, J=5,3 Гц), 4,70 (1H, dd, J=14,5, 4,3 Гц), 5,90 (1H, q, J=6,8 Гц), 6,19 (1H, d, J=5,7 Гц), 6,59 (1H, s), 6,82 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,95 (1H, s), 7,76 (1H, d, J=5,6 Гц), 8,02 (1H, s), 11,97 (1H, s)
1315	1,52 (3H, d, J=6,8 Гц), 2,30 (3H, s), 3,52 (1H, ddd, J=15,0, 11,7, 3,8 Гц), 4,08 (1H, td, J=12,0, 4,4 Гц), 4,24 (1H, dd, J=11,8, 3,5 Гц), 4,32 (2H, d, J=5,4 Гц), 4,70 (1H, dd, J=14,5, 4,3 Гц), 5,90 (1H, q, J=6,8 Гц), 6,19 (1H, d, J=5,7 Гц), 6,58 (1H, s), 6,81 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,76 (1H, d, J=5,6 Гц), 8,02 (1H, s), 11,96 (1H, s)

1316	1,52 (3H, d, J=6,8 Гц), 2,30 (3H, s), 3,52 (1H, ddd, J=15,0, 11,6, 3,8 Гц), 4,08 (1H, td, J=12,0, 4,4 Гц), 4,24 (1H, d, J=12,2 Гц), 4,32 (2H, d, J=5,3 Гц), 4,70 (1H, dd, J=14,5, 4,3 Гц), 5,90 (1H, q, J=6,7 Гц), 6,19 (1H, d, J=5,7 Гц), 6,58 (1H, s), 6,77-6,85 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,76 (1H, d, J=5,6 Гц), 8,02 (1H, s), 11,92 (1H, s)
1317	4,08 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,23 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,39 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,95 (2H, s), 6,68 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,00 (2H, s), 7,05-7,10 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J=6,2, 0,9 Гц), 7,68 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,75 (1H, s), 7,95 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,26 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,74 (1H, d, J=0,8 Гц).
1318	4,06 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,22 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,56 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,94 (2H, s), 6,71 (2H, s), 7,04 (1H, dd, J=8,8, 0,8 Гц), 7,09 (1H, dd, J=6,0, 0,9 Гц), 7,15 (1H, dd, J=6,1, 0,9 Гц), 7,65 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,72 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,84 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,86 (1H, d, J=5,9 Гц), 8,20 (1H, dd, J=2,4, 0,7 Гц)
1319	2,33 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,70 (1H, ddd, J=15,0, 11,6, 3,8 Гц), 3,85 (1H, dd, J=10,3, 3,5 Гц), 3,96 (1H, dd, J=10,3, 5,6 Гц), 4,03-4,12 (1H, m), 4,21-4,28 (1H, m), 4,31 (2H, d, J=5,3 Гц), 4,66 (1H, dd, J=14,5, 4,2 Гц), 5,99-6,05 (1H, m), 6,32 (1H, t, J=5,5 Гц), 6,51 (2H, s), 6,57 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,94 (1H, s), 7,14-7,21 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,71 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,97 (1H, s)
1320	1,03 (3H, t, J=7,4 Гц), 1,90-2,02 (2H, m), 2,33 (3H, s), 3,57 (1H, ddd, J=15,2, 11,4, 4,2 Гц), 4,09 (1H, td, J=12,0, 4,4 Гц), 4,18 (1H, dd, J=12,2, 3,9 Гц), 4,29 (2H, d, J=5,3 Гц), 4,60 (1H, dd, J=14,7, 4,3 Гц), 5,78 (1H, t, J=7,4 Гц), 6,29 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,48 (2H, s), 6,57 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,95 (1H, s), 7,13-7,21 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,71 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,97 (1H, s)
1321	1,03 (3H, t, J=7,4 Гц), 1,90-2,02 (2H, m), 2,33 (3H, s), 3,57 (1H, ddd, J=15,2, 11,4, 4,2 Гц), 4,09 (1H, td, J=12,0, 4,4 Гц), 4,18 (1H, dd, J=12,2, 3,9 Гц), 4,29 (2H, d, J=5,3 Гц), 4,60 (1H, dd, J=14,7, 4,3 Гц), 5,78 (1H, t, J=7,4 Гц), 6,29 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,48 (2H, s), 6,57 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,95 (1H, s), 7,13-7,21 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,71 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,97 (1H, s)
1322	2,33 (3H, s), 4,04 (2H, d, J=5,4 Гц), 4,09 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,23 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,97 (2H, s), 5,69 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,89 (1H, dd, J=9,6, 2,2 Гц), 7,01 (1H, s), 7,32 (1H, d, J=9,6 Гц), 7,34 (1H, d, J=1,0 Гц), 7,64 (1H, d, J=2,1 Гц), 7,69 (1H, s), 8,10 (1H, s)

1323	2,28 (3H, s), 4,04-4,13 (4H, m), 4,23 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,96 (2H, s), 5,48 (2H, s), 5,60 (1H, d, J=2,1 Гц), 5,91 (1H, dd, J=6,0, 2,0 Гц), 6,48 (1H, s), 6,98 (1H, s), 7,44 (1H, d, J=5,9 Гц), 8,00 (1H, s)
1324	1,20-1,31 (2H, m), 1,63-1,72 (3H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,72-2,79 (2H, m), 4,08 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,36 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,80 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,86 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,36 (1H, dd, J=9,1, 2,3 Гц), 7,50 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,70-7,76 (2H, m), 7,92 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,21 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,33 (1H, d, J=5,7 Гц)
1325	1,20-1,31 (2H, m), 1,64-1,72 (3H, m), 1,78-1,87 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,71-2,78 (2H, m), 4,07 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,31 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,72 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,76-6,80 (1H, m), 6,84 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,17 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,22-7,29 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,72 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,88 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,4 Гц)
1326	1,21-1,32 (2H, m), 1,60-1,74 (3H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,73-2,81 (2H, m), 4,07 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,32 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,68 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,78 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,94 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,09 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,24 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,71 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,03 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,19 (1H, d, J=2,4 Гц)
1327	1,20-1,30 (2H, m), 1,63-1,72 (3H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,71-2,77 (2H, m), 4,07 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,57 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,77 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,88 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,36 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,73 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,98 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,03 (1H, t, J=5,7 Гц), 8,19 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,39 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,84 (1H, s)
1328	1,43-1,57 (2H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,71-2,81 (3H, m), 2,91-3,02 (2H, m), 3,42-3,48 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,13 (2H, d, J=6,3 Гц), 4,43 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,83 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,32 (1H, dd, J=9,0, 2,2 Гц), 7,71-7,75 (1H, m), 7,77 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 8,01 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,08-8,13 (1H, m), 8,24 (1H, d, J=2,5 Гц), 8,80 (1H, s), 9,13 (1H, s), 9,29 (1H, s).
1329	1,55-1,68 (2H, m), 1,84-2,06 (3H, m), 2,66-2,71 (3H, m), 2,87-2,99 (2H, m), 3,33-3,43 (2H, m), 4,12 (2H, d, J=6,4 Гц), 4,42-4,53 (2H, m), 6,83 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,48 (1H, d, J=9,3 Гц), 7,78 (1H, dd, J=8,6, 2,5 Гц), 7,92-8,03 (1H, m), 8,12-8,22 (1H, m), 8,24 (1H, d, J=2,5 Гц), 8,71 (1H, s), 8,96 (1H, s), 9,27 (1H, s). 1×способный к обмену протон (COOH).

1330	1,23-1,35 (2H, m), 1,72 (3H, m), 1,96-2,06 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,81-2,89 (2H, m), 4,09 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,30 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,78 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,14 (1H, dd, J=8,9, 2,2 Гц), 7,19 (1H, t, J=5,8 Гц), 7,30 (1H, d, J=2,2 Гц), 7,46 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Гц), 7,81 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,94 (1H, s), 8,17 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,39 (1H, s), 8,91 (1H, s).
1331	1,03 (3H, t, J=7,4 Гц), 1,90-2,02 (2H, m), 2,33 (3H, s), 3,57 (1H, ddd, J=15,2, 11,4, 4,2 Гц), 4,09 (1H, td, J=12,0, 4,4 Гц), 4,18 (1H, dd, J=12,2, 3,9 Гц), 4,29 (2H, d, J=5,3 Гц), 4,60 (1H, dd, J=14,7, 4,3 Гц), 5,78 (1H, t, J=7,4 Гц), 6,29 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,48 (2H, s), 6,57 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,95 (1H, s), 7,13-7,21 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,71 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,97 (1H, s)
1332	2,67 (3H, s), 4,08 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,14 (2H, s), 4,23 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,94 (2H, s), 7,03 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,24 (1H, d, J=6,3 Гц), 7,30 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,42 (1H, t, J=7,9 Гц), 7,53 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 7,77 (1H, d, J=6,3 Гц), 7,90-7,94 (1H, m), 8,09 (1H, d, J=2,3 Гц)
1333	2,33 (3H, s), 4,08 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,19-4,25 (4H, m), 4,96 (2H, s), 6,28 (2H, s), 6,40 (1H, t, J=5,3 Гц), 6,55 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,59 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,87 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 7,00 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,84 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,08 (1H, s)
1334	2,34 (3H, s), 4,07-4,11 (2H, m), 4,23 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,26 (2H, d, J=5,2 Гц), 4,96 (2H, s), 6,54 (2H, s), 6,73 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,79 (1H, t, J=5,2 Гц), 6,95 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,01 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,91 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,10 (1H, s).
1335	(Метанол-d4) 3,74 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,30 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,56 (2H, s), 4,68-4,71 (4H, m), 6,69 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,21-7,29 (2H, m), 7,34 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,3 Гц), 7,97 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,29 (1H, d, J=2,3 Гц).
1336	(Метанол-d4) 1,34 (3H, t, J=7,5 Гц), 2,87 (2H, q, J=7,5 Гц), 4,16 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,33 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,45 (2H, s), 5,04 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J=7,6, 1,1 Гц), 6,79 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,20 (1H, dd, J=6,4, 0,9 Гц), 7,24-7,38 (2H, m), 7,59 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,72 (1H, d, J=6,3 Гц).
1337	4,09 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,21 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,95 (2H, s), 6,15 (2H, s), 6,93-7,00 (2H, m), 7,09 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,16 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,43 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,57 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,81 (1H, dd, J=8,9, 2,4 Гц), 8,43 (1H, d, J=2,4 Гц)

1338	4,08 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,23 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,35 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,94 (2H, s), 6,23 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,68 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,76 (1H, app t, J=2,5 Гц), 7,06 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,10 (1H, d, J=1,4 Гц), 7,38 (1H, app t, J=2,8 Гц), 7,66 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Гц), 8,24 (1H, d, J=2,3 Гц), 11,35 (1H, s).
1339	2,29 (3H, s), 2,77 (2H, t, J=8,6 Гц), 3,35-3,42 (2H, m), 4,07 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,20-4,25 (4H, m), 4,95 (2H, s), 5,72 (1H, s), 5,88 (1H, d, J=6,0 Гц), 6,00 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,96 (1H, s), 7,39 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,97 (1H, s)
1341	2,33 (3H, s), 2,36 (3H, s), 4,07 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,23 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,31 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,94 (2H, s), 5,78 (1H, t, J=5,6 Гц), 6,35 (1H, t, J=0,9 Гц), 6,98 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,49 (1H, s)
1342	1,06 (3H, d, J=6,8 Гц), 2,36 (3H, s), 4,21 (1H, d, J=12,6 Гц), 4,27-4,37 (3H, m), 4,42 (1H, d, J=17,3 Гц), 5,19-5,31 (2H, m), 6,35 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,50 (2H, s), 6,57 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,90 (1H, s), 7,14-7,23 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,72 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,03 (1H, s)
1343	2,33 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,70 (1H, ddd, J=15,0, 11,6, 3,9 Гц), 3,85 (1H, dd, J=10,3, 3,5 Гц), 3,96 (1H, dd, J=10,3, 5,6 Гц), 4,08 (1H, td, J=12,0, 4,3 Гц), 4,24 (1H, d, J=12,3 Гц), 4,31 (2H, d, J=5,3 Гц), 4,66 (1H, dd, J=14,6, 4,1 Гц), 5,98-6,05 (1H, m), 6,32 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,49 (2H, s), 6,57 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,94 (1H, s), 7,13-7,22 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,71 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,97 (1H, s)
1344	2,33 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,70 (1H, ddd, J=14,9, 11,6, 3,8 Гц), 3,85 (1H, dd, J=10,3, 3,5 Гц), 3,96 (1H, dd, J=10,3, 5,6 Гц), 4,07 (1H, td, J=12,0, 4,2 Гц), 4,21-4,28 (1H, m), 4,31 (2H, d, J=5,3 Гц), 4,66 (1H, dd, J=14,3, 4,1 Гц), 5,99-6,05 (1H, m), 6,32 (1H, t, J=5,5 Гц), 6,49 (2H, s), 6,57 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,94 (1H, s), 7,13-7,21 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,71 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,97 (1H, s)
1345	1,47 (3H, d, J=6,7 Гц), 2,37 (3H, s), 3,60 (1H, ddd, J=14,4, 9,8, 4,8 Гц), 4,03-4,12 (1H, m), 4,16-4,28 (2H, m), 4,39 (2H, d, J=4,7 Гц), 5,48 (1H, q, J=6,7 Гц), 6,47-6,57 (3H, m), 6,77 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,01-7,07 (1H, m), 7,21 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,34 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,41 (1H, d, J=2,8 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,28 (1H, d, J=2,8 Гц)

1346	1,47 (3H, d, J=6,7 Гц), 2,37 (3H, s), 3,60 (1H, ddd, J=14,4, 9,9, 4,8 Гц), 4,02-4,12 (1H, m), 4,16-4,29 (2H, m), 4,39 (2H, d, J=4,7 Гц), 5,48 (1H, q, J=6,7 Гц), 6,46-6,59 (3H, m), 6,77 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,05 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,21 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,34 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,41 (1H, d, J=2,8 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,28 (1H, d, J=2,8 Гц)
2177	1,11-1,19 (3H, m), 1,44-1,50 (2H, m), 1,64 (2H, d, J=8,4 Гц), 1,76 (2H, s), 2,11 (3H, s), 2,53-2,58 (2H, m), 2,68-2,74 (2H, m), 4,31 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,26-6,28 (2H, m), 6,47 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,70 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,87 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,15 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,29 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,84 (1H, d, J=9,1 Гц)
2178	1,11-1,20 (3H, m), 1,40-1,49 (2H, m), 1,62-1,68 (2H, m), 1,79-1,89 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,52-2,56 (2H, m), 2,71-2,79 (2H, m), 4,41 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,45 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,48 (2H, s), 6,72 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,08-7,13 (3H, m), 7,20 (1H, d, J=6,2 Гц), 7,25-7,31 (3H, m), 7,74 (1H, d, J=6,2 Гц)
2179	2,12 (3H, s), 2,14-2,19 (2H, m), 2,19-2,25 (2H, m), 3,41-3,48 (4H, m), 3,67 (2H, s), 4,35 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,50 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,55-6,66 (3H, m), 6,83-6,95 (2H, m), 7,15-7,22 (2H, m), 7,29-7,35 (2H, m), 7,51 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,89 (1H, d, J=9,0 Гц)
2180	2,14 (3H, s), 2,19-2,49 (9H, m), 2,65-2,74 (2H, m), 4,31 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,29 (2H, s), 6,47 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,71 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,87 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 7,15-7,20 (2H, m), 7,26-7,32 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,80-7,87 (1H, m)
2181	2,14 (3H, s), 2,19-2,47 (8H, m), 2,47-2,50 (2H, m), 2,67-2,73 (2H, m), 4,35 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,29 (2H, s), 6,49 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,56 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,66 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,01 (1H, dd, J=7,8, 1,6 Гц), 7,09 (1H, dd, J=11,4, 1,6 Гц), 7,27-7,33 (1H, m), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,85 (1H, d, J=9,1 Гц)
2182	CDCl <sub>3</sub> 2,30 (3H, s), 2,36-2,84 (12H, m), 4,51 (2H, s), 4,65 (1H, s), 5,17 (2H, s), 6,75 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,96 (3H, t, J=6,5 Гц), 7,14 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,31 (2H, dt, J=18,6, 8,0 Гц), 7,91 (1H, d, J=6,2 Гц)

2183	2,36-2,41 (4H, m), 2,44-2,49 (2H, m), 2,70 (2H, dd, J=8,8, 6,6 Гц), 3,55 (4H, t, J=4,6 Гц), 4,44 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,45 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,50 (2H, s), 6,65 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,96 (1H, dd, J=7,8, 1,6 Гц), 7,08 (1H, dd, J=11,5, 1,6 Гц), 7,14 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,17-7,26 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,74 (1H, d, J=6,1 Гц)
2184	CDCl <sub>3</sub> 2,30 (3H, s), 2,35-2,85 (12H, m), 4,50 (2H, d, J=5,7 Гц), 4,56-4,64 (1H, m), 4,93 (2H, s), 6,87 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 6,92-7,00 (2H, m), 7,04 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,30 (1H, t, J=7,7 Гц), 7,57 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,85 (1H, s)
2185	1,45-1,53 (2H, m), 1,77-1,87 (2H, m), 1,93-2,01 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,54-2,63 (2H, m), 3,30-3,39 (1H, m), 4,35 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,45 (2H, s), 6,28 (2H, s), 6,46 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,52 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,75 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,87 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,25-7,30 (2H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,84 (1H, d, J=9,0 Гц)
2186	1,43-1,57 (2H, m), 1,79-1,89 (2H, m), 2,02-2,14 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,59-2,66 (2H, m), 3,37-3,39 (1H, m), 4,44 (2H, s), 4,45 (2H, s), 6,43 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,50 (2H, s), 6,76 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,07-7,13 (1H, m), 7,21 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,25 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,34 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,75 (1H, d, J=6,1 Гц)
2187	1,44-1,52 (2H, m), 1,80-1,87 (2H, m), 1,95-2,02 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,55-2,62 (2H, m), 3,33-3,37 (1H, m), 4,30 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,45 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,24 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,50 (1H, s), 6,59 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,09 (1H, dd, J=8,9, 2,3 Гц), 7,28 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,32 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,37 (2H, d, J=8,0 Гц), 8,44 (1H, s)
2188	1,42-1,54 (2H, m), 1,77-1,88 (2H, m), 1,94-2,02 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,54-2,61 (2H, m), 3,33-3,36 (1H, m), 4,28 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,45 (2H, s), 5,84 (2H, s), 6,09 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,54 (1H, d, J=2,6 Гц), 6,60 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,01 (1H, dd, J=9,0, 2,6 Гц), 7,24 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,27 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,36 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,58 (1H, d, J=8,8 Гц)
2189	1,43-1,52 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 1,96-2,02 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,54-2,61 (2H, m), 3,34-3,37 (1H, m), 4,33 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,45 (2H, s), 5,48 (2H, s), 6,17-6,23 (2H, m), 6,67 (1H, dd, J=8,9, 2,2 Гц), 6,75 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,28 (2H, d, J=8,1 Гц), 7,35 (2H, d, J=8,1 Гц), 7,44 (1H, d, J=8,9 Гц), 8,37 (1H, s)

2190	1,42-1,53 (2H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,53-2,62 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,29-3,33 (1H, m), 4,44 (2H, s), 4,70 (2H, s), 6,40 (2H, s), 6,63 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,69 (1H, d, J=2,6 Гц), 7,04 (1H, dd, J=9,3, 2,7 Гц), 7,16-7,21 (2H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,57 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,94 (1H, d, J=9,2 Гц)
2191	1,43-1,55 (2H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 1,95-2,03 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,54-2,61 (2H, m), 3,33-3,38 (1H, m), 4,38 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,47 (2H, s), 6,30 (2H, s), 6,49 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,55 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,70 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,07-7,12 (1H, m), 7,12-7,17 (1H, m), 7,37 (1H, app t, J=7,8 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,86 (1H, d, J=9,0 Гц)
2192	1,44-1,53 (2H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 1,95-2,02 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,54-2,61 (2H, m), 3,32-3,38 (1H, m), 4,41 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,47 (2H, s), 6,30 (2H, s), 6,41 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,78 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,89 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,23 (1H, dd, J=8,0, 1,7 Гц), 7,38 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,42 (1H, d, J=1,6 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,0 Гц)
2193	1,40-1,57 (2H, m), 1,77-1,87 (2H, m), 1,91-2,05 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,54-2,62 (2H, m), 3,34-3,37 (1H, m), 4,39 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,46 (2H, s), 6,61 (1H, d, J=2,2 Гц), 7,11 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,14 (1H, dd, J=8,9, 2,3 Гц), 7,26-7,32 (2H, m), 7,34 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,35-7,40 (2H, m), 7,75 (1H, d, J=8,9 Гц), 8,15 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,85 (1H, s)
2194	1,66-1,77 (1H, m), 1,80-1,89 (1H, m), 2,16-2,24 (4H, m), 2,42-2,51 (2H, m), 2,68-2,80 (1H, m), 3,62-3,71 (1H, m), 4,36 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,61 (2H, s), 6,32 (2H, d, J=6,7 Гц), 6,47 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,78 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 7,27-7,32 (2H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,85 (1H, d, J=9,0 Гц), 2×C-H сигналы замаскированы посредством DMSO
2195	0,20-0,30 (2H, m), 0,33-0,41 (2H, m), 1,32-1,48 (2H, m), 1,51-1,59 (1H, m), 1,73-1,85 (2H, m), 2,15-2,31 (2H, m), 2,71-2,84 (2H, m), 3,33-3,40 (1H, m), 4,29-4,39 (2H, m), 4,42-4,49 (2H, m), 6,22-6,30 (2H, m), 6,42-6,49 (1H, m), 6,49-6,55 (1H, m), 6,69-6,78 (1H, m), 6,83-6,91 (1H, m), 7,22-7,32 (2H, m), 7,32-7,39 (2H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,80-7,87 (1H, m)



2196	1,43-1,56 (2H, m), 1,76-1,87 (2H, m), 2,22-2,32 (2H, m), 2,63-2,72 (2H, m), 2,72-2,81 (2H, m), 3,35-3,41 (1H, m), 4,44 (2H, d, J=5,7 Гц), 4,46 (2H, s), 6,10 (1H, tt, J=55,8, 4,3 Гц), 6,73 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,83 (1H, d, J=7,0 Гц), 7,07 (1H, dd, J=9,1, 2,3 Гц), 7,29-7,32 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 7,41 (1H, d, J=7,0 Гц), 7,66 (1H, t, J=6,0 Гц), 8,15 (1H, d, J=9,2 Гц), 8,23 (2H, s), 12,13 (1H, s)
2197	1,43-1,55 (2H, m), 1,78-1,87 (2H, m), 1,94-2,02 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,55-2,60 (2H, m), 3,32-3,38 (1H, m), 4,46 (2H, s), 4,48 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,44 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,51 (2H, s), 6,69 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,04-7,07 (1H, m), 7,12-7,16 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,27-7,31 (1H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,75 (1H, d, J=6,1 Гц)
2198	1,21-1,27 (1H, m), 1,45-1,53 (2H, m), 1,78-1,84 (1H, m), 2,01-2,08 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,42-2,47 (1H, m), 2,62 (1H, s), 3,02-3,07 (1H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 4,38 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,39-4,48 (2H, m), 6,31 (2H, s), 6,48 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,55 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,71 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,09 (1H, dd, J=7,8, 1,6 Гц), 7,13 (1H, dd, J=11,1, 1,6 Гц), 7,34-7,39 (1H, m), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,86 (1H, d, J=9,0 Гц)
2199	1,23-1,31 (1H, m), 1,47-1,54 (2H, m), 1,81-1,89 (1H, m), 2,02-2,09 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,43-2,46 (1H, m), 2,60-2,69 (1H, m), 3,04-3,11 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 4,38 (2H, d, J=5,7 Гц), 4,39-4,48 (2H, m), 6,32 (2H, s), 6,48 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,55 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,72 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,09 (1H, dd, J=7,9, 1,6 Гц), 7,14 (1H, dd, J=11,1, 1,6 Гц), 7,34-7,39 (1H, m), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,86 (1H, d, J=9,1 Гц)
2200	1,34-1,42 (1H, m), 1,44-1,52 (1H, m), 1,75-1,82 (1H, m), 1,82-1,90 (1H, m), 1,98 (3H, s), 3,08 (1H, ddd, J=12,8, 9,0, 3,5 Гц), 3,19 (1H, ddd, J=13,0, 8,9, 3,4 Гц), 3,57-3,65 (2H, m), 3,77-3,84 (1H, m), 4,39 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,52 (2H, s), 6,30 (2H, s), 6,49 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,55 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,71 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,12 (1H, dd, J=7,8, 1,6 Гц), 7,17 (1H, dd, J=11,1, 1,6 Гц), 7,36-7,40 (1H, m), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,86 (1H, d, J=9,0 Гц)
2201	0,97 (3H, t, J=7,2 Гц), 1,40-1,52 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 1,94-2,05 (2H, m), 2,27 (2H, q, J=7,2 Гц), 2,60-2,73 (2H, m), 3,34-3,39 (1H, m), 4,46 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,44 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,51 (2H, s), 6,68 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,06 (1H, dd, J=7,9, 1,5 Гц), 7,11-7,17 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,26-7,31 (1H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,75 (1H, d, J=6,1 Гц)

2202	0,97 (3H, t, J=7,2 Гц), 1,41-1,54 (2H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 1,93-2,06 (2H, m), 2,27 (2H, q, J=7,2 Гц), 2,60-2,72 (2H, m), 3,33-3,39 (1H, m), 4,38 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,48 (2H, s), 6,30 (2H, s), 6,48 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,55 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,70 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 7,10 (1H, dd, J=7,9, 1,6 Гц), 7,15 (1H, dd, J=11,0, 1,5 Гц), 7,33-7,41 (1H, m), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,86 (1H, d, J=9,1 Гц)
2203	1,53-1,65 (2H, m), 1,85-1,93 (2H, m), 2,24-2,39 (5H, m), 2,76 (3H, s), 2,77-2,83 (2H, m), 3,42-3,50 (1H, m), 4,29 (2H, s), 4,49 (2H, s), 6,73 (2H, s), 7,06 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,28-7,32 (2H, m), 7,34-7,38 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,57 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,85 (1H, d, J=8,2 Гц)
2204	1,41-1,52 (2H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,53-2,61 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,30-3,36 (1H, m), 4,44 (2H, s), 4,76 (2H, s), 6,88 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,18-7,22 (2H, m), 7,25-7,28 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J=9,2, 2,6 Гц), 7,45 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,85 (1H, d, J=9,2 Гц), 8,21 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,92 (1H, s)
2205	1,41-1,51 (1H, m), 1,69-1,77 (2H, m), 2,16-2,22 (1H, m), 2,23-2,30 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,58-2,65 (1H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 4,20 (1H, d, J=6,4 Гц), 4,24 (1H, d, J=6,6 Гц), 4,39 (2H, d, J=5,5 Гц), 4,51 (2H, s), 4,57 (1H, d, J=6,4 Гц), 4,62 (1H, d, J=6,6 Гц), 6,47 (2H, s), 6,51 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,58 (1H, d, J=6,0 Гц), 6,78 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,90 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,11 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,15 (1H, d, J=11,1 Гц), 7,38 (1H, t, J=7,9 Гц), 7,53 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,89 (1H, d, J=9,0 Гц)
2207	3,61 (3H, s), 4,45 (2H, s), 4,48 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,53 (2H, s), 6,43 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,50 (2H, s), 6,69 (1H, t, J=5,7 Гц), 6,80 (1H, d, J=0,7 Гц), 7,06 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,11-7,20 (4H, m), 7,28-7,33 (2H, d, m), 7,75 (1H, d, J=6,0 Гц)
2208	CDCl <sub>3</sub> 2,99 (2H, t, J=6,8 Гц), 3,59 (3H, s), 3,87 (2H, t, J=6,9 Гц), 4,50 (2H, s), 4,53 (2H, d, J=5,2 Гц), 4,68 (1H, s), 5,14 (2H, s), 6,73 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,79 (1H, d, J=1,4 Гц), 6,93 (1H, d, J=1,4 Гц), 6,96-7,06 (3H, m), 7,15 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,33 (2H, t, J=7,9 Гц), 7,93 (1H, d, J=6,1 Гц)
2209	CDCl <sub>3</sub> 1,93-2,10 (2H, m), 2,35 (1H, dt, J=17,5, 6,0 Гц), 2,53-2,64 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,35 (1H, ddd, J=12,7, 4,6, 1,3 Гц), 3,46 (1H, dd, J=12,7, 4,2 Гц), 3,80-3,89 (1H, m), 4,48-4,55 (2H, m), 4,56-4,63 (2H, m), 4,70 (1H, s), 5,20 (2H, s), 6,70-6,76 (1H, m), 6,98 (1H, dd, J=6,3, 1,0 Гц), 7,03-7,08 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J=10,7, 1,6 Гц), 7,15 (1H, dt, J=8,4, 1,0 Гц), 7,32 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,38 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,92 (1H, d, J=6,2 Гц)

2210	1,40-1,55 (2H, m), 1,76-1,88 (2H, m), 1,96-2,06 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,55-2,63 (2H, m), 3,25-3,42 (1H, m), 4,51 (2H, s), 6,69 (2H, s), 6,72 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,16 (1H, dd, J=8,9, 2,2 Гц), 7,27 (1H, d, J=2,2 Гц), 7,43-7,50 (2H, m), 7,67 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,74-7,82 (2H, m), 8,01 (1H, d, J=9,1 Гц), 10,60 (1H, br.s)
2211	3,56 (3H, s), 3,64 (2H, s), 4,25 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,46 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,42 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,50 (2H, s), 6,68 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,74 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,98-7,01 (1H, m), 7,03 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,06-7,11 (1H, m), 7,13 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,19 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,26 (1H, t, J=7,9 Гц), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,75 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,68 (1H, t, J=5,9 Гц)
2212	0,93 (6H, dd, J=14,9, 6,1 Гц), 1,50 (2H, q, J=9,0 Гц), 2,40 (1H, d, J=9,4 Гц), 2,52-2,65 (6H, m), 2,65-2,74 (2H, m), 3,20 (2H, s), 4,44 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,45 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,49 (2H, s), 6,65 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,95 (1H, dd, J=7,8, 1,6 Гц), 7,07 (1H, dd, J=11,5, 1,6 Гц), 7,13 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,17-7,24 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,74 (1H, d, J=6,1 Гц)
2213	1,06 (6H, dd, J=21,2, 6,2 Гц), 1,72 (2H, q, J=10,2 Гц), 2,62-2,98 (9H, m), 3,44 (1H, s), 3,80 (1H, s), 4,45 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,45 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,61 (2H, s), 6,68 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,97 (1H, dd, J=7,9, 1,6 Гц), 7,06-7,27 (4H, m), 7,33 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,74 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,25 (2H, s)
2214	0,93 (6H, dd, J=16,8, 6,1 Гц), 1,45-1,58 (2H, m), 2,42 (1H, d, J=9,4 Гц), 2,52-2,74 (8H, m), 3,22 (1H, s), 3,42 (1H, s), 4,38 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,55 (2H, s), 6,70 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,94 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,01 (1H, dd, J=7,8, 1,6 Гц), 7,04-7,14 (2H, m), 7,30 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,64 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=9,1 Гц)
2215	2,36-2,43 (4H, m), 2,72 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,55 (6H, t, J=4,6 Гц, в воде), 4,38 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,55 (2H, s), 6,71 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,95 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,02 (1H, dd, J=7,8, 1,6 Гц), 7,05-7,15 (2H, m), 7,31 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,65 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,25 (2H, s)
2216	0,93 (6H, d, J=6,6 Гц), 1,38-1,47 (2H, m), 1,81-1,87 (2H, m), 2,11-2,17 (2H, m), 2,61-2,67 (3H, m), 3,27-3,30 (1H, m), 4,37 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,47 (2H, s), 6,30 (2H, s), 6,47 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,70 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,87 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 7,08-7,16 (2H, m), 7,36 (1H, t, J=7,8 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,85 (1H, d, J=9,0 Гц)

2252	2,10 (1H, dd, J=13,1, 4,0 Гц), 2,16 (3H, s), 2,43 (1H, dd, J=13,1, 4,3 Гц), 2,90 (1H, dd, J=11,1, 3,5 Гц), 3,00-3,05 (2H, m), 3,10 (1H, d, J=7,1 Гц), 3,34 (1H, d, J=7,3 Гц), 3,44 (1H, d, J=7,1 Гц), 4,19-4,25 (1H, m), 4,38 (2H, d, J=5,5 Гц), 4,49 (2H, d, J=2,2 Гц), 6,27-6,32 (2H, m), 6,49 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,55 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,70 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,3, 2,3 Гц), 7,10 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,15 (1H, d, J=11,0 Гц), 7,38 (1H, t, J=7,9 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,86 (1H, d, J=9,0 Гц)
2253	2,64 (1H, dd, J=14,0, 3,2 Гц), 3,13 (1H, dd, J=14,0, 7,1 Гц), 4,14 (2H, s), 4,17 (2H, d, J=2,4 Гц), 4,34 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,85-4,96 (1H, m), 5,67 (1H, d, J=5,7 Гц), 6,47 (1H, d, J=8,4 Гц), 6,49 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,63 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,00 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,11-7,18 (2H, m), 7,31 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,35 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,59 (1H, dd, J=8,5, 2,3 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,17 (1H, d, J=2,3 Гц)
2254	1,75 (2H, tdd, J=13,2, 5,1, 1,9 Гц), 1,80-1,89 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,68 (2H, d, J=4,2 Гц), 3,54-3,61 (2H, m), 3,65 (2H, dt, J=10,9, 2,2 Гц), 4,31 (1H, tt, J=10,5, 6,4 Гц), 4,48 (4H, d, J=4,3 Гц), 6,45 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,60 (2H, s), 6,71 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,06 (1H, dd, J=7,8, 1,6 Гц), 7,11-7,18 (2H, m), 7,19-7,24 (1H, m), 7,29 (1H, t, J=7,9 Гц), 7,34 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,75 (1H, d, J=6,1 Гц)
2255	1,39-1,58 (2H, m), 1,77-1,89 (2H, m), 1,92-2,05 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,53-2,62 (2H, m), 3,33-3,37 (1H, m), 4,39 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,46 (2H, s), 6,81 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,84 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,25-7,33 (3H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,52 (1H, d, J=5,5 Гц), 7,66 (1H, d, J=8,9 Гц), 8,12 (1H, d, J=5,5 Гц), 8,88 (1H, s)
2256	3,78 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,24 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,39 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,67 (2H, s), 6,45-6,51 (3H, m), 6,59 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,86 (1H, dd, J=8,7, 2,5 Гц), 7,00 (1H, dd, J=13,5, 2,5 Гц), 7,14 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,18 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,22 (1H, t, J=8,8 Гц), 7,31 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,74 (1H, d, J=6,1 Гц)
2257	2,35 (3H, s), 3,73 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,24 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,32 (2H, d, J=5,4 Гц), 4,61 (2H, s), 6,40 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,47-6,53 (3H, m), 6,84 (1H, dd, J=8,4, 2,7 Гц), 6,98 (1H, d, J=2,7 Гц), 7,08-7,16 (2H, m), 7,22 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,30 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц).

3253	1,10-1,22 (2H, m), 1,37-1,44 (2H, m), 1,62-1,78 (3H, m), 2,11 (3H, s), 2,66-2,73 (2H, m), 3,93 (2H, d, J=7,2 Гц), 4,15 (2H, d, J=5,4 Гц), 6,28 (2H, s), 6,36 (1H, t, J=5,5 Гц), 6,54 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,59 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,86 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 7,42 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,66 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=9,0 Гц)
3254	1,04-1,18 (2H, m), 1,54-1,74 (7H, m), 2,09 (3H, s), 2,62-2,70 (2H, m), 4,07 (2H, t, J=7,2 Гц), 4,15 (2H, d, J=5,3 Гц), 6,28 (2H, s), 6,37 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,54 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,59 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,86 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 7,42 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,69 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=9,1 Гц)
3255	1,04-1,21 (3H, m), 1,57-1,68 (4H, m), 1,81-1,94 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,74-2,81 (2H, m), 4,05 (2H, t, J=7,2 Гц), 4,26 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,32 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,49 (2H, s), 6,63 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,12 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,18 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,40 (1H, d, J=0,7 Гц), 7,64 (1H, s), 7,71 (1H, d, J=6,1 Гц)
4259	1,57-1,68 (2H, m), 1,89-1,96 (2H, m), 2,05-2,18 (5H, m), 2,56-2,65 (2H, m), 4,36 (2H, d, J=6,3 Гц), 4,90-4,96 (1H, m), 6,31 (2H, s), 6,43 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,71 (1H, s), 6,82 (1H, t, J=6,3 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 6,95 (1H, dd, J=5,2, 1,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,06 (1H, d, J=5,2 Гц)
4260	1,38-1,54 (2H, m), 1,84-2,05 (3H, m), 2,75 (3H, s), 2,87-2,99 (2H, m), 3,38-3,46 (2H, m), 4,11 (2H, s), 4,50 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,71 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,74 (1H, s), 6,98-7,01 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,41 (1H, t, J=8,1 Гц), 7,52 (1H, d, J=7,0 Гц), 7,64 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,69 (1H, d, J=7,2 Гц), 8,07 (1H, d, J=5,3 Гц), 8,50 (2H, s), 9,20 (1H, s), 12,84 (1H, s)
4261	1,17-1,30 (2H, m), 1,60-1,70 (3H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,70-2,78 (2H, m), 4,06 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,37 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,31 (2H, s), 6,42 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,75 (1H, s), 6,83 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,85-6,90 (1H, m), 6,94-6,99 (1H, m), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,06 (1H, d, J=5,3 Гц)
4262	1,19-1,30 (2H, m), 1,60-1,69 (3H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,71-2,76 (2H, m), 4,06 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,42 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,58 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,76 (1H, s), 6,98 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,12-7,21 (2H, m), 7,35 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,78 (1H, d, J=8,9 Гц), 8,07 (1H, d, J=5,3 Гц), 8,16 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,87 (1H, s)

4263	1,19-1,30 (2H, m), 1,61-1,69 (3H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,71-2,76 (2H, m), 4,06 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,38 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,38 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,74 (1H, s), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 6,96 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,08 (1H, t, J=6,2 Гц), 7,22 (2H, s), 7,88 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,07 (1H, d, J=5,3 Гц), 8,11 (1H, s)
4264	1,20-1,29 (2H, m), 1,61-1,69 (3H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,71-2,76 (2H, m), 4,06 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,34 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,27 (1H, t, J=6,4 Гц), 6,79 (1H, s), 6,83 (1H, d, J=2,6 Гц), 6,99 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,43 (1H, d, J=1,9 Гц), 7,88 (1H, d, J=2,6 Гц), 8,06 (1H, d, J=5,2 Гц), 11,48 (1H, s)
4265	1,20-1,32 (2H, m), 1,63-1,71 (3H, m), 1,78-1,85 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,71-2,77 (2H, m), 4,10 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,49 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,34 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,54 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,86-6,92 (2H, m), 7,05 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,53-7,56 (1H, m), 7,89 (1H, d, J=9,0 Гц)
4266	1,67-1,79 (1H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 2,52-2,59 (1H, m), 2,95 (1H, dd, J=16,6, 5,1 Гц), 3,94 (1H, app td, J=12,0, 4,7 Гц), 4,09-4,18 (1H, m), 4,25 (2H, d, J=6,6 Гц), 4,39 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,42 (2H, s), 6,45 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,55 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,81 (1H, s), 6,87-6,92 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J=5,3, 1,3 Гц), 7,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,66 (1H, d, J=1,5 Гц), 7,89 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,3 Гц)
4267	1,65-1,75 (1H, m), 2,07-2,15 (1H, m), 2,29-2,41 (1H, m), 2,43-2,47 (1H, m), 2,86-2,94 (1H, m), 3,82-3,91 (1H, m), 4,02-4,10 (1H, m), 4,24 (2H, d, J=6,6 Гц), 4,39 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,31 (2H, s), 6,44 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,79 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,81 (1H, s), 6,85 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 6,94-7,04 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,08 (1H, d, J=5,3 Гц)
4268	1,49-1,63 (2H, m), 1,85-1,92 (3H, m), 1,93-2,03 (1H, m), 2,69 (3H, s), 2,80-3,02 (3H, m), 4,13 (2H, d, J=6,4 Гц), 4,43 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,66 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,75-6,82 (3H, m), 6,98 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,01 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,35 (1H, t, J=6,2 Гц), 7,67 (1H, s), 7,99 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,2 Гц), 10,20 (1H, s)
4269	1,36-1,41 (2H, m), 1,48-1,54 (1H, m), 2,15-2,21 (5H, m), 2,88 (2H, d, J=8,7 Гц), 4,02 (2H, d, J=7,4 Гц), 4,37 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,31 (2H, s), 6,42 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,75 (1H, s), 6,83 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 6,95 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,05 (1H, d, J=5,2 Гц)

4270	1,55-1,69 (4H, m), 1,92-1,99 (1H, m), 2,08-2,12 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,27-2,33 (2H, m), 2,38 (2H, dd, J=11,2, 3,6 Гц), 4,37 (2H, d, J=6,2 Гц), 4,51 (2H, d, J=7,5 Гц), 6,32 (2H, s), 6,43 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,75 (1H, s), 6,83 (1H, t, J=6,3 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 6,97 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,3 Гц)
4271	1,19-1,29 (2H, m), 1,59-1,69 (3H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,71-2,76 (2H, m), 4,05 (2H, d, J=6,2 Гц), 4,49 (2H, d, J=6,3 Гц), 6,32 (1H, s), 6,48 (1H, dd, J=6,0, 0,8 Гц), 6,69 (1H, d, J=1,4 Гц), 6,83 (2H, s), 6,92 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,35 (1H, t, J=6,4 Гц), 7,63 (1H, d, J=5,9 Гц), 8,02-8,05 (1H, m), 9,05 (1H, s)
4272	1,19-1,28 (2H, m), 1,60-1,68 (3H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,71-2,75 (2H, m), 4,06 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,52 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,39 (1H, d, J=5,4 Гц), 6,64 (2H, s), 6,71 (1H, s), 6,94 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,19 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,73 (1H, t, J=6,3 Гц), 7,78 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,05-8,08 (1H, m), 8,23 (1H, d, J=5,3 Гц)
4273	1,18-1,28 (2H, m), 1,59-1,68 (3H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,70-2,75 (2H, m), 4,04 (2H, d, J=6,2 Гц), 4,65 (2H, d, J=6,4 Гц), 6,64 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=5,2 Гц), 6,77 (2H, s), 6,91 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,07 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,68 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,94 (1H, t, J=6,4 Гц), 8,01 (1H, d, J=5,3 Гц), 8,24 (1H, d, J=5,2 Гц)
4274	1,04-1,09 (1H, m, второстепенный), 1,13-1,19 (1H, m, главный), 1,49-1,54 (1H, m, второстепенный), 1,56-1,63 (1H, m), 1,68-1,73 (1H, m, главный), 1,81 (3H, s, второстепенный), 1,92 (3H, s, главный), 1,78-1,96 (1H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 2,52-2,61 (1H, m), 2,98-3,03 (1H, m, главный), 3,22-3,27 (1H, m), 3,29-3,37 (1H, m, второстепенный), 4,02-4,24 (2H, m), 4,30-4,36 (1H, m), 4,45 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,38 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,53 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,78-6,83 (1H, m), 6,98 (1H, dd, J=5,2, 1,4 Гц), 7,09-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,34 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,77 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,06 (1H, t, J=5,1 Гц)

4275	1,05-1,11 (1H, m, второстепенный), 1,15-1,20 (1H, m, главный), 1,50-1,55 (1H, m, второстепенный), 1,58-1,63 (1H, m), 1,69-1,73 (1H, m, главный), 1,82 (3H, s, второстепенный), 1,92 (3H, s, главный), 1,78-1,96 (1H, m), 2,40-2,49 (1H, m), 2,54-2,62 (1H, m), 2,99-3,03 (1H, m, второстепенный), 3,23-3,28 (2×H, m, главный), 3,34-3,38 (1H, m, второстепенный), 4,03-4,17 (1H, m и 1H, m, второстепенный), 4,20-4,26 (1H, m, главный), 4,32-4,36 (1H, m), 4,38 (2H, d, J=6,4 Гц), 6,31 (2H, s), 6,42-6,43 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J=5,9, 2,3 Гц), 6,75 (1H, s), 6,82-6,86 (1H, m), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 6,98 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,06-8,09 (1H, m)
4276	1,11-1,17 (1H, m), 1,26-1,31 (1H, m), 1,55-1,66 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,20-2,31 (2H, m), 2,31-2,35 (1H, m), 2,55-2,60 (1H, m), 2,91-2,95 (1H, m), 4,11-4,17 (1H, m), 4,28 (1H, dd, J=10,8, 6,7 Гц), 4,44 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,38 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,52 (2H, s), 6,68-6,72 (1H, m), 6,80 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,96 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,09-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,77 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,05 (1H, d, J=5,3 Гц)
4277	1,11-1,18 (1H, m), 1,27-1,32 (1H, m), 1,56-1,67 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,22-2,32 (2H, m), 2,32-2,36 (1H, m), 2,56-2,61 (1H, m), 2,91-2,96 (1H, m), 4,11-4,19 (1H, m), 4,30 (1H, dd, J=10,8, 6,7 Гц), 4,37 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,32 (2H, s), 6,43 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,53 (1H, dd, J=5,9, 0,7 Гц), 6,72-6,76 (1H, m), 6,83 (1H, t, J=6,3 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 6,97 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,05-8,08 (1H, m)
4278	1,56-1,70 (4H, m), 1,91-1,99 (1H, m), 2,06-2,11 (2H, m), 2,12-2,17 (3H, m), 2,27-2,31 (2H, m), 2,35-2,39 (2H, m), 4,44 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,50 (2H, d, J=7,5 Гц), 6,39 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,52 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,80 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,97 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,09-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,77 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,07 (1H, d, J=5,2 Гц)
4279	2,73 (3H, s), 3,33-3,36 (1H, m), 3,64 (1H, t, J=8,9 Гц), 4,30-4,43 (2H, m), 4,45 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,75-4,85 (1H, m), 6,38 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,52 (2H, s), 6,78-6,85 (2H, m), 7,01 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,11 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,17-7,21 (1H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,06 (1H, dd, J=5,3, 0,7 Гц)



4280	2,73 (3H, s), 3,33-3,34 (1H, m), 3,64 (1H, t, J=9,0 Гц), 4,28-4,44 (2H, m), 4,45 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,75-4,84 (1H, m), 6,38 (1H, d, J=7,5 Гц), 6,52 (2H, s), 6,77-6,86 (2H, m), 7,01 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,17-7,22 (1H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,06 (1H, dd, J=5,2, 0,6 Гц)
4281	1,23-1,33 (2H, m), 1,69 (3H, d, J=11,3 Гц), 1,96 (2H, t, J=11,0 Гц), 2,20 (3H, s), 2,82 (2H, d, J=11,2 Гц), 4,09 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,54 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,41 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,60 (2H, br.s), 6,86 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,01 (1H, s), 7,14 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,19 (1H, d, 6,1 Гц), 7,36 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,48 (1H, s), 7,78 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,21 (2H, br.s)
4282	3,03 (2H, t, J=7,0 Гц), 3,55 (3H, s), 4,44 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,50 (2H, t, J=7,0 Гц), 6,37 (1H, dd, J=7,8, 0,8 Гц), 6,52 (2H, s), 6,71 (1H, t, J=1,1 Гц), 6,73 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,81 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,97 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,00 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,11 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,16-7,22 (1H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,06 (1H, dd, J=5,2, 0,7 Гц)
4283	3,04 (2H, t, J=7,0 Гц), 3,55 (3H, s), 4,37 (2H, d, J=6,2 Гц), 4,52 (2H, t, J=7,0 Гц), 6,35 (2H, s), 6,42 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,52 (1H, dd, J=5,9, 0,8 Гц), 6,73 (2H, d, J=1,2 Гц), 6,83-6,89 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,00 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,08 (1H, dd, J=5,3, 0,7 Гц)
4284	1,06-1,16 (2H, m), 1,35-1,46 (1H, m), 1,56-1,64 (2H, m), 1,67-1,76 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,65-2,72 (2H, m), 3,06 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,22 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,30 (2H, s), 6,40-6,43 (2H, m), 6,44 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 6,48 (1H, t, J=5,7 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,75 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,86 (1H, dd, J=9,1, 2,3 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,84-7,88 (2H, m)
4285	1,03-1,17 (2H, m), 1,35-1,46 (1H, m), 1,59 (2H, d, J=10,7 Гц), 1,70 (2H, td, J=11,5, 2,6 Гц), 2,09 (3H, s), 2,63-2,72 (2H, m), 3,05 (2H, d, J=6,3 Гц), 4,25 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,42 (1H, s), 6,44 (1H, dd, J=5,2, 1,6 Гц), 6,49 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,54 (2H, s), 6,64 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,91 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,12 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,64 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=5,3 Гц), 7,92 (1H, d, J=9,0 Гц)
4286	1,00-1,15 (2H, m), 1,33-1,45 (1H, m), 1,58 (2H, d, J=12,7 Гц), 1,64-1,77 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,68 (2H, d, J=11,4 Гц), 3,03 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,30 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,32-6,46 (4H, m), 6,49 (2H, s), 6,72 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,19 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,31 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,75 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,84 (1H, d, J=5,3 Гц)

4287	1,72-1,84 (4H, m), 2,64-2,97 (4H, m), 3,92 (2H, s), 4,45 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,66-6,72 (1H, m), 6,78 (1H, d, J=6,9 Гц), 7,06 (1H, dd, J=9,2, 2,3 Гц), 7,26-7,32 (1H, m), 7,33-7,39 (2H, m), 7,40-7,46 (2H, m), 7,54-7,61 (1H, m), 8,03 (2H, s), 8,12 (1H, d, J=9,2 Гц), 11,40 (2H, br. s)
4288	2,13 (3H, s), 2,22-2,32 (4H, m), 2,38-2,40 (4H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 2,67-2,73 (2H, m), 4,32 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,28 (2H, s), 6,48 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,70 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 7,09 (1H, d, J=7,2 Гц), 7,17-7,26 (3H, m), 7,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,84 (1H, d, J=9,0 Гц).
4289	1,59-1,72 (4H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,66-2,74 (2H, m), 3,68-3,77 (1H, m), 4,57 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,34 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,54 (2H, s), 7,09 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,22 (1H, d, J=6,2 Гц), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,56 (1H, dd, J=5,0, 1,4 Гц), 7,78 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,03 (1H, d, J=0,6 Гц), 8,22 (1H, s), 8,48 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,54 (1H, d, J=5,0 Гц)
4293	1,19-1,29 (2H, m), 1,60-1,69 (3H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,71-2,77 (2H, m), 4,07 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,40 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,47 (2H, s), 6,58 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,73 (1H, d, J=2,7 Гц), 6,77 (1H, s), 6,97 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,21 (1H, t, J=6,2 Гц), 7,62 (1H, d, J=5,7 Гц), 8,08 (1H, d, J=5,2 Гц), 8,36 (1H, d, J=2,7 Гц)
4294	0,85 (3H, d, J=6,1 Гц), 0,89 (3H, d, J=6,0 Гц), 1,41-1,55 (2H, m), 2,27 (1H, d, J=9,4 Гц), 2,32 (1H, dd, J=9,7, 2,3 Гц), 2,35-2,45 (1H, m), 2,56-2,66 (2H, m), 3,04 (1H, s), 3,62 (1H, d, J=14,9 Гц), 3,74 (1H, d, J=14,9 Гц), 4,50 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,33 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,50 (2H, s), 6,84 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,08 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,18-7,24 (2H, m), 7,31 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,43 (1H, s), 7,76 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,35 (1H, d, J=5,1 Гц). Один протон маскировался пиком воды
4295	CDCl <sub>3</sub> 1,03 (3H, d, J=6,3 Гц), 1,08 (3H, d, J=6,1 Гц), 1,79 (2H, s), 2,57 (2H, dd, J=10,3, 2,4 Гц), 2,61-2,70 (1H, m), 2,86-2,96 (2H, m), 3,22 (1H, s), 3,61 (1H, s), 3,76-3,82 (1H, m), 3,91 (1H, d, J=14,6 Гц), 4,56 (2H, d, J=5,6 Гц), 4,86 (1H, d, J=5,8 Гц), 5,11 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,03 (1H, dd, J=6,3, 1,0 Гц), 7,16 (1H, dt, J=8,4, 1,0 Гц), 7,19 (1H, dd, J=5,1, 1,7 Гц), 7,29 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,49 (1H, d, J=1,7 Гц), 7,97 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,48 (1H, dd, J=5,1, 0,8 Гц).

4296	CDCl <sub>3</sub> 1,13 (3H, s), 1,14 (3H, s), 2,00-2,09 (4H, m), 2,42-2,54 (2H, m), 2,83-2,89 (2H, m), 2,92-3,00 (1H, m), 3,46-3,54 (1H, m), 4,56 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,64 (2H, s), 4,86 (1H, s), 5,04 (2H, s), 6,88-6,95 (2H, m), 7,22 (1H, d, J=5,2 Гц), 7,48 (1H, s), 7,63 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,84 (1H, s), 8,51 (1H, d, J=5,2 Гц)
4297	CDCl <sub>3</sub> 0,82-0,91 (3H, m), 1,24-1,29 (6H, m), 2,06-2,17 (4H, m), 2,94 (2H, d, J=11,8 Гц), 3,15 (2H, d, J=12,7 Гц), 3,26-3,32 (1H, m), 4,51 (2H, s), 4,59 (2H, d, J=7,8 Гц), 6,74 (1H, d, J=7,9 Гц), 6,77 (1H, s), 6,93 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 6,98 (1H, dd, J=6,9, 0,9 Гц), 7,23-7,26 (1H, m), 7,41 (1H, app.t, J=8,1 Гц), 7,63 (1H, d, J=6,8 Гц), 7,93 (2H, br.s), 8,13 (1H, d, J=0,6 Гц), 8,51 (2H, s) (NH <sub>2</sub> слабый и широкий при 7,93 м.д., но амидный NH не наблюдали, 2 соль муравьиной кислоты)
4298	1,57-1,77 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,26-2,40 (1H, m), 2,41-2,47 (1H, m), 2,89 (1H, ddd, J=16,2, 5,0, 1,4 Гц), 3,85 (1H, td, J=11,9, 4,7 Гц), 4,00-4,09 (1H, m), 4,22 (2H, dd, J=6,6, 1,6 Гц), 4,45 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,38 (1H, dd, J=7,8, 0,9 Гц), 6,51 (2H, s), 6,76-6,78 (1H, m), 6,78 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,81 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,97 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,20 (1H, dd, J=6,3, 0,9 Гц), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,06 (1H, dd, J=5,3, 0,7 Гц)
4299	0,93 (6H, d, J=6,6 Гц), 1,13-1,23 (2H, m), 1,59-1,68 (3H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 2,60-2,67 (1H, m), 2,74 (2H, d, J=11,7 Гц), 4,02 (2H, d, J=6,2 Гц), 4,43 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,37 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,51 (2H, s), 6,71 (1H, s), 6,79 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,95 (1H, dd, J=5,4, 0,8 Гц), 7,11 (1H, t, J=7,9 Гц), 7,19 (1H, d, J=6,2 Гц), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,03 (1H, d, J=5,3 Гц)
4300	1,61-1,77 (1H, m), 2,01-2,18 (1H, m), 2,27-2,40 (1H, m), 2,43-2,48 (1H, m), 2,90 (1H, dd, J=16,2, 4,9 Гц), 3,86 (1H, td, J=12,0, 4,8 Гц), 4,06 (1H, ddd, J=12,5, 5,5, 2,8 Гц), 4,24 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,42 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,57 (2H, s), 6,65 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,79 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,82 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 6,97 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,00 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,21 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,64 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, dd, J=5,3, 0,7 Гц)
4301	3,37 (3H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0 Гц), 5,17 (2H, d, J=1,2 Гц), 6,18 (1H, dd, J=6,9, 1,9 Гц), 6,29 (1H, d, J=1,7 Гц), 6,40 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,52 (2H, s), 6,82 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,87 (1H, s), 7,01 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,34 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,62 (1H, d, J=7,0 Гц), 7,77 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,05 (1H, d, J=5,4 Гц)

4302	1,67-1,76 (2H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 2,42 (2H, t, J=7,0 Гц), 3,24 (2H, t, J=6,8 Гц), 3,29 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,39 (2H, q, J=6,7 Гц), 4,30 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,35 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,38-6,44 (2H, m), 6,47 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 6,50 (2H, s), 6,74 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,31 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,75 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,87 (1H, d, J=5,2 Гц)
4303	1,52-1,67 (1H, m), 2,02 (1H, d, J=13,3 Гц), 2,06-2,22 (1H, m), 2,35 (1H, dd, J=16,4, 10,5 Гц), 2,85 (1H, dd, J=16,4, 5,1, 1,5 Гц), 3,18-3,28 (2H, m), 3,78 (1H, td, J=11,8, 4,8 Гц), 3,98-4,08 (1H, m), 4,27 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,45-6,51 (2H, m), 6,55 (2H, s), 6,64-6,72 (2H, m), 6,77 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,92 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 6,94 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,15 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,64 (1H, s), 7,91 (2H, d)
4306	2,21 (2H, q, J=5,9 Гц), 2,92 (1H, dd, J=16,8, 5,2 Гц), 3,14 (1H, dd, J=16,8, 4,6 Гц), 4,00 (2H, гептер, J=6,7 Гц), 4,43 (2H, d, J=5,9 Гц), 5,51 (1H, p, J=4,8 Гц), 6,37 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,53 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,76-6,85 (2H, m), 6,96-7,03 (2H, m), 7,11 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,15-7,21 (1H, m), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,75 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,2 Гц)
4307	1,64-1,77 (1H, m), 2,11 (1H, d, J=13,3 Гц), 2,34-2,41 (1H, m), 2,86-2,94 (1H, m, в пике воды), 3,86 (1H, td, J=11,9, 4,7 Гц, в пике воды), 4,02-4,10 (1H, m), 4,24 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,43 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,29 (2H, s), 6,51 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,79 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,81 (1H, s), 6,94-7,02 (3H, m), 7,15 (1H, t, J=6,2 Гц), 7,52 (1H, d, J=2,9 Гц), 7,92 (1H, dd, J=9,2, 2,5 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,3 Гц), 8,19 (2H, s). Один алифатический протон закрыт пиком DMSO, 2 кислых протона не видны.
4308	1,69 (1H, qd, J=11,7, 5,6 Гц), 2,10 (1H, d, J=13,4 Гц), 2,23-2,40 (1H, m), 2,41-2,48 (1H, m), 2,89 (1H, dd, J=16,3, 4,9 Гц), 3,85 (1H, td, J=11,9, 4,6 Гц), 4,00-4,09 (1H, m), 4,23 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,48 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,45 (2H, s), 6,47 (1H, s), 6,72 (1H, dt, J=13,1, 5,9 Гц), 6,77-6,82 (2H, m), 6,95-6,98 (1H, m), 6,98-7,03 (1H, m), 7,23 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,25-7,36 (1H, m), 7,64 (1H, d, J=5,7 Гц), 8,07 (1H, d, J=5,3 Гц)
4309	1,66-1,79 (1H, m), 2,09 (4H, s), 2,31-2,42 (1H, m), 2,53-2,60 (1H, m), 2,94 (1H, dd, J=16,7, 5,1 Гц), 3,86 (1H, td, J=12,4, 12,0, 4,7 Гц), 4,01-4,08 (1H, m), 4,25 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,43 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,61 (2H, s), 6,65 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,80 (1H, s), 6,88 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,01 (1H, dd, J=5,2, 1,4 Гц), 7,24 (1H, t, J=6,2 Гц), 7,65 (1H, s), 7,95 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,2 Гц)

4319	1,65-1,75 (1H, m), 2,09 (3H, s), 2,12 (1H, d, J=4,0 Гц), 2,31-2,43 (1H, m), 2,53-2,59 (1H, m), 2,94 (1H, dd, J=16,7, 5,1 Гц), 3,86 (1H, td, J=12,4, 12,0, 4,7 Гц), 4,00-4,10 (1H, m), 4,25 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,43 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,61 (2H, s), 6,65 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,80 (1H, s), 6,88 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,01 (1H, dd, J=5,2, 1,4 Гц), 7,24 (1H, t, J=6,2 Гц), 7,65 (1H, s), 7,95 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,2 Гц)
4320	1,60-1,78 (1H, m), 2,08 (3H, s), 2,09-2,19 (1H, m), 2,21-2,34 (1H, m), 2,43 (1H, dd, J=16,1, 10,8 Гц), 2,84 (1H, dd, J=16,1, 4,9, 1,5 Гц), 3,66 (1H, td, J=11,8, 4,9 Гц), 3,85-3,95 (1H, m), 4,15-4,27 (2H, m), 4,45 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,38 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,50 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,54 (2H, s), 6,74-6,80 (1H, m), 6,83 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,98 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,77 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,06 (1H, d, J=5,3 Гц)
4408	1,70 (1H, dtd, J=13,3, 11,3, 5,6 Гц), 2,07-2,14 (1H, m), 2,31-2,40 (1H, m), 2,43-2,49 (1H, m), 2,86-2,94 (1H, m), 3,87 (1H, td, J=12,0, 4,7 Гц), 4,06 (1H, ddd, J=12,6, 5,6, 2,8 Гц), 4,24 (2H, d, J=6,6 Гц), 4,39 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,31 (2H, s), 6,44 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,78-6,82 (2H, m), 6,85 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 6,95-7,09 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,08 (1H, d, J=5,3 Гц)
4409	1,06-1,14 (3H, m), 1,51-1,62 (4H, m), 1,68 (2H, t, J=10,8 Гц), 2,08 (3H, s), 2,62-2,72 (4H, m), 4,38 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,32 (2H, s), 6,41 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,52 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,84 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,17 (1H, dd, J=5,2, 1,6 Гц), 7,23 (1H, s), 7,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,38 (1H, d, J=5,1 Гц)
4410	1,07-1,15 (3H, m), 1,43-1,50 (2H, m), 1,58-1,64 (2H, m), 1,67-1,74 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,53-2,59 (2H, m), 2,65-2,70 (2H, m), 4,32 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,29 (2H, s), 6,47 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,72 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,1, 2,2 Гц), 7,06 (1H, d, J=7,4 Гц), 7,16-7,26 (3H, m), 7,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,84 (1H, d, J=9,0 Гц)

4411	1,57-1,80 (1H, m), 2,12 (1H, d, J=13,6 Гц), 2,34-2,43 (1H, m), 2,57 (1H, dd, J=16,5, 10,8 Гц), 3,05 (1H, dd, J=16,5, 5,0 Гц), 3,83-3,96 (1H, m), 4,18 (1H, ddd, J=12,6, 5,6, 2,8 Гц), 4,21-4,33 (2H, m), 4,39 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,31 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,43 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,81 (1H, s), 6,85 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,00 (1H, dd, J=5,2, 1,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,3 Гц), 8,36 (1H, s)
4412	1,64-1,76 (1H, m), 2,11 (1H, d, J=12,9 Гц), 2,36 (1H, s), 2,45-2,50 (1H, m), 2,85-2,96 (1H, m), 3,87 (1H, td, J=11,9, 4,7 Гц), 4,06 (1H, ddd, J=12,6, 5,6, 2,8 Гц), 4,24 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,39 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,26-6,35 (2H, m), 6,44 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,80 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,81 (1H, s), 6,85 (1H, t, J=6,3 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 6,96-7,04 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,08 (1H, d, J=5,3 Гц)
4413	1,66-1,77 (1H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,29-2,36 (1H, m), 2,53-2,57 (1H, m), 2,96-3,03 (1H, m), 3,69-3,78 (1H, m), 3,96-4,03 (1H, m), 4,22-4,29 (2H, m), 4,39 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,31 (2H, s), 6,43 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,81 (1H, s), 6,83-6,87 (1H, m), 6,87-6,91 (1H, m), 7,00 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,08 (1H, d, J=5,3 Гц)
4414	1,17 (3H, d, J=6,3 Гц), 1,20-1,26 (1H, m), 1,26-1,33 (1H, m), 1,41-1,50 (1H, m), 1,53-1,60 (1H, m), 1,63-1,71 (1H, m), 1,71-1,81 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,69-2,80 (2H, m), 4,36 (2H, d, J=6,2 Гц), 4,94-5,03 (1H, m), 6,31 (2H, s), 6,44 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,70 (1H, s), 6,81 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 6,93 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,05 (1H, d, J=5,2 Гц)
4415	1,67-1,80 (2H, m), 1,81-1,89 (2H, m), 2,09-2,20 (5H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 4,31 (2H, d, J=21,4 Гц), 4,39 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,31 (2H, s), 6,43 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,82 (1H, s), 6,85 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,01 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,07 (1H, d, J=5,3 Гц)

4416	1,49-1,59 (1H, m), 1,89-1,96 (1H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 2,21-2,29 (1H, m), 2,30-2,36 (1H, m), 2,80 (3H, s), 3,24-3,29 (2H, m), 4,07-4,16 (2H, m), 4,38 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,32 (2H, s), 6,43 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,78 (1H, s), 6,84 (1H, t, J=6,3 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 6,98 (1H, dd, J=5,2, 1,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,07 (1H, d, J=5,3 Гц)
4417	1,48-1,58 (1H, m), 1,88-1,96 (1H, m), 1,98-2,07 (1H, m), 2,19-2,28 (1H, m), 2,28-2,35 (1H, m), 2,79 (3H, s), 3,23-3,29 (2H, m), 4,05-4,14 (2H, m), 4,45 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,38 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,52 (2H, s), 6,75 (1H, s), 6,81 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,98 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,09-7,15 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,77 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,05 (1H, d, J=5,2 Гц)
4418	1,36-1,39 (2H, m), 1,47-1,53 (1H, m), 2,15-2,20 (5H, m), 2,88 (2H, d, J=8,7 Гц), 4,01 (2H, d, J=7,4 Гц), 4,44 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,38 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,52 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,80 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,95 (1H, dd, J=5,2, 1,4 Гц), 7,09-7,16 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,77 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,98-8,08 (1H, m)
4419	1,21-1,33 (2H, m), 1,65-1,73 (3H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,72 (3H, s), 2,75-2,83 (2H, m), 4,08 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,21 (2H, s), 6,71 (2H, s), 6,78 (1H, s), 6,96 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,11 (1H, dd, J=6,0, 0,9 Гц), 7,26 (1H, dd, J=7,6, 1,0 Гц), 7,32-7,37 (1H, m), 7,81 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,85 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,07 (1H, d, J=5,2 Гц).
4420	2,03-2,08 (2H, m), 2,71 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,51 (3H, s), 4,27 (2H, t, J=6,4 Гц), 4,38 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,31 (2H, s), 6,42 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,71 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,77 (1H, s), 6,84 (1H, t, J=6,3 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 6,95-6,98 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,07 (1H, d, J=5,3 Гц)
4421	2,01-2,09 (2H, m), 2,70 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,50 (3H, s), 4,25 (2H, t, J=6,4 Гц), 4,45 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,38 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,52 (2H, s), 6,70 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,73 (1H, s), 6,81 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,94-6,98 (2H, m), 7,12 (1H, app t, J=8,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,34 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,77 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,04 (1H, d, J=5,3 Гц)
4422	3,66 (3H, s), 4,39 (2H, d, J=6,1 Гц), 5,30 (2H, s), 6,36 (2H, s), 6,44 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,54 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,82 (1H, s), 6,84 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,88 (2H, dd, J=9,1, 2,5 Гц), 7,03 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,16 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,88 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,13 (1H, d, J=5,2 Гц)

4423	3,65 (3H, s), 4,45 (2H, d, J=6,0 Гц), 5,29 (2H, s), 6,39 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,51 (2H, s), 6,78-6,82 (2H, m), 6,84 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,03 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,15 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,19 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,11 (1H, d, J=5,3 Гц)
4424	0,95 (3H, s), 1,27-1,40 (2H, m), 1,49-1,60 (2H, m), 2,12-2,20 (5H, m), 2,37 (2H, d, J=11,2 Гц), 3,98 (2H, s), 4,44 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,38 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,52 (2H, s), 6,74 (1H, s), 6,80 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,96 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,09-7,16 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,34 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,77 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,04 (1H, d, J=5,3 Гц)
4425	0,96 (3H, s), 1,29-1,38 (2H, m), 1,52-1,61 (2H, m), 2,11-2,21 (5H, m), 2,33-2,43 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,37 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,31 (2H, s), 6,43 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,77 (1H, s), 6,83 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 6,97 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,06 (1H, d, J=5,3 Гц)
4426	2,19 (3H, s), 2,36 (4H, t, J=5,0 Гц), 3,42 (4H, t, J=5,0 Гц), 4,37 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,41 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,52 (2H, s), 6,64 (1H, dd, J=5,1, 1,2 Гц), 6,74 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,84 (1H, s), 7,12 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,17-7,23 (1H, m), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,99 (1H, d, J=5,1 Гц)
4427	2,19 (3H, s), 2,36 (4H, t, J=5,0 Гц), 3,45 (4H, t, J=5,1 Гц), 4,32 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,56 (2H, s), 6,65 (1H, dd, J=5,1, 1,2 Гц), 6,67 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,86 (1H, s), 6,94 (1H, dd, J=9,1, 2,3 Гц), 7,13 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,65 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,03 (1H, d, J=5,1 Гц).
4428	1,68-1,83 (4H, m), 2,44 (2H, t, J=6,9 Гц), 3,23-3,30 (4H, m), 3,38-3,45 (2H, m), 4,26 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,43-6,49 (3H, m), 6,55 (2H, s), 6,64 (1H, d, J=2,1 Гц), 6,91 (1H, dd, J=9,1, 2,3 Гц), 7,15 (1H, t, J=6,2 Гц), 7,64 (1H, s), 7,89-7,93 (2H, m).
4429	1,62-1,79 (1H, m), 2,10 (1H, d, J=13,8 Гц), 2,27-2,41 (1H, m), 2,42-2,48 (1H, m), 2,90 (1H, dd, J=16,2, 4,8 Гц), 3,85 (1H, dt, J=12,0, 5,8 Гц), 4,00-4,11 (1H, m), 4,23 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,50 (2H, d, J=6,3 Гц), 6,33 (1H, s), 6,47 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,75 (1H, s), 6,79 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,82 (2H, s), 6,95 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 6,97 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,36 (1H, t, J=6,3 Гц), 7,62 (1H, d, J=5,9 Гц), 8,05 (1H, d, J=5,2 Гц), 9,05 (1H, s)



4430	1,61-1,76 (1H, m), 2,03-2,16 (1H, m), 2,26-2,38 (1H, m), 2,39-2,48 (1H, m), 2,89 (1H, ddd, J=16,2, 5,0, 1,5 Гц), 3,85 (1H, td, J=12,0, 4,7 Гц), 4,05 (1H, ddd, J=12,5, 5,5, 2,7 Гц), 4,15-4,27 (2H, m), 4,45 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,38 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,51 (2H, s), 6,75-6,79 (2H, m), 6,81 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,97 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,98 (1H, dd, J=5,3, 1,3 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,05 (1H, dd, J=5,2, 0,6 Гц)
4431	1,62-1,77 (1H, m), 2,01-2,14 (1H, m), 2,24-2,40 (1H, m), 2,40-2,47 (1H, m), 2,89 (1H, ddd, J=16,2, 5,0, 1,5 Гц), 3,85 (1H, td, J=12,0, 4,7 Гц), 4,05 (1H, ddd, J=12,6, 5,5, 2,8 Гц), 4,16-4,26 (2H, m), 4,45 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,38 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,51 (2H, s), 6,77 (1H, s), 6,78 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,81 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,97 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,98 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,05 (1H, dd, J=5,3, 0,7 Гц)
4432	2,23 (2H, q, J=6,5, 5,8 Гц), 2,92 (1H, dd, J=16,8, 5,1 Гц), 3,15 (1H, dd, J=16,8, 4,6 Гц), 3,90-4,09 (2H, m), 4,40 (2H, d, J=6,1 Гц), 5,54 (1H, p, J=4,9 Гц), 6,57 (2H, s), 6,64 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,76 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,81 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,93 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 6,98-7,04 (2H, m), 7,18 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,64 (1H, s), 7,93 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,12 (1H, d, J=5,2 Гц)
4433	4,44 (2H, d, J=6,1 Гц), 5,37 (2H, s), 6,57 (2H, s), 6,66 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,92 (2H, dd, J=7,1, 1,6 Гц), 6,95 (1H, dd, J=9,0, 2,3 Гц), 7,04 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,22 (1H, t, J=6,2 Гц), 7,54 (2H, d, J=1,3 Гц), 7,65 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,12 (1H, d, J=5,2 Гц), 8,51 (1H, dd, J=7,0, 1,0 Гц)
4434	1,52-1,66 (1H, m), 2,02 (1H, d, J=13,4 Гц), 2,07-2,18 (1H, m), 2,29-2,40 (1H, m), 2,85 (1H, dd, J=16,4, 5,0 Гц), 3,26 (2H, t), 3,78 (1H, td, J=11,8, 4,7 Гц), 3,98-4,08 (1H, m), 4,27 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,48 (2H, d, J=2,7, 1,4 Гц), 6,57 (2H, s), 6,66 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,70 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,77 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,92 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 6,95 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,17 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,64 (1H, s), 7,86-7,96 (2H, m)
4435	1,52-1,66 (1H, m), 2,02 (1H, d, J=13,4 Гц), 2,06-2,23 (1H, m), 2,29-2,40 (1H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 3,26 (2H, t), 3,78 (1H, td, J=11,8, 4,7 Гц), 3,98-4,08 (1H, m), 4,27 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,48 (2H, dq, J=2,7, 1,4 Гц), 6,57 (2H, s), 6,66 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,71 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,77 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,92 (1H, dd, J=9,1, 2,3 Гц), 6,95 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,17 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,64 (1H, s), 7,86-7,96 (2H, m)

4436	1,63-1,76 (1H, m), 2,06-2,17 (1H, m), 2,27-2,41 (1H, m), 2,43-2,49 (1H, m), 2,82-2,97 (1H, m), 3,86 (1H, td, J=12,0, 4,7 Гц), 4,06 (1H, ddd, J=12,6, 5,5, 2,7 Гц), 4,24 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,43 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,31 (2H, s), 6,51 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,79 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,81 (1H, dd, J=1,4, 0,7 Гц), 6,93-7,03 (3H, m), 7,17 (1H, t, J=6,2 Гц), 7,52 (1H, d, J=2,9 Гц), 7,92 (1H, dd, J=9,1, 2,5 Гц), 8,09 (1H, dd, J=5,2, 0,7 Гц)
4437	1,66-1,79 (1H, m), 2,09-2,16 (1H, m), 2,37 (1H, d, J=10,2 Гц), 2,52-2,57 (1H, m), 2,95 (1H, dd, J=16,4, 5,0 Гц), 3,90 (1H, td, J=12,1, 4,7 Гц), 4,10 (1H, ddd, J=12,8, 5,5, 2,6 Гц), 4,25 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,44 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,42 (2H, s), 6,52 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,80 (1H, s), 6,91-6,96 (1H, m), 6,96-7,03 (2H, m), 7,07-7,11 (1H, m), 7,22 (1H, t, J=6,2 Гц), 7,53 (1H, d, J=3,0 Гц), 7,94 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,3 Гц)
4438	1,65-1,78 (1H, m), 2,09-2,13 (1H, m), 2,32-2,37 (1H, m), 2,44-2,48 (1H, m), 2,90 (1H, dd, J=16,1, 4,2 Гц), 3,82-3,89 (1H, m), 4,04-4,09 (1H, m), 4,24 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,42 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,59 (2H, s), 6,65 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,79 (1H, d, J=1,0 Гц), 6,82 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J=9,1, 2,3 Гц), 6,98 (1H, d, J=1,0 Гц), 7,00 (1H, dd, J=5,3, 1,0 Гц), 7,23 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,65 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,1 Гц)
4439	1,65-1,75 (1H, m), 2,09-2,15 (1H, m), 2,33-2,40 (1H, m), 2,44-2,48 (1H, m), 2,90 (1H, dd, J=16,1, 4,2 Гц), 3,83-3,90 (1H, m), 4,04-4,09 (1H, m), 4,24 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,42 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,59 (2H, s), 6,65 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,79 (1H, d, J=1,0 Гц), 6,82 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J=9,1, 2,3 Гц), 6,98 (1H, d, J=1,1 Гц), 7,00 (1H, dd, J=5,2, 1,1 Гц), 7,23 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,65 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,2 Гц)
4440	2,12 (3H, s), 2,32-2,44 (1H, m), 2,54-2,60 (1H, m), 2,64-2,74 (1H, m), 3,26-3,29 (1H, m), 4,26 (2H, d, J=5,9 Гц), 5,15-5,20 (1H, m), 6,49-6,54 (2H, m), 6,64 (2H, s), 6,67 (1H, d, J=2,0 Гц), 6,73-6,82 (1H, m), 6,92 (1H, dd, J=9,1, 2,1 Гц), 7,11-7,18 (1H, m), 7,65 (1H, s), 7,92-7,99 (2H, m), 12,02 (1H, s).
4441	1,58-1,74 (1H, m), 2,01 (3H, d, J=1,0 Гц), 2,07 (1H, d, J=12,3 Гц), 2,25-2,37 (1H, m), 2,37-2,47 (1H, m), 2,83 (1H, ddd, J=16,1, 4,8, 1,4 Гц), 3,78 (1H, td, J=11,8, 4,7 Гц), 3,96 (1H, ddd, J=12,5, 5,6, 2,9 Гц), 4,23 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,42 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,57 (2H, s), 6,65 (2H, d, J=2,3 Гц), 6,81 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,00 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,21 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,65 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,2 Гц)

4442	1,60-1,72 (1H, m), 2,01 (3H, s), 2,03-2,13 (1H, m), 2,24-2,36 (1H, m), 2,36-2,47 (1H, m), 2,83 (1H, dd, J=16,1, 4,8 Гц), 3,78 (1H, td, J=11,8, 4,7 Гц), 3,96 (1H, ddd, J=12,5, 5,6, 2,9 Гц), 4,23 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,42 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,57 (2H, s), 6,62-6,68 (2H, m), 6,81 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,00 (1H, d, J=5,2 Гц), 7,21 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,65 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,2 Гц) примесь при 1,84
4443	1,66-1,76 (1H, m), 1,76-1,89 (1H, m), 1,98-2,12 (2H, m), 3,20-3,26 (1H, m), 3,88 (1H, ddd, J=12,7, 9,2, 4,4 Гц), 3,99 (1H, dt, J=12,4, 4,7 Гц), 4,28 (1H, dd, J=10,5, 8,4 Гц), 4,41 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,77 (1H, dd, J=10,6, 3,9 Гц), 6,58 (2H, s), 6,65 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,77 (1H, s), 6,83 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,94 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,00 (1H, dd, J=5,2, 1,4 Гц), 7,01 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,21 (1H, t, J=6,2 Гц), 7,65 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,2 Гц)
4444	1,68 (1H, dtd, J=13,3, 11,1, 5,7 Гц), 2,08 (3H, d, J=1,1 Гц), 2,09-2,17 (1H, m), 2,20-2,35 (1H, m), 2,43 (1H, dd, J=16,1, 10,7 Гц), 2,84 (1H, dd), 3,66 (1H, td, J=11,8, 4,9 Гц), 3,85-3,95 (1H, m), 4,21 (2H, dd, J=6,6, 2,0 Гц), 4,45 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,38 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,47-6,54 (3H, m), 6,77 (1H, s), 6,81 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,98 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,17-7,24 (1H, m), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,77 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,05 (1H, d, J=5,3 Гц)
4445	1,59-1,76 (1H, m), 2,08 (3H, s), 2,09-2,18 (1H, m), 2,29 (1H, d, J=11,3 Гц), 2,43 (1H, dd, J=16,1, 10,8 Гц), 2,84 (1H, dd, J=15,9, 4,8 Гц), 3,65 (1H, td, J=11,7, 4,9 Гц), 3,90 (1H, ddd, J=12,6, 5,7, 2,9 Гц), 4,15-4,27 (2H, m), 4,45 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,38 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,51 (3H, d, J=9,1 Гц), 6,78 (1H, s), 6,81 (2H, t, J=6,1 Гц), 6,98 (1H, dd, J=5,2, 1,3 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=6,2 Гц), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,77 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,05 (1H, d, J=5,3 Гц)
4446	1,61-1,74 (1H, m), 2,04 (3H, d, J=1,1 Гц), 2,08 (1H, d, J=13,5 Гц), 2,31 (1H, s), 2,42-2,47 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J=16,4, 5,0 Гц), 3,80 (1H, td, J=11,8, 4,6 Гц), 3,94-4,03 (1H, m), 4,21 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,45 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,39 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,62 (2H, s), 6,74 (1H, d, J=1,6 Гц), 6,76 (1H, t, J=1,1 Гц), 6,84 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,99 (1H, dd, J=5,3, 1,3 Гц), 7,13 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,18-7,23 (1H, m), 7,35 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,02-8,08 (1H, m)

4447	1,59-1,71 (1H, m), 2,01 (3H, d, J=0,9 Гц), 2,06 (1H, d, J=12,9 Гц), 2,23-2,35 (1H, m), 2,41 (1H, dd, J=16,1, 10,8 Гц), 2,75-2,85 (1H, m), 3,77 (1H, td, J=11,9, 4,7 Гц), 3,95 (1H, ddd, J=12,5, 5,6, 2,9 Гц), 4,13-4,26 (2H, m), 4,45 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,38 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,53 (2H, s), 6,64 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,77 (1H, s), 6,82 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,98 (1H, dd, J=5,2, 1,4 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,33 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,77 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,05 (1H, d, J=5,2 Гц)
4448	1,65-1,75 (1H, m), 2,14 (1H, d, J=11,4 Гц), 2,29-2,42 (2H, m), 2,89 (1H, dd, J=16,3, 4,5 Гц), 3,76-3,83 (1H, m), 4,06-4,11 (1H, m), 4,24 (2H, d, J=6,6 Гц), 4,37 (2H, s), 4,42 (2H, d, J=6,0 Гц), 5,00 (1H, br s), 6,57 (2H, s), 6,65 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,68 (1H, s), 6,83 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J=9,1, 2,3 Гц), 7,00 (1H, dd, J=5,2, 1,0 Гц), 7,22 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,65 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,4 Гц)
4449	1,61-1,75 (1H, m), 2,09 (1H, d, J=13,5 Гц), 2,25-2,39 (1H, m), 2,40-2,47 (1H, m), 2,81-2,89 (1H, m), 3,82 (1H, td, J=11,9, 4,7 Гц), 4,01 (1H, ddd, J=12,5, 5,5, 2,9 Гц), 4,19-4,32 (4H, m), 4,42 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,69 (1H, s), 6,57 (2H, s), 6,65 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,80 (1H, d, J=0,9 Гц), 6,82 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,95 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,00 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,21 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,65 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, dd, J=5,2, 0,7 Гц)
4450	1,65-1,77 (1H, m), 1,77-1,91 (1H, m), 1,95-2,13 (2H, m), 3,22 (1H, td, J=8,7, 4,7 Гц), 3,88 (1H, ddd, J=12,6, 9,3, 4,4 Гц), 3,99 (1H, dt, J=12,3, 4,6 Гц), 4,28 (1H, dd, J=10,5, 8,4 Гц), 4,41 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,78 (1H, dd, J=10,5, 4,0 Гц), 6,58 (2H, s), 6,65 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,77 (1H, s), 6,83 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,94 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 6,99 (1H, dd, J=5,3, 1,3 Гц), 7,01 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,20 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,65 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,2 Гц)
4451	1,66-1,77 (1H, m), 1,77-1,90 (1H, m), 1,97-2,12 (2H, m), 3,17-3,27 (1H, m), 3,88 (1H, ddd, J=12,5, 9,2, 4,4 Гц), 3,99 (1H, dt, J=11,9, 4,6 Гц), 4,27 (1H, dd, J=10,6, 8,4 Гц), 4,41 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,78 (1H, dd, J=10,6, 4,0 Гц), 6,57 (2H, s), 6,65 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,77 (1H, dd, J=1,4, 0,7 Гц), 6,82 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,94 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 6,99 (2H, dd, J=5,3, 1,3 Гц), 7,20 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,65 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,09 (1H, dd, J=5,3, 0,6 Гц)

4452	(CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) 1,82 (1H, dtd, J=13,5, 11,4, 5,6 Гц), 2,17-2,25 (1H, m), 2,38-2,48 (1H, m), 2,59 (1H, dd, J=16,6, 10,8 Гц), 2,96 (2H, dd, J=9,0, 6,7 Гц), 3,04-3,13 (1H, m), 3,28 (2H, dd, J=8,9, 6,7 Гц), 3,95 (1H, td, J=11,8, 4,7 Гц), 4,12 (1H, ddd, J=12,4, 5,7, 2,8 Гц), 4,20-4,36 (2H, m), 6,38 (1H, s), 6,73 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 6,82 (1H, d, J=1,4 Гц), 7,01 (1H, d, J=1,4 Гц), 7,16 (1H, dd, J=6,4, 0,9 Гц), 7,33-7,42 (2H, m), 7,81-7,85 (1H, m), 7,87 (1H, d, J=6,4 Гц), 8,03 (1H, dd, J=5,2, 0,7 Гц)
4453	1,21-1,28 (1H, m), 1,65-1,76 (1H, m), 2,15 (1H, d, J=11,7 Гц), 2,31-2,40 (1H, m), 2,52-2,60 (1H, m), 2,97 (1H, dd, J=16,8, 4,6 Гц), 3,91-3,99 (1H, m), 4,24 (2H, d, J=6,5 Гц), 4,42 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,48-4,54 (1H, m), 6,58 (2H, s), 6,65 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,83 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J=9,1, 2,2 Гц), 7,01 (1H, dd, J=5,4, 0,8 Гц), 7,21 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,47 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,3 Гц)
4454	1,21-1,28 (m, 3H), 1,62-1,69 (m, 3H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,73 (d, J=11,5 Гц, 2H), 4,05 (d, J=6,1 Гц, 2H), 4,46 (d, J=6,1 Гц, 2H), 5,89 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,37 (t, J=6,1 Гц, 1H), 6,67 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,96 (dd, J=5,3, 1,4 Гц, 1H), 7,05 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,05 (d, J=5,3 Гц, 1H)
4455	1,19-1,30 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 3H), 1,76-1,85 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,71-2,77 (m, 2H), 4,06 (d, J=6,1 Гц, 2H), 4,37 (d, J=6,1 Гц, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,87 (t, J=6,2 Гц, 1H), 6,94 (dd, J=5,3, 1,4 Гц, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 8,06 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,37 (d, J=1,8 Гц, 1H)
4456	1,19-1,30 (m, 3H), 1,63-1,70 (m, 3H), 1,76-1,85 (m, 2H), 2,12-2,16 (m, 3H), 2,71-2,76 (m, 2H), 4,06 (d, J=6,1 Гц, 2H), 4,31 (d, J=6,0 Гц, 2H), 6,22 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,92 (dd, J=5,3, 1,4 Гц, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,43 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,07 (d, J=5,3 Гц, 1H)
4457	(500 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) 1,38-1,48 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 3H), 2,07 (t, J=11,8 Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,93 (d, J=11,6 Гц, 2H), 4,12 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,67-6,74 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,98 (dd, J=5,4, 1,4 Гц, 1H), 7,73-7,79 (m, 2H), 8,05 (dd, J=5,3, 0,7 Гц, 1H)
4458	1,19-1,30 (2H, m), 1,64-1,70 (3H, m), 1,81 (2H, td, J=11,7, 2,3 Гц), 2,13 (3H, s), 2,71-2,77 (2H, m), 2,90 (6H, s), 4,06 (2H, d, J=6,2 Гц), 4,43 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,65-6,72 (2H, m), 6,82 (1H, d, J=9,6 Гц), 6,89 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,04 (1H, d, J=9,6 Гц), 8,02 (1H, dd, J=5,3, 0,7 Гц)

4459	1,16-1,29 (2H, m), 1,57-1,70 (3H, m), 1,76-1,83 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,73 (2H, d, J=10,7 Гц), 4,04 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,45 (2H, d, J=6,3 Гц), 5,96 (1H, d, J=5,5 Гц), 6,57 (1H, dd, J=3,5, 1,9 Гц), 6,70 (1H, s), 6,94 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,03-7,11 (1H, m), 7,20 (1H, t, J=6,4 Гц), 7,73 (1H, d, J=5,5 Гц), 8,04 (1H, d, J=5,3 Гц), 11,17 (1H, s)
4460	1,18-1,30 (2H, m), 1,59-1,70 (3H, m), 1,81 (2H, td, J=11,7, 2,3 Гц), 2,13 (3H, s), 2,73 (2H, d, J=11,7 Гц), 4,06 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,36 (2H, d, J=6,3 Гц), 6,47 (1H, t, J=6,3 Гц), 6,78 (1H, d, J=1,4 Гц), 6,95-7,00 (2H, m), 7,95 (1H, d, J=2,6 Гц), 8,06 (1H, d, J=5,3 Гц), 8,15 (1H, s), 12,36 (1H, s)
4461	1,16-1,29 (2H, m), 1,58-1,69 (3H, m), 1,76-1,83 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,73 (2H, d, J=11,2 Гц), 4,05 (2H, d, J=6,2 Гц), 4,47 (2H, d, J=5,7 Гц), 6,42-6,48 (3H, m), 6,66-6,77 (2H, m), 6,97 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,22 (1H, t, J=8,1 Гц), 7,32 (1H, dd, J=8,1, 2,9 Гц), 7,64 (1H, d, J=5,7 Гц), 8,05 (1H, d, J=5,5 Гц)
4462	1,16-1,36 (2H, m), 1,60-1,72 (3H, m), 1,79-1,95 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,77 (2H, d, J=11,2 Гц), 3,92 (3H, s), 4,06 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,40 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,16 (1H, d, J=1,8 Гц), 6,58 (1H, d, J=1,9 Гц), 6,75 (1H, s), 6,97 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,11 (1H, t, J=6,2 Гц), 7,26 (1H, dd, J=5,9, 0,9 Гц), 8,07 (1H, dd, J=5,3, 0,7 Гц), 8,14 (1H, d, J=5,8 Гц), 9,03 (1H, s)
4463	1,17-1,30 (2H, m), 1,56-1,70 (3H, m), 1,74-1,85 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,73 (2H, d, J=11,1 Гц), 2,84 (3H, d, J=4,5 Гц), 4,06 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,44 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,63 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,75 (1H, s), 6,96 (1H, d, J=5,4 Гц), 7,20 (1H, d, J=2,2 Гц), 7,28 (1H, t, J=6,2 Гц), 7,39 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,07 (1H, d, J=5,2 Гц), 8,19 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,50-8,59 (1H, m), 9,06 (1H, s)
4464	1,16-1,29 (2H, m), 1,57-1,69 (3H, m), 1,78 (2H, td, J=11,6, 2,2 Гц), 2,11 (3H, s), 2,60 (3H, s), 2,67-2,76 (2H, m), 4,05 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,39 (2H, d, J=6,2 Гц), 6,41 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,74 (1H, s), 6,99-6,91 (2H, m), 7,08 (1H, t, J=6,3 Гц), 7,31 (1H, dd, J=5,8, 0,9 Гц), 8,06 (1H, d, J=5,3 Гц), 8,17 (1H, d, J=5,7 Гц), 9,01 (1H, s)
4465	1,16-1,29 (2H, m), 1,57-1,71 (3H, m), 1,81 (2H, t, J=11,2 Гц), 2,12 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,73 (2H, d, J=11,2 Гц), 4,04 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,42 (2H, d, J=6,3 Гц), 5,92 (1H, d, J=5,5 Гц), 6,23 (1H, s), 6,68 (1H, s), 6,92 (1H, d, J=5,3 Гц), 6,99 (1H, t, J=6,4 Гц), 7,63 (1H, d, J=5,5 Гц), 8,03 (1H, d, J=5,3 Гц), 10,99 (1H, s)

4466	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол-d4) δ 1,26-1,47 (2H, m), 1,68-1,86 (3H, m), 1,92-2,07 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,78-2,95 (2H, m), 4,08 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,59 (2H, s), 6,78 (1H, s), 6,97 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,11 (1H, t, J=8,5 Гц), 7,66-7,72 (2H), 8,03 (1H, d, J=5,3 Гц), 8,25 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,92 (1H, d, J=1,7 Гц)
4467	1,71 (1H, tq, J=11,7, 5,5 Гц), 2,00-2,11 (1H, m), 2,85 (1H, ddd, J=17,1, 11,2, 6,0 Гц), 2,98-3,09 (1H, m), 3,86 (1H, dd, J=12,3, 10,4 Гц), 4,24 (1H, dd, J=10,8, 7,2 Гц), 4,28-4,39 (2H, m), 4,46 (2H, d, J=5,8 Гц), 6,43 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,77-6,81 (1H, m), 6,90 (3H, d, J=7,7 Гц), 7,00 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,13-7,47 (5H, m), 7,75 (1H, d, J=6,2 Гц), 8,07 (1H, dd, J=5,2, 0,7 Гц)
4468	0,83-0,90 (2H, m), 0,94-1,01 (2H, m), 1,96 (1H, tt, J=8,3, 4,9 Гц), 3,63 (3H, s), 4,49 (2H, d, J=5,8 Гц), 5,38 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,80 (1H, s), 7,05 (1H, dd, J=5,3, 1,4 Гц), 7,07 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,28 (1H, t, J=8,1 Гц), 7,35 (1H, d, J=6,7 Гц), 7,49 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,65 (2H, s), 7,71 (1H, d, J=6,7 Гц), 8,13 (1H, dd, J=5,3, 0,6 Гц).
4469	1,17-1,28 (2H, m), 1,56-1,69 (3H, m), 1,75-1,84 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,69-2,76 (2H, m), 4,04 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,41 (2H, d, J=5,9 Гц), 6,29 (1H, dd, J=8,6, 4,0 Гц), 6,46 (2H, s), 6,65 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,70 (1H, s), 6,90-6,98 (2H, m), 7,21 (1H, dd, J=6,2, 3,2 Гц), 7,84 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,03 (1H, d, J=5,3 Гц)
4470	1,13 (2H, qd, J=12,1, 3,8 Гц), 1,38-1,50 (1H, m), 1,61-1,68 (2H, m), 1,72-1,81 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,68-2,75 (2H, m), 3,06 (2H, t, J=6,3 Гц), 3,82 (3H, s), 4,16 (2H, d, J=5,7 Гц), 5,88 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,36-6,42 (2H, m), 6,51 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,73 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,83 (1H, s), 7,04 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,35 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Гц), 7,71 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,95 (1H, d, J=2,4 Гц)
4471	4,10 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,24 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,34 (2H, d, J=5,8 Гц), 4,97 (2H, s), 6,35 (2H, s), 6,47 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,52-6,55 (1H, m), 6,77-6,84 (2H, m), 6,88 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,13 (1H, s), 7,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,10 (1H, dd, J=5,1, 0,7 Гц)
4472	4,08 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,23 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,41 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,96 (2H, s), 6,43 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,50 (2H, s), 6,73-6,78 (2H, m), 7,07-7,15 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,07 (1H, d, J=5,1 Гц)

5434	1,67-1,73 (4H, m), 2,40-2,47 (4H, m), 3,63 (2H, s), 4,50 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,31 (2H, s), 6,50 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,54 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,90-6,94 (2H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 7,40-7,44 (1H, m), 7,53 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,86-7,92 (2H, m), 7,96 (1H, s), 7,98-8,00 (1H, m), 8,58 (1H, d, J=5,0 Гц)
5435	2,17 (3H, s), 2,55-2,65 (1H, m), 2,79-2,89 (3H, m), 3,21-3,26 (2H, m), 3,55-3,62 (2H, m), 3,92-3,98 (2H, m), 4,28 (2H, d, J=6,0 Гц), 6,32 (2H, s), 6,34-6,37 (1H, m), 6,43 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,53 (1H, d, J=5,8 Гц), 6,62 (1H, d, J=5,3, 1,4 Гц), 6,77 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,87 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,86 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,97 (1H, d, J=5,2 Гц)
5436	3,98-4,03 (2H, m), 4,03-4,07 (2H, m), 4,41 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,65 (2H, s), 6,44 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,51 (2H, s), 6,72 (1H, dd, J=5,1, 1,2 Гц), 6,76 (1H, t, J=6,1 Гц), 6,87 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,04 (1H, s), 7,09 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,21 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,05 (1H, d, J=5,1 Гц)
5437	3,97-4,04 (2H, m), 4,05-4,11 (2H, m), 4,37 (2H, d, J=6,0 Гц), 4,68 (2H, s), 6,59 (2H, s), 6,69 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,74 (1H, dd, J=5,1, 1,2 Гц), 6,88 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,96 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Гц), 7,06 (1H, s), 7,09 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,18 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,65 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,09 (1H, d, J=5,0 Гц)
5441	0,64-0,70 (1H, m), 0,88-0,94 (6H, m), 1,07-1,11 (1H, m), 1,34-1,69 (5H, m), 1,84-1,99 (2H, m), 2,54-2,71 (3H, m), 3,00-3,24 (5H, m), 3,38-3,45 (2H, m), 4,49 (2H, d, J=4,9 Гц), 6,43 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,48 (2H, s), 6,81 (1H, s), 7,08-7,13 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=6,2 Гц), 7,28-7,34 (2H, m), 7,35 (1H, t, J=7,6 Гц), 7,42 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,75 (1H, d, J=6,0 Гц)
5442	3,80 (4H, t, J=7,3 Гц), 3,90 (1H, t, J=5,3 Гц), 3,99 (1H, t, J=5,5 Гц), 4,37 (2H, t, J=5,9 Гц), 4,68 (2H, d, J=49,5 Гц), 6,54 (2H, s), 6,65-6,74 (2H, m), 6,94 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Гц), 7,09-7,18 (2H, m), 7,27 (3H, dd, J=7,9, 4,6 Гц), 7,53 (1H, d, J=26,3 Гц), 7,63 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,90 (1H, d, J=9,1 Гц), 8,23 (1H, s)
5443	1,61-1,75 (4H, m), 2,41-2,47 (4H, m), 3,64 (2H, s), 4,55 (2H, d, J=6,1 Гц), 6,65 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,18 (1H, dd, J=8,9, 2,2 Гц), 7,26 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,33-7,39 (3H, m), 7,41-7,47 (1H, m), 7,79 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,90-7,93 (1H, m), 7,97 (1H, s), 7,99-8,01 (1H, m), 8,16 (1H, d, J=5,8 Гц), 8,60 (1H, d, J=5,0 Гц), 8,88 (1H, s)



8458	2,12-2,23 (1H, m), 2,38-2,47 (1H, m), 3,18 (1H, dd, J=16,4, 9,7 Гц), 3,38 (1H, dd, J=16,8, 5,3 Гц), 3,55-3,63 (1H, m), 4,12-4,22 (2H, m), 4,47 (2H, d, J=5,6 Гц), 6,45-6,59 (3H, m), 6,72 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,02 (1H, s), 7,13 (1H, d, J=5,8 Гц), 7,21 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,38 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц)
8459	3,63 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,24 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,50-4,57 (4H, m), 6,44 (1H, d, J=1,8 Гц), 6,50 (2H, s), 6,62 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,73 (1H, t, J=5,9 Гц), 7,11-7,16 (2H, m), 7,16 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,35 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,74 (1H, d, J=6,0 Гц)
9001	3,80 (t, J=5,5 Гц, 2H), 4,28 (t, J=5,4 Гц, 2H), 4,44 (d, J=5,8 Гц, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,45 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,76 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,11 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=8,7, 3,0 Гц, 1H), 7,76 (d, J=6,1 Гц, 1H), 8,43 (d, J=2,9 Гц, 1H)
9002	4,13 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,26 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,46 (2H, d, J=5,7 Гц), 5,02 (2H, s), 6,50 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,69 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,10-7,19 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,74 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,17 (1H, d, J=1,4 Гц), 8,51 (1H, d, J=1,5 Гц)
9003	4,19-4,27 (4H, m), 4,32 (2H, d, J=5,6 Гц), 5,11 (2H, s), 6,49 (2H, s), 6,56 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,61 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,14 (1H, d, J=5,9 Гц), 7,17 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,34 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,52 (2H, s)
9004	4,16 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,28 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,58 (2H, d, J=5,9 Гц), 5,07 (2H, s), 6,51 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,82 (1H, t, J=6,1 Гц), 7,09-7,18 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,42-7,51 (2H, m), 7,75 (1H, d, J=6,1 Гц)
9005	2,37 (3H, s), 3,84 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,29 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,40 (2H, d, J=4,6 Гц), 4,74 (2H, s), 6,45-6,60 (3H, m), 6,77 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,05 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,21 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,34 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,43 (1H, d, J=2,7 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,30 (1H, d, J=2,8 Гц)
9006	2,30 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 4,11 (t, J=5,4 Гц, 2H), 4,19 (d, J=4,3 Гц, 2H), 4,25 (t, J=5,4 Гц, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,61 (t, J=4,4 Гц, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,75 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,16 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,27 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,65 (d, J=6,1 Гц, 1H)
9007	1,47 (3H, d, J=6,8 Гц), 2,37 (3H, s), 3,60 (1H, ddd, J=14,4, 9,8, 4,8 Гц), 4,04-4,12 (1H, m), 4,17-4,28 (2H, m), 4,39 (2H, d, J=4,7 Гц), 5,48 (1H, q, J=6,7 Гц), 6,48-6,57 (3H, m), 6,77 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,04 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,21 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,34 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,41 (1H, d, J=2,8 Гц), 7,76 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,28 (1H, d, J=2,8 Гц)

9008	1,50 (3H, d, J=6,7 Гц), 3,62 (1H, dt, J=14,6, 7,7 Гц), 4,11-4,24 (3H, m), 4,46 (2H, d, J=5,7 Гц), 5,56 (1H, q, J=6,7 Гц), 6,42-6,57 (3H, m), 6,71 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,12 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,17 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,32 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,47 (1H, dd, J=13,3, 2,5 Гц), 7,73 (1H, d, J=6,1 Гц), 8,28 (1H, s)
10001	1,78-1,97 (2H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,33-2,41 (1H, m), 2,87-2,95 (1H, m), 3,92-4,00 (2H, m), 4,01-4,08 (1H, m), 4,14 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,69 (1H, dd, J=9,2, 6,5 Гц), 4,77-4,87 (2H, m), 6,58 (2H, s), 6,91 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,05-7,12 (1H, m), 7,19 (1H, t, J=7,9 Гц), 7,22 (1H, d, J=6,2 Гц), 7,37 (1H, t, J=51,9 Гц), 7,60 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Гц), 7,66 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,78 (1H, d, J=6,0 Гц), 8,18 (1H, d, J=2,3 Гц)
10002	1,75-1,97 (2H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,32-2,41 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 3,91-4,08 (3H, m), 4,12-4,22 (2H, m), 4,70 (1H, t, J=7,9 Гц), 4,80-4,91 (2H, m), 6,59 (2H, s), 6,92 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,09 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,15-7,26 (2H, m), 7,61 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,66 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,78 (1H, dd, J=6,0, 1,7 Гц), 8,18 (1H, s)
10003	1,75-1,97 (2H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,32-2,41 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 3,91-4,08 (3H, m), 4,12-4,22 (2H, m), 4,70 (1H, t, J=7,9 Гц), 4,80-4,91 (2H, m), 6,59 (2H, s), 6,92 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,09 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,15-7,26 (2H, m), 7,61 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,66 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,78 (1H, dd, J=6,0, 1,7 Гц), 8,18 (1H, s)
10004	1,75-1,97 (2H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,32-2,41 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 3,91-4,08 (3H, m), 4,12-4,22 (2H, m), 4,70 (1H, t, J=7,9 Гц), 4,80-4,91 (2H, m), 6,59 (2H, s), 6,92 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,09 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,15-7,26 (2H, m), 7,61 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,66 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,78 (1H, dd, J=6,0, 1,7 Гц), 8,18 (1H, s)

#### Биологические методики

#### Исследование ингибирования FXIIa

Исследование *in vitro* ингибирования фактора XIIa проводили с использованием анализа IC<sub>50</sub> на основе стандартных литературных методик (см. например, Baeriswyl et al., ACS Chem. Biol., 2015, 10 (8) 1861; Bouckaert et al., European Journal of Medicinal Chemistry 110 (2016) 181). Фактор XIIa человека (Enzyme Research Laboratories) инкубировали при 25°C с флуорогенным субстратом H-DPro-Phe-Arg-AFC (Peptide Protein Science) и при разных концентрациях исследуемого соединения. Активность протеазы определяли путем мониторинга накопления высвободившегося из субстрата флуоресцентного соединения в течение 5 мин при 25°C. Линейную скорость увеличения интенсивности флуоресценции в минуту выражали, как активность в процентах (%). К<sub>m</sub> для расщепления субстрата с

помощью FXIIa определяли с помощью стандартного преобразования уравнения Михаэлиса-Ментена. Исследования соединения - ингибитора проводили при концентрации субстрата Km. Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали, как концентрации ингибитора, приводящие к 50% ингибированию (IC<sub>50</sub>) активности неингибированного фермента (100%). Данные, полученные при этом анализе, приведены ниже в таблице 13 с использованием следующей шкалы:

Категория	IC <sub>50</sub> (нМ)
A	10-100
B	100-300
C	300-1,000
D	1,000-3,000
E	3,000-10,000
F	10,000-40,000
G	40,000-100,000

Для исследуемых соединений, которые не обеспечивали 50% ингибирование, использовали следующую шкалу:

Категория	
H1	>20% ингибирование при 40 мкМ
H2	>20% ингибирование при 100 мкМ
H3	>20% ингибирование при 400 мкМ

Таблица 13: Данные для FXIIa человека, молекулярная масса и данные LCMS

Пример №	FXIIa человека IC <sub>50</sub> (нМ)	Молекулярная масса	Масса иона по данным LCMS
1001	C	363,5	364,1
1002	B	362,5	363,1
1003	E	362,5	363,2
1004	F	370,9	371,1
1005	B	377,5	378,4
1006	B	400,5	401,5
1007	C	361,5	362,5
1008	E	362,5	363,2
1009	B	377,5	378,2
1010	B	391,5	392,2
1011	E	377,5	378,2
1012	B	405,5	406,2

1013	B	378,5	379,2
1014	E	357,4	358,4
1015	C	391,5	392,5
1016	B	363,5	364,2
1017	C	435,6	436,2
1018	C	376,5	377,2
1019	E	376,5	377,2
1020	D	385,9	386,2
1021	F	378,5	379,2
1022	F	378,5	379,2
1023	B	400,5	401,2
1024	B	400,5	401,2
1025	C	388,5	389,2
1026	F	392,5	393,2
1027	B	407,5	408,5
1028	D	468,5	469,4
1029	B	400,5	401,4
1030	C	400,5	401,5
1031	D	374,4	375,3
1032	C	391,5	392,5
1033	A	376,5	377,2
1034	F	366,4	367,1
1035	E	389,5	390,1
1036	C	419,5	420,2
1037	C	419,5	420,2
1038	E	422,9	423,1
1039	F	391,5	392,2
1040	F	425,9	426,2
1041	C	434,9	435,1
1042	B	401,5	402,2
1043	C	434,9	435,2
1044	B	433,9	434,1
1049	C	386,5	387,2
1050	D	420,9	421,1

1052	C	435,9	436,2
1096	E	326,4	327,3
1102	E	375,5	376,4
1103	F	391,2	392,2
1116	H2	410,9	411,4
1118	F	419,9	420,2
1119	F	385,5	386,2
1128	C	371,4	372,2
1129	E	405,9	406,2
1130	E	377,5	378,2
1131	D	377,5	378,3
1133	E	401,5	402,4
1135	E	429,5	430,1
1137	D	401,5	402,4
1140	E	401,5	402,2
1150	C	385,5	386,2
1156	F	371,4	372,2
1157	H1	405,9	406,2
1163	E	429,5	430,2
1167	E	429,5	430,3
1175	C	375,5	376,5
1176	E	411,9	412,2
1177	H2	391,5	392,2
1178	H2	390,5	391,3
1180	H2	390,5	391,3
1181	F	409,4	410,2
1182	F	443,9	444,1
1183	H2	361,5	362,5
1184	F	361,5	362,4
1185	F	429,9	430,1
1186	H2	355,5	356,5
1187	H2	351,5	352,2
1188	G	395,9	396,3
1189	G	363,5	364,5

1190	H2	350,5	351,4
1191	H2	368,5	369,3
1192	H2	364,5	365,3
1193	B	410,9	411,5
1194	E	394,5	395,5
1195	B	394,5	395,5
1196	D	377,5	378,3
1197	D	350,5	351,5
1198	G	444,6	445,5
1199	H2	366,5	367,6
1200	H2	397,5	398,3
1201	G	377,5	378,3
1202	B	364,5	365,3
1203	H2	405,5	406,3
1204	H2	427,9	428,3
1205	F	364,5	365,3
1206	G	368,5	369,3
1207	G	379,5	380,5
1208	E	395,9	396,4
1209	E	395,9	396,5
1210	H2	418,5	419,3
1211	F	391,5	392,3
1212	H2	375,5	376,3
1213	E	350,5	351,4
1214	H2	379,5	380,4
1215	H2	363,5	364,4
1216	H2	378,5	379,4
1217	G	391,5	392,3
1218	H2	351,5	352,3
1219	E	340,5	341,3
1220	H2	441,0	441,3/443,3
1221	H2	375,5	376,5
1222	H2	350,5	351,3
1223	G	350,5	351,3

1224	E	379,5	380,3
1225	H2	364,5	365,3
1226	E	364,5	365,3
1227	H2	351,5	352,3
1228	H2	363,5	364,3
1229	H2	351,5	352,3
1230	H2	349,5	350,3
1231	H2	392,5	393,4
1232	C	364,5	365,3
1233	H2	380,5	381,7
1234	H2	364,5	365,3
1235	H2	364,5	365,3
1236	H2	366,5	367,1
1237	F	417,5	418,5
1238	H2	431,5	432,7
1239	F	378,5	379,3
1240	H2	363,5	364,3
1241	F	383,9	384,3
1242	H2	379,5	380,3
1243	A	384,9	385,3
1244	H2	364,5	365,3
1245	E	394,5	395,4
1246	E	364,5	365,3
1247	H2	408,5	409,3
1248	F	408,5	409,3
1249	C	365,5	366,6
1250	D	402,45	403,4
1251	A	384,9	385,3
1252	F	393,5	394,4
1253	H2	394,5	395,4
1254	F	365,5	366,4
1255	E	398,9	399,4
1256	F	374,5	375,2
1257	H2	380,5	381,5

1258	F	311,4	312,4
1259	H2	406,5	407,5
1260	H1	466,6	467,5
1261	H1	375,5	376,4
1262	D	451,9	453,5
1263	F	394,5	395,2
1264	H1	393,5	394,6
1265	E	383,4	384,2
1266	F	417,9	418,2
1267	E	421,9	422,2
1268	E	401,5	402,3
1269	F	401,5	402,2
1270	F	447,9	448,1
1271	C	385,5	386,2
1272	D	419,9	420,1
1273	E	435,9	436,1
1274	C	422,4	423,3
1275	C	440,4	441,3
1276	D	372,4	373,3
1277	C	430,8	431,2/433,2
1278	D	410,4	411,3
1279	B	386,5	387,3
1280	C	448,8	449,3/451,3
1281	F	386,4	387,4
1282	A	454,5	455,2
1283	E	425,4	426,4
1284	C	454,5	455,2
1285	C	454,5	455,4
1286	C	385,5	386,2
1287	D	454,5	455,2
1288	H3	414,4	415,4
1289	H1	448,8	449,4
1290	H3	433,4	434,4
1291	E	375,4	376,3



1292	H1	473,8	474,3
1293	H1	462,9	463,7
1294	F	454,5	455,2
1295	A	454,5	455,2
1296	D	454,5	455,2
1297	D	454,5	455,1
1298	D	508,4	509,2
1299	A	474,9	475,4/477,4
1300	B	439,4	440,4
1301	B	508,4	509,7
1302	F	454,5	455,4
1303	A	468,5	469,5
1304	E	468,5	469,2
1305	A	468,5	469,2
1306	H1	508,4	509,6
1307	C	480,5	481,3
1308	D	482,5	483,4
1309	A	468,5	469,3
1310	D	400,5	401,4
1311	A	454,5	455,4
1312	E	387,4	388,2
1313	B	462,9	463,3
1314	A	476,9	477,2
1315	F	476,9	477,3
1316	A	476,9	477,3
1317	H3	441,4	442,3
1318	F	441,4	442,3
1319	A	498,5	499,4
1320	F	482,5	483,4
1321	B	482,5	483,4
1322	F	428,4	429,4
1323	F	404,4	405,4
1324	H1	387,5	388,4
1325	H1	395,9	396,3

1326	H1	376,5	377,5
1327	H1	363,5	364,2
1328	H1	420,5	421,3
1329	H3	406,5	407,2
1330	H3	405,5	406,2
1331	B	482,5	483,4
1332	E	454,5	455,9
1333	B	454,5	455,4
1334	C	488,9	489,4
1335	F	470,5	471,4
1336	C	468,5	469,4
1337	C	490,5	491,3
1338	H1	438,4	439,4
1339	F	430,4	431,3
1341	D	442,4	443,0
1342	A	468,5	469,2
1343	E	498,5	499,2
1344	A	498,5	499,2
1345	A	468,5	469,2
1346	D	468,5	469,2
2177	B	374,5	375,5
2178	A	374,5	375,2
2179	D	389,5	390,7
2180	C	375,5	376,5
2181	C	393,5	394,5
2182	C	393,5	394,2
2183	C	380,5	381,2
2184	E	428,0	428,1
2185	B	376,5	377,2
2186	B	376,5	377,2
2187	E	376,5	377,2
2188	F	376,5	377,2
2189	F	376,5	377,2
2190	D	390,5	391,5

2191	B	394,5	395,5
2192	B	410,9	411,2
2193	E	361,5	362,5
2194	D	412,5	413,2
2195	C	402,5	403,2
2196	D	426,5	427,5
2197	A	394,5	395,4
2198	B	406,5	407,5
2199	A	406,5	407,5
2200	C	422,5	423,5
2201	A	408,5	409,5
2202	B	408,5	409,5
2203	D	425,0	425,4
2204	C	375,5	376,6
2205	D	436,5	437,2
2206	E	406,5	407,1
2207	D	391,4	392,1
2208	D	405,5	406,1
2209	D	408,5	409,1
2210	C	426,5	427,4
2211	F	418,5	419,1
2212	B	433,6	434,2
2213	B	433,6	434,2
2214	C	468,0	468,1
2215	F	414,9	415,1
2216	B	422,5	423,3
2252	C	438,6	439,4
2253	E	412,5	414,2
2254	B	436,5	437,2
2255	H1	361,5	362,5
2256	A	457,4	458,2
2257	B	453,5	454,3
3253	D	350,5	351,4
3254	C	364,5	365,2

3255	C	364,5	365,2
4259	C	4363,5	4364,1
4260	B	377,5	378,4
4261	A	377,5	378,5
4262	E	362,5	363,2
4263	F	378,5	379,2
4264	F	385,9	386,2
4265	B	445,5	446,4
4266	D	468,5	469,4
4267	A	400,5	401,5
4268	A	411,9	412,1
4269	B	375,5	376,4
4270	A	403,5	404,2
4271	D	378,5	379,2
4272	E	378,5	379,5
4273	E	378,5	379,2
4274	D	417,5	418,2
4275	D	417,5	418,2
4276	C	389,5	390,2
4277	B	389,5	390,2
4278	B	403,5	404,1
4279	E	379,4	380,1
4280	F	379,4	380,1
4281	C	445,5	446,1
4282	D	374,4	375,2
4283	D	374,4	375,2
4284	B	376,5	377,5
4285	A	410,9	411,1
4286	C	376,5	377,2
4287	F	332,4	333,4
4288	E	375,5	376,5
4289	C	390,5	391,2
4293	C	378,5	379,2
4294	F	402,5	403,2

4295	F	402,5	403,2
4296	D	440,0	440,1
4297	B	431,6	432,2
4298	A	400,5	401,2
4299	B	405,5	406,3
4300	B	434,9	435,1
4301	C	387,4	388,2
4302	D	390,5	391,2
4303	B	433,9	434,2
4306	D	386,5	387,2
4307	C	418,5	419,2
4308	E	418,5	419,2
4309	B	449,0	449,2
4319	B	414,5	415,2
4320	B	414,5	415,2
4408	B	400,5	401,2
4409	C	375,5	376,4
4410	C	374,5	375,4
4411	C	401,5	402,5
4412	B	400,5	401,5
4413	D	415,5	416,3
4414	B	391,5	392,6
4415	C	395,5	396,3
4416	C	391,5	392,5
4417	C	391,5	392,5
4418	C	375,5	376,5
4419	E	391,5	392,2
4420	D	388,5	389,2
4421	C	388,5	389,1
4422	E	360,4	361,2
4423	E	360,4	361,3
4424	B	391,5	392,5
4425	C	391,5	392,5
4426	F	348,4	349,2

4427	F	382,9	383,1
4428	D	424,9	425,2
4429	D	401,5	402,2
4430	A	400,5	401,2
4431	B	400,5	401,2
4432	D	420,9	421,1
4433	D	430,9	431,1
4434	B	433,9	434,2
4435	C	433,9	434,2
4436	C	418,5	419,2
4437	B	418,5	419,2
4438	B	434,9	435,2
4439	B	434,9	435,2
4440	F	419,9	420,2
4441	B	449,0	449,2
4442	C	449,0	449,2
4443	B	434,9	435,1
4444	B	414,5	415,2
4445	B	414,5	415,2
4446	A	414,5	415,2
4447	C	414,5	415,2
4448	C	465,0	465,2
4449	C	465,0	465,1
4450	B	434,9	435,2
4451	C	434,9	435,2
4452	C	399,5	400,2
4453	H1	478,9	479,1
4454	H2	385,9	386,4
4455	H2	354,5	355,4
4456	G	379,5	380,5
4457	H2	393,5	394,5
4458	H2	356,5	357,6
4459	F	351,5	352,3
4460	G	376,5	377,3

4461	E	395,5	396,3
4462	E	392,5	393,4
4463	G	419,5	420,3
4464	D	376,5	377,6
4465	D	365,5	366,3
4466	E	380,5	381,0
4467	B	451,5	452,2
4468	D	401,5	402,2
4469	E	395,5	396,4
4470	F	407,5	408,5
4471	F	440,4	441,2
4472	D	440,4	441,3
5434	D	409,5	410,2
5435	D	374,5	375,3
5436	F	371,4	372,2
5437	F	405,9	406,2
5441	E	489,7	490,3
5442	F	446,9	447,2
5443	H1	394,5	395,2
8458	H1	429,4	430,2
8459	B	445,5	445,9
9001	B	440,4	441,4
9002	C	441,4	442,2
9003	D	441,4	442,2
9004	C	441,4	442,2
9005	A	454,5	455,4
9006	B	468,5	469,4
9007	A	468,5	469,2
9008	A	472,4	473,2
10001	D	462,5	463,4
10002	D	480,5	481,2
10003	E	480,5	481,2
10004	C	480,5	481,2

Исследование ингибирования родственной протеазы

Исследование *in vitro* ингибирования родственной протеазы проводили с использованием анализа IC<sub>50</sub> на основе стандартных литературных методик (см. например, Shori et al., *Biochem. Pharmacol.*, 1992,43, 1209; Bouckaert et al., *European Journal of Medicinal Chemistry* 110 (2016) 181). Ферменты серинпротеазы плазмы человека, калликреин, KLK1, FXa, плазмин, тромбин и трипсин исследовали на ферментативную активность с использованием подходящего флуорогенного субстрата при концентрации K<sub>m</sub>, FXIa при фиксированной концентрации субстрата, равной 100 мкМ, и разных концентрациях исследуемого соединения. Активность протеазы определяли путем мониторинга накопления высвободившегося из субстрата флуоресцентного соединения в течение 5 мин при 25°C. Линейную скорость увеличения интенсивности флуоресценции в минуту выражали, как активность в процентах (%). Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали, как концентрацию ингибитора, приводящую к 50% ингибированию (IC<sub>50</sub>) активности неингибированного фермента (100%).

Данные, полученные при этом анализе, приведены в таблице 14 с использованием шкалы, приведенной в таблице 15.

Таблица 14: Данные по селективности фермента

Пример №	IC <sub>50</sub> (PKal человека) нМ	IC <sub>50</sub> (KLK1 человека) нМ	IC <sub>50</sub> (FXa человека) нМ	IC <sub>50</sub> (FXIa человека) нМ	IC <sub>50</sub> (тромбин человека) нМ	IC <sub>50</sub> (плазмин человека) нМ	IC <sub>50</sub> (трипсин человека) нМ
1001	D		D		D	G3	F
1002			F		G3	G3	G3
1003	F						
1004	G3						
1005	E		E	G3	F		
1006	D		D	G3	E		
1008	F		G2	G2	G2		
1009	E		G3	G3	G3		
1010	E		F	G3	F		
1011	F						
1012	D		F	G2	E		
1013	E		E	G2	E		
1029	F	E	F		F		
1030	F	E	F		F		
1033	D	C	E		E		



1034	G3	F	G3		G3		
1035	G3	F	G3		G3		
1036	F	F	G3		G3		
1037	F	E	G3	G3	F		
1039	G3						
1040	G3						
1042	G1						
1043	E						
1044	E						
1049	G3						
1050	G3						
1052	G3						
1096	G3	F	F		F		
1102	F						
1103	F						
1116	G4						
1118	G3						
1119	F						
1128	G3	E	G3	G3	F	G3	G3
1129	G3						
1130	G3						
1131	F						
1133	G3						
1135	G3						
1137	G3						
1140	G3						
1150	G3						
1156	G3						
1157	G3						
1163	G3						
1167	G3						
1176	G3						
1177	G4						

1178	G4						
1180	G4						
1181	G3						
1182	G3						
1183	G4						
1184	G4						
1185	G3						
1186	G4						
1187	G4						
1188	G4						
1189	G3						
1190	G4						
1191	G4						
1192	G4						
1193	E						
1194	G3						
1195	E						
1196	E						
1197	G3	G3	G3	G3	G3	G3	G3
1198	G3						
1199	G4						
1200	G4						
1201	G3						
1202	G3	G3	F		F		
1203	G4						
1204	G4						
1205	G4						
1206	G4						
1207	G4						
1208	G3						
1209	G3	G3	G3		G3		
1210	G4						
1211	F						

1212	G4						
1213	F	G4	G3		F		
1214	G4						
1215	G4						
1216	G4						
1217	G3						
1218	G4						
1219	G4						
1220	G3						
1221	G4						
1222	G3						
1223	G3						
1224	G3	G3	G3		G4		
1225	G4						
1226	G4						
1227	G4						
1232	F						
1243	G3	F	F		G3		
1244	G4						
1245	E						
1246	G3						
1247	G4						
1248	G2						
1249	G3						
1250	G3	E	G3		G3		
1251	F	F	D		E		
1252	G3						
1253	G3						
1254	G3						
1255	G3						
1256	G3						
1257	G3						
1258	G3						

1259	G3						
1260	G3						
1261	G3						
1262	E						
1263	G3						
1264	G3						
1265	G3						
1266	G3						
1267	G3						
1268	G3						
1269	G3						
1270	G3						
1271	F						
1272	F						
1273	G3						
1274	G3	D	G3		F		
1275	G3	E	G3		G3		
1276	G3						
1277	G3	F	G3		F		
1278	G3						
1279	G3	E	G3		G3		
1280	G3						
1281	G3						
1282	G3	E	G1				
1283	G3						
1284		E	G3				
1285		E	G3				
1286		D	G3				
1287		D	G3				
1288		G4	G3				
1289		G3	G3				
1290		G3	G3				
1291		F	G3				

1292		G3	G3				
1293		G3	G3				
1294	G3	E	G3				
1295	F	E	G3				
1296	F	E	G3				
1297	G3	D	G3				
1298	G3	F	G3				
1299	G3	E	G3				
1300	G3	E	G3				
1301	G3	E	G3				
1302	F	D	G3				
1303		G1					
1304		E					
1305		G1					
1306		D					
1307		E					
1308		E					
1309		G1					
1310		D					
1311		E					
1312	G3						
1313		G1					
2177	D		E	G3	E		
2178	F		G3	G3	G3		
2181	F	C	F		E		
2182	G3	F	G3		G3		
2183	G3	F	G3		G3		
2184	G3	E	G3		G3		
2185	E		E	G3	E		
2186	F		F	G3	G3		
2187	F						
2188	F						
2189	F						

2190	E						
2191	F		F	G3	G3		
2192	E		D	G3	E		
2193	G2		G2	G2	G2		
2194	F		F	G3	F		
2195	E		F	G3	F		
2196	F		F	G3	F		
2197	G2		G2	G2	G2		
2198	E		E	G2	F		
2199	E		E	G2	F		
2201	F		G2	G2	G2		
2202	D		E	G2	E		
2206	F	F	G3		G3		
2207	E	F	F		F		
2208	G3	F	F		F		
2209	G3	F	G3		G3		
2211	G3	F	G3		G3		
2212	E	F	G3	G3	G3	G3	G3
2213	F	F	G3	G3	G3		
2214	F	E	G3		G3		
2215	G3	F	G3		G3		
2216	D						
2253	G3						
2254	G3	F	F		G3		
3254	E		E	G2	E		
4259	F	F	E	G	D	G3	F
4260	G2		G2	G2	G2		
4261	E		C	G2	E		
4262	F	F	F	G3	G3	G3	G3
4265		C	D		C		
4267	E	C	B		C		
4268	F	D	E	G3	G3	G3	G3
4269	E	C	A		C		

4270	E	C	A		D		
4271	F	F	C	G3	F	G3	G3
4272	G3	G3	G3		G3		
4273	G3	F	E		G3		
4274	G3	E	D		F		
4275	F	D	C		C		
4276	G3	E	E		G3		
4277	E	D	C		D		
4278	G3	E	D		G3		
4279	G3	F	G3		G3		
4280	G3	F	G3		G3		
4281	G3	E	G3		G3		
4282	G3	E	F		G3		
4283	E	C	E		D		
4284	F	D	C		F		
4285	G3	E	F		G3		
4286	F	E	G3		G3		
4289	G3	F	G3		G3		
4293	G3						
4294	G3	F	G3		G3		
4295	G3	F	G3		G3		
4297	G1						
4298	G3	E		F	G3		
4299	G1						
4300	F						
4301	G1						
4302	F						
4303	G3						
4306	F						
4307	G1						
4308	G3	F	G3	G3	G3	G3	G3
4309	G1						
4319	E	E	F		G3		

4320	E						
4426	G3						
4427	G3						
4428	G1						
4429	E						
4430	G1						
4431	G1						
4432	G3						
4433	G3						
4434	G3	E	E		G3		
4435	G3						
4436	G3						
4437	G3	E	E	G3	F	G3	G3
4438	F	E	F	G3	F	G3	G3
4439	F						
4440	G3						
4441	F	D	G3		G3		
4442	F						
4443	G3						
4444	E						
4445	E						
4446	E	E	E	F	G3	G3	F
4447	E						
4448	G3						
4449	G3						
4450	F						
4451	G3						
4452	G3						
4453	G3						
4454	G4	D	G3	G3	G3	G3	G3
4455	G4						
4456	F						
4457	G4						



4458	G4						
4459	G4						
4460	G4						
4461	G3						
4462	G4						
4463	G4						
4464	G2	E	G4		G1		
4465	G4						
4466	G4						
4467	G3	E	F		F		
4468	G3						
4469	G3						
4470	G3						
5434	D		D	G3	D		
5435	F	D	E		E		
5436	G3						
5437	G3						
5441	G3						
5442	G3						
9001	G3	E	G3				
9002		E					
9003		E					
9004		E					
9005		G1					
9006	G3	G3	G3				
10001	G3						
10002		F	G3				
10003		G3	G3				
10004		F	G3				

Таблица 15: Шкала, использованная для представления данных по селективности фермента

Категория	IC <sub>50</sub> (нМ)
A	10-100
B	100-300

C	300-1,000
D	1,000-3,000
E	3,000-10,000
F	10,000-40,000
G1	>4,000
G2	>20,000
G3	>40,000
G4	>100,000

#### Фармакокинетика

Фармакокинетические исследования соединений, представленные в таблице 16, проводили для оценки фармакокинетики после введения одной внутривенной дозы и одной пероральной дозы самцам крыс Sprague-Dawley.

Двум крысам вводили одну внутривенную дозу, равную 1 мл/кг номинальной 1 мг/мл (1 мг/кг) композиции исследуемого соединения в разбавителе 10% DMSO/10% кремофора EL/80% SWFI. Соединение примера 2191 вводили в дозе 1 мл/кг номинальной 2 мг/мл (2 мг/кг) с использованием того же разбавителя.

Двум крысам вводили одну пероральную дозу, равную 5 мл/кг номинальной 1 мг/мл (5 мг/кг) композиции исследуемого соединения в разбавителе 10% DMSO/10% кремофора EL/80% SWFI. Соединение примера 2191 вводили в дозе 5 мл/кг номинальной 2 мг/мл (10 мг/кг) с использованием того же разбавителя.

После внутривенного введения пробы крови собирали в течение 12 ч. Времена отбора были следующими: 2, 5, 15 и 30 мин, затем 1, 2, 4, 6 и 12 ч. После перорального введения пробы крови собирали в течение 24 ч. Времена отбора были следующими: 5, 15 и 30 мин, затем 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч.

После сбора пробы крови центрифугировали и во фракции плазмы определяли концентрацию исследуемого соединения с помощью

LCMS. Пероральную биодоступность и расчет времен полувыведения по данным этих исследований определяли с помощью программного обеспечения Phoenix WinNonlin (v8.0) и приведены ниже:

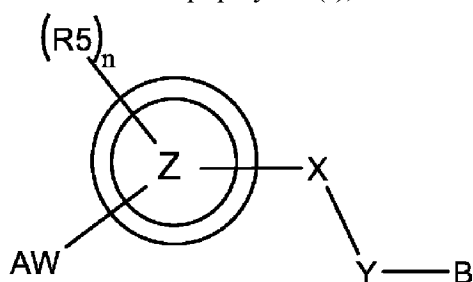
Таблица 16: Данные о пероральном воздействии

Пример №	Внутривенная доза (мг/кг)	Пероральная доза (мг/кг)	F%	T <sub>1/2</sub> (мин)
1029	1,1	5,3	9,7	370,7
1243	1,5	7,7	4,9	525,9
1274	1,0	4,9	32,1	151,4
1277	0,9	4,3	25,0	81,0
1282	1,1	5,6	53,2	140,7
1305	0,8	4,1	79,4	242,5

2186	1,1	5,6	15,8	263,4
2191	2,6	12,4	22,8	541,1
2197	1,0	5,0	26,6	412,4
2212	1,6	7,9	6,8	260,4
4260	0,78	4,0	13,6	598,8
4268	1,1	5,7	3,0	745,3
4299	0,7	3,6	8,3	604,2
4301	1,0	5,0	8,5	131,3

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



Формула (I)

где:

Z означает 6- или 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из N, S и O; или фенил; или,

Z означает 2-пиридон или 4-пиридон,

X выбран из  $SO_2$  и  $CR_1R_2$ ;

R1 выбран из H, алкила, алкокси, OH, галогена и  $NR_{13}R_{14}$ ; и

R2 выбран из H и небольшого алкила; или

R1 и R2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связаны алкиленом и образуют 3-, 4- или 5-членное насыщенное кольцо;

Y выбран из  $NR_{12}$ , O и  $CR_3R_4$ ;

R3 и R4 независимо выбраны из H и алкила; или

X означает  $CR_1R_2$  и Y означает  $CR_3R_4$ , и R1 и R3 вместе с атомом углерода, к которому присоединен R1, и атомом углерода, к которому присоединен R3, связаны алкиленом и образуют 3-, 4- или 5-членное насыщенное кольцо; или

X означает  $CR_1R_2$  и Y означает  $NR_{12}$ , и R1 и R12 вместе с атомом углерода, к которому присоединен R1, и атомом азота, к которому присоединен R12, связаны алкиленом и образуют 3-, 4- или 5-членный насыщенный гетероцикл;

B выбран из:

(i) гетероарила<sup>a</sup>;

(ii) арила;

(iii) 5-6-членного неароматического гетероциклического кольца, содержащего один элемент кольца N, которое, если возможно, может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями, где неароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила<sup>b</sup>, OH,  $OCF_3$ , галогена, оксо, CN и  $CF_3$ ; и

(iv) конденсированного 5,5-, 6,5- или 6,6-бициклического кольца, содержащего ароматическое кольцо, сконденсированное с неароматическим кольцом, где бициклическое кольцо необязательно содержит один или два элемента кольца N, где конденсированное 5,5-, 6,5- или 6,6-бициклическое кольцо может быть необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH,  $OCF_3$ , галогена, оксо, CN и  $CF_3$ , где 6,5-бициклическое кольцо может быть присоединено

через 6- или 5-членное кольцо;

n равно 0, 1 или 2;

если он содержится, каждый R5 независимо выбран из алкила, циклопропила, алкокси, галогена, OH, CN,  $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{COOH}$  и  $\text{CF}_3$ ;

AW- выбран из:

$-(\text{CHR}_{12})\text{-A}$ ,  $-\text{O}-(\text{CHR}_{12})\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-O}-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NH}-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NR}_{12}\text{-(CH}_2)_{1-6}\text{-C(=O)-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NH-C(=O)-}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-\text{C(=O)NR}_{12}\text{-(CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-C(=O)-}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-(фенил)-}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-A}$ ,  $-\text{NH-SO}_2\text{-A}$  и  $-\text{SO}_2\text{-NH-A}$ ;

A означает 4-15-членную моно-, би- или трициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>,  $\text{C(=O)R}_{12}$ ,  $\text{C(=O)OR}_{13}$ ,  $\text{C(=O)NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CF}_3$ , CN;

где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной;

где, если A означает трициклическую кольцевую систему, каждое из трех колец трициклической кольцевой системы сконденсировано, содержит мостик или является спирсочлененным по меньшей мере с одним из других колец трициклической кольцевой системы;

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 10 атомов углерода ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ); алкил необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH,  $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-\text{C(=O)OR}_{13}$ ,  $-\text{C(=O)NR}_{13}\text{R}_{14}$ , CN,  $\text{CF}_3$ , галогена;

алкил<sup>b</sup> представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 10 атомов углерода ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ); алкил<sup>b</sup> необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH, CN,  $\text{CF}_3$ , галогена;

небольшой алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 4 атомов углерода ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 4 атомов углерода ( $\text{C}_3\text{-C}_4$ ); небольшой алкил необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{C(=O)OR}_{13}$ ,  $\text{C(=O)NR}_{13}\text{R}_{14}$ , CN,  $\text{CF}_3$ , галогена;

небольшой алкил<sup>b</sup> представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 4 атомов углерода ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 4 атомов углерода ( $\text{C}_3\text{-C}_4$ ); небольшой алкил<sup>b</sup> необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH, CN,  $\text{CF}_3$ , галогена;

алкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород,

содержащий от 1 до 5 атомов углерода ( $C_1-C_5$ ); алкилен необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, ( $C_1-C_6$ )алкокси, ОН, CN,  $CF_3$ , галогена;

арил представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, метилendiокси, этилендиокси, ОН, галогена, CN,  $-(CH_2)_{0-3}$ -О-гетероарила<sup>a</sup>, арила<sup>b</sup>, -О-арила<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_{1-3}$ -арила<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_{0-3}$ -гетероарила<sup>a</sup>,  $-C(=O)OR_{13}$ ,  $-C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{13}R_{14}$ ,  $OCF_3$  и  $CF_3$ ;

арил<sup>b</sup> представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, ОН, галогена, CN и  $CF_3$ ;

циклоалкил представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо, содержащее до 3 до 6 атомов углерода ( $C_3-C_6$ ); циклоалкил необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, ( $C_1-C_6$ )алкокси, ОН, CN,  $CF_3$ , галогена;

алкокси представляет собой линейный связанный с О углеводород, содержащий от 1 до 6 атомов углерода ( $C_1-C_6$ ) или разветвленный связанный с О углеводород, содержащий от 3 до 6 атомов углерода ( $C_3-C_6$ ); алкокси необязательно может быть замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из ОН, CN,  $CF_3$  и фтора;

галоген означает F, Cl, Br или I;

гетероарил представляет собой 5- или 6-членное углеродсодержащее ароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, которые выбраны из N, NR8, S и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН,  $OCF_3$ , галогена, CN и  $CF_3$ ;

гетероарил<sup>a</sup> представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2, 3 или 4 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR12, S и O; гетероарил<sup>a</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН,  $OCF_3$ , галогена, CN, арила<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_{0-3}-NR_{13}R_{14}$ , гетероарила<sup>b</sup>,  $-C(=O)OR_{12}$ ,  $-C(=O)NR_{13}R_{14}$  и  $CF_3$ ;

гетероарил<sup>b</sup> представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR12, S и O; где гетероарил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, ОН, галогена, CN, арила<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_{1-3}$ -арила<sup>b</sup> и  $CF_3$ ;

гетероциклоалкил представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 элементов кольца, где 1 или 2 элемента кольца независимо выбраны из N, NR8, S, SO,  $SO_2$  и O; где гетероциклоалкил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН,  $OCF_3$ , галогена, оксо и CN;

R8 независимо выбран из H, алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила<sup>a</sup>;

гетероциклоалкил<sup>a</sup> представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5 или 6 элементов кольца, где по меньшей мере один элемент кольца независимо выбран из N, NR12, S и O; гетероциклоалкил<sup>a</sup> необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галогена;

R12 независимо выбран из H, алкила или циклоалкила;

R13 и R14 независимо выбраны из H, алкила<sup>b</sup>, арила<sup>b</sup> и гетероарила<sup>b</sup>, или R13 и R14 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют углеродсодержащее 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR12, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и которое необязательно может быть моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из оксо, алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена и CF<sub>3</sub>;

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

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

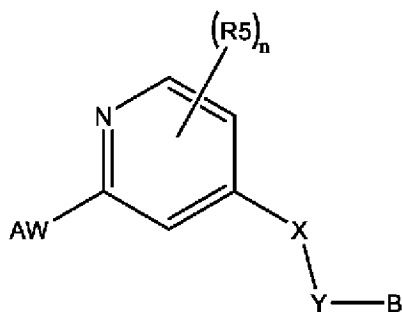
где Z означает 6- или 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 элемента кольца, независимо выбранные из N и S; или фенил.

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

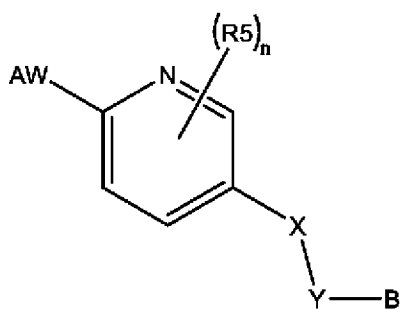
где Z выбран из пиразола, фенила, пиримидина, пиридина, пиразина, пиридазина, оксазола, тиофена и тиазола.

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

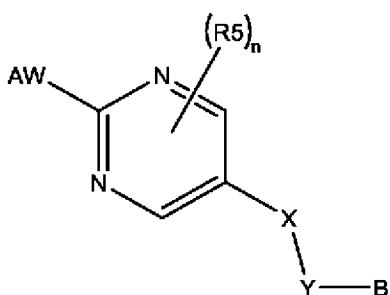
где соединение выбрано из:



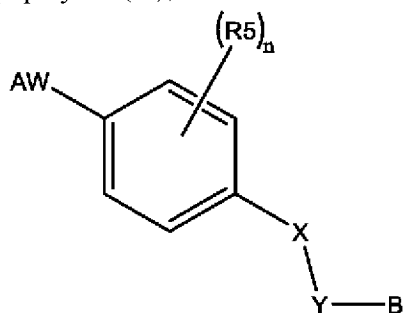
формулы (Ia),



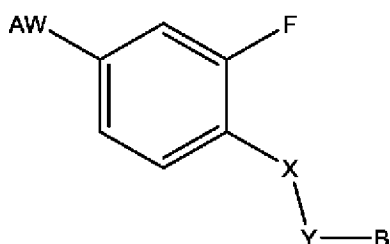
формулы (Ib),



формулы (Ic),



формулы (Id) и



формулы (Ie).

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

где X означает  $CR_1R_2$ .

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



где Y означает NR12.

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

где Y означает NH.

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

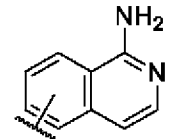
где B означает гетероарил<sup>a</sup>.

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

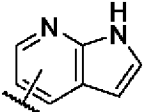
где Y присоединен к B по атому углерода гетероарильного<sup>a</sup> кольца и два кольцевых атома, соседних с атомом углерода гетероарильного<sup>a</sup> кольца, к которому присоединен Y, оба являются атомами углерода.

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

где B выбран из:



изохинолинила, замещенного посредством NH<sub>2</sub> в положении 1, необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>;

6-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>;

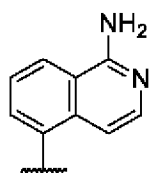
7-азаиндолила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>; и

пиридила , необязательно замещенного, как для гетероарила<sup>a</sup>.

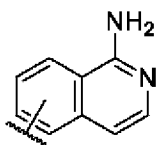
11. Соединение формулы (I) по п. 8 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где B выбран из:

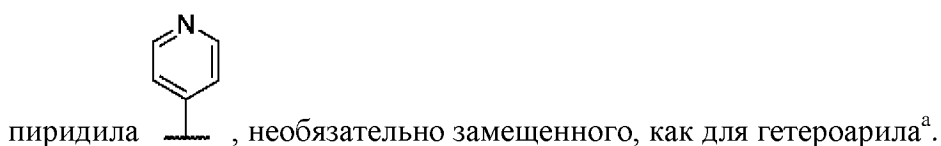
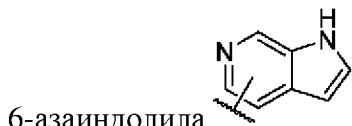
изохинолинила, замещенного посредством NH<sub>2</sub> в положении 1, выбранного из



и



, необязательно дополнительно замещенного 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>;



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

где  $n$  равно 0 или 1.

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

где AW выбран из -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A.

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

где A означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN;

где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

15. Соединение формулы (I) по п. 14 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь),

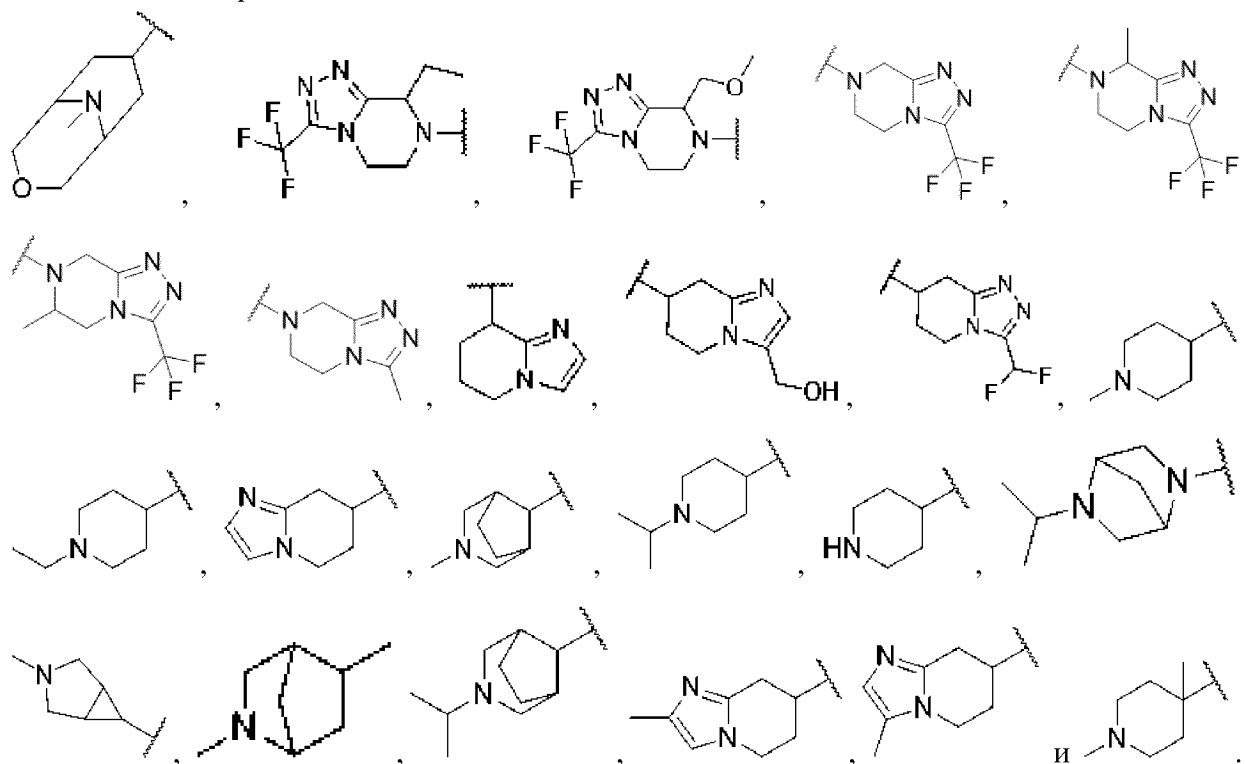
дейтерированный изотоп и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где А означает 4-12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно один или два дополнительных элемента кольца, независимо выбранные из N и O, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, OH, оксо, циклоалкила, алкокси,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарила, гетероциклоалкила<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN;

где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

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

где А выбран из:



17. Соединение, выбранное из таблицы 1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4a, 4b, 5a, 5b, 6, 7, 8a, 8b, 8c, 9 и 10, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или сольват соли.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая: соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из п.п.1-17 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из п.п.1-17 или фармацевтическая композиция по п.18 для применения в медицине.

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из п.п.1-17 или фармацевтическая композиция по п.18 для применения в способе лечения заболевания или патологического состояния, в котором участвует активность

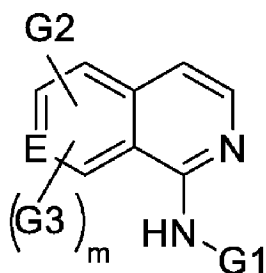
фактора XIIa.

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п.20, где заболеванием или патологическим состоянием, в котором участвует активность фактора XIIa, является опосредуемый брадикинином ангионевротический отек, где опосредуемый брадикинином ангионевротический отек представляет собой наследственный ангионевротический отек.

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п.20, где заболеванием или патологическим состоянием, в котором участвует активность фактора XIIa, является опосредуемый брадикинином ангионевротический отек, где опосредуемый брадикинином ангионевротический отек является ненаследственным.

23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п.20, где заболеванием или патологическим состоянием, в котором участвует активность фактора XIIa, является тромботическое нарушение.

24. Соединение формулы (II),

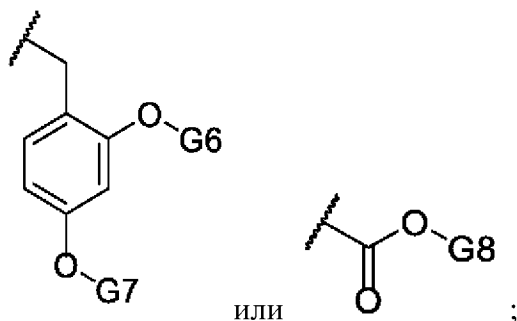


формула (II)

где:

E выбран из CH и N;

G1 означает:



G2 означает F, Cl или Br;

m равно 0, 1 или 2;

G3, если содержится, независимо выбран из алкила, OH, OCF<sub>3</sub>, арила<sup>b</sup>, гетероарила<sup>b</sup>, алкокси, CF<sub>3</sub>, CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N(G4)(G5), -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> и галогена; при условии, что, если m равно 1, G3 не означает метил;

G4 и G5 независимо выбраны из алкила<sup>b</sup>, арила<sup>b</sup> и гетероарила<sup>b</sup>, или G4 и G5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют углеродсодержащее 4-, 5-

, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR12, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и которое необязательно может быть моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из оксо, алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена и CF<sub>3</sub>;

G6 и G7 независимо выбраны из метила, этила, н-пропила и изопропила;

G8 выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила и изобутила;

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 10 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); алкил необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, -NR13R14, -C(=O)OR13, -C(=O)NR13R14, CN, CF<sub>3</sub>, галогена;

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

арил<sup>b</sup> представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, CN и CF<sub>3</sub>;

циклоалкил представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо, содержащее до 3 до 6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); циклоалкил необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галогена;

алкокси представляет собой линейный связанный с O углеводород, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) или разветвленный связанный с O углеводород, содержащий от 3 до 6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); алкокси необязательно может быть замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, CF<sub>3</sub> и фтора;

галоген означает F, Cl, Br или I;

гетероарил представляет собой 5- или 6-членное углеродсодержащее ароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, которые выбраны из N, NR8, S и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN и CF<sub>3</sub>;

гетероарил<sup>a</sup> представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2, 3 или 4 элемента кольца, независимо выбранные из N, NR12, S и O; гетероарил<sup>a</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, OCF<sub>3</sub>, галогена, CN, арила<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR13R14, гетероарила<sup>b</sup>, -C(=O)OR12, -C(=O)NR13R14 и CF<sub>3</sub>;

гетероарил<sup>b</sup> представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2 или 3 элемента кольца,

независимо выбранные из N, NR12, S и O; где гетероарил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена, CN, арила<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_{1-3}$ -арила<sup>b</sup> и  $CF_3$ ;

гетероциклоалкил представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 элементов кольца, где 1 или 2 элемента кольца независимо выбраны из N, NR8, S, SO,  $SO_2$  и O; где гетероциклоалкил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH,  $OCF_3$ , галогена, оксо и CN;

R8 независимо выбран из H, алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила<sup>a</sup>;

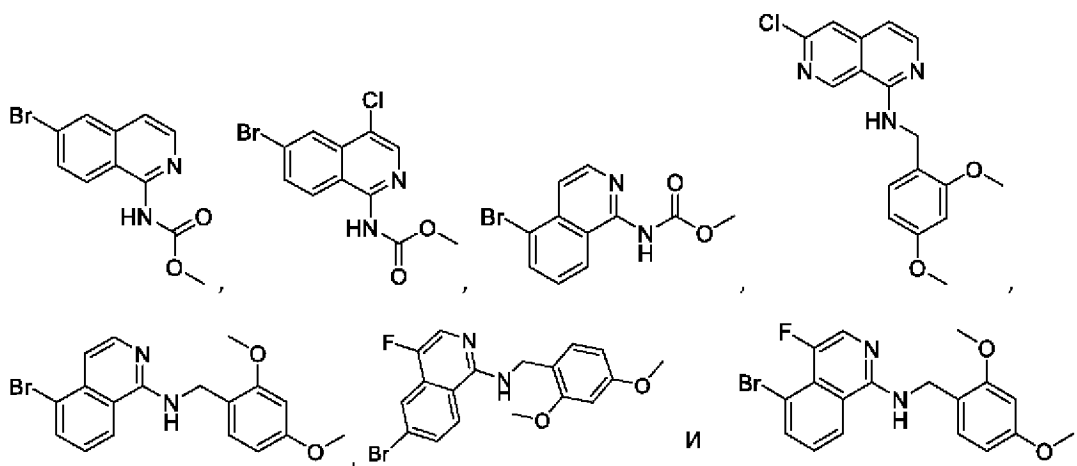
гетероциклоалкил<sup>a</sup> представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5 или 6 элементов кольца, где по меньшей мере один элемент кольца независимо выбран из N, NR12, S и O; гетероциклоалкил<sup>a</sup> необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила,  $(C_1-C_6)$ алкокси, OH, CN,  $CF_3$ , галогена;

R12 независимо выбран из H, алкила или циклоалкила;

R13 и R14 независимо выбраны из H, алкила<sup>b</sup>, арила<sup>b</sup> и гетероарила<sup>b</sup>, или R13 и R14 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют углеродсодержащее 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, NR12, S, SO,  $SO_2$  и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и которое необязательно может быть моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из оксо, алкила<sup>b</sup>, алкокси, OH, галогена и  $CF_3$ ;

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

25. Соединение, выбранное из

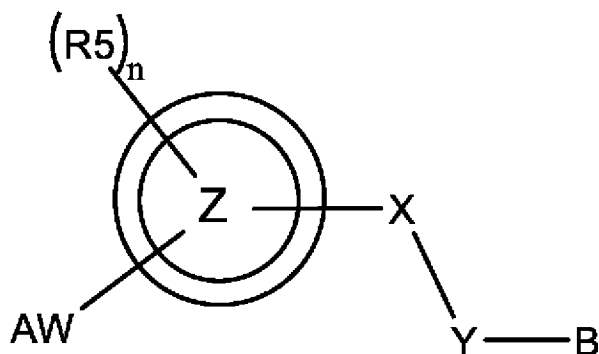


или его соль, сольват или сольват соли.

По доверенности

**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,  
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ**

1. Соединение формулы (I),



Формула (I)

где:

Z означает 6- или 5-членное гетероароматические кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из группы, включающей N, S и O; или фенил; или,

Z означает 2-пиридон или 4-пиридон,

X означает CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

R<sup>1</sup> выбран из группы, включающей H, алкил, алкоксигруппу, OH, галоген и NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; и

R<sup>2</sup> выбран из группы, включающей H и небольшой алкил; или

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связаны алкиленом и образуют 3-, 4- или 5-членное насыщенное кольцо;

Y означает NR<sup>12</sup>;

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо выбраны из группы, включающей H и алкил; или

X означает CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> и Y означает CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, и R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомом углерода, к которому присоединен R<sup>1</sup>, и атомом углерода, к которому присоединен R<sup>3</sup>, связаны алкиленом и образуют 3-, 4- или 5-членное насыщенное кольцо; или

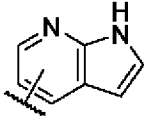
X означает CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> и Y означает NR<sup>12</sup>, и R<sup>1</sup> и R<sup>12</sup> вместе с атомом углерода, к которому присоединен R<sup>1</sup>, и атомом азота, к которому присоединен R<sup>12</sup>, связаны алкиленом и образуют 3-, 4- или 5-членный насыщенный гетероцикл;

B означает гетероарил<sup>a</sup>;

где Y присоединен к B по атому углерода гетероарильного<sup>a</sup> кольца и два кольцевых атома, соседних с атомом углерода гетероарильного<sup>a</sup> кольца, к которому присоединен Y, оба являются атомами углерода;

где B выбран из группы, включающей:

изохинолинил , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>,

6-азаиндолил  , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>;

7-азаиндолил  , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; и

пиридил  , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>;

n равно 0, 1 или 2;

AW- выбран из группы, включающей:

$-(CHR_{12})-A$ ,  $-O-(CHR_{12})-A$ ,  $-(CH_2)_{0-6}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-6}-O-(CH_2)_{0-6}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-6}-NH-(CH_2)_{0-6}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-6}-NR_{12}-(CH_2)_{1-6}-C(=O)-A$ ,  $-(CH_2)_{0-6}-NH-C(=O)-(CH_2)_{0-6}-A$ ,  $-C(=O)NR_{12}-(CH_2)_{0-6}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-6}-C(=O)-(CH_2)_{0-6}-A$ ,  $-(CH_2)_{0-6}-(\text{фенил})-(CH_2)_{0-6}-A$ ,  $-NH-SO_2-A$  и  $-SO_2-NH-A$ ;

A означает 4- - 15-членную моно-, би- или трициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительных элемента кольца, независимо выбранные из группы, включающей N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, OH, оксогруппу, циклоалкил, алкоксигруппу,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарил, гетероциклоалкил<sup>a</sup>,  $C(=O)R_{12}$ ,  $C(=O)OR_{13}$ ,  $C(=O)NR_{13}R_{14}$ ,  $NR_{13}R_{14}$ ,  $CF_3$ , CN;

где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной;

где, если A означает трициклическую кольцевую систему, каждое из трех колец трициклической кольцевой системы сконденсировано, содержит мостик или является спирсочлененным по меньшей мере с одним из других колец трициклической кольцевой системы;

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 10 атомов углерода ( $C_1-C_{10}$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода ( $C_3-C_{10}$ ); алкил необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей ( $C_1-C_6$ )алкоксигруппу, OH,  $-NR_{13}R_{14}$ ,  $-C(=O)OR_{13}$ ,  $-C(=O)NR_{13}R_{14}$ , CN,  $CF_3$ , галоген;

алкил<sup>b</sup> представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 10 атомов углерода ( $C_1-C_{10}$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода ( $C_3-C_{10}$ ); алкил<sup>b</sup> необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей ( $C_1-C_6$ )алкоксигруппу, OH, CN,  $CF_3$ , галоген;

небольшой алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 4 атомов углерода ( $C_1-C_4$ ), или разветвленный насыщенный углеводород,



содержащий от 3 до 4 атомов углерода ( $C_3-C_4$ ); небольшой алкил необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей ( $C_1-C_6$ )алкоксигруппу, OH, NR13R14, C(=O)OR13, C(=O)NR13R14, CN, CF<sub>3</sub>, галоген;

небольшой алкил<sup>b</sup> представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 4 атомов углерода ( $C_1-C_4$ ), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 4 атомов углерода ( $C_3-C_4$ ); небольшой алкил<sup>b</sup> необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей ( $C_1-C_6$ )алкоксигруппу, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галоген;

алкилен представляет собой двухвалентный линейный насыщенный углеводород, содержащий от 1 до 5 атомов углерода ( $C_1-C_5$ ); алкилен необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей алкил<sup>b</sup>, ( $C_1-C_6$ )алкоксигруппу, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галоген;

арил представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей алкил, алкоксигруппу, метилendiоксигруппу, этилендиоксигруппу, OH, галоген, CN,  $-(CH_2)_{0-3}-O$ -гетероарил<sup>a</sup>, арил<sup>b</sup>,  $-O$ -арил<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_{1-3}$ -арил<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_{0-3}$ -гетероарил<sup>a</sup>,  $-C(=O)OR13$ ,  $-C(=O)NR13R14$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NR13R14$ , OCF<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>;

арил<sup>b</sup> представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей алкил<sup>b</sup>, алкоксигруппу, OH, галоген, CN и CF<sub>3</sub>;

циклоалкил представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо, содержащее до 3 до 6 атомов углерода ( $C_3-C_6$ ); циклоалкил необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей алкил, ( $C_1-C_6$ )алкоксигруппу, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галоген;

алкоксигруппа представляет собой линейный связанный с O углеводород, содержащий от 1 до 6 атомов углерода ( $C_1-C_6$ ) или разветвленный связанный с O углеводород, содержащий от 3 до 6 атомов углерода ( $C_3-C_6$ ); алкоксигруппа необязательно может быть замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей OH, CN, CF<sub>3</sub> и фтор;

галоген означает F, Cl, Br или I;

гетероарил представляет собой 5- или 6-членное углеродсодержащее ароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 элемента кольца, которые выбраны из группы, включающей N, NR8, S и O; гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей алкил, алкоксигруппу, OH, OCF<sub>3</sub>, галоген, CN и CF<sub>3</sub>;

гетероарил<sup>a</sup> представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2, 3 или 4 элемента кольца, независимо выбранные из группы, включающей N, NR12, S и O; гетероарил<sup>a</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей алкил, алкоксигруппу, OH, OCF<sub>3</sub>, галоген, CN, арил<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_{0-3}-NR13R14$ ,

гетероарил<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> и CF<sub>3</sub>;

гетероарил<sup>b</sup> представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, если это возможно, 1, 2 или 3 элемента кольца, независимо выбранные из группы, включающей N, NR<sub>12</sub>, S и O; где гетероарил<sup>b</sup> может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей алкил<sup>b</sup>, алкоксигруппу, OH, галоген, CN, арил<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-арил<sup>b</sup> и CF<sub>3</sub>;

гетероциклоалкил представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 5, 6 или 7 элементов кольца, где 1 или 2 элемента кольца независимо выбраны из группы, включающей N, NR<sub>8</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O; где гетероциклоалкил может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей алкил, алкоксигруппу, OH, OCF<sub>3</sub>, галоген, оксогруппу и CN;

R<sub>8</sub> независимо выбран из группы, включающей H, алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил<sup>a</sup>;

гетероциклоалкил<sup>a</sup> представляет собой неароматическое углеродсодержащее моноциклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5 или 6 элементов кольца, где по меньшей мере один элемент кольца независимо выбран из группы, включающей N, NR<sub>12</sub>, S и O; гетероциклоалкил<sup>a</sup> необязательно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигруппу, OH, CN, CF<sub>3</sub>, галоген;

R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, включающей H, алкил или циклоалкил;

R<sub>13</sub> и R<sub>14</sub> независимо выбраны из группы, включающей H, алкил<sup>b</sup>, арил<sup>b</sup> и гетероарил<sup>b</sup>, или R<sub>13</sub> и R<sub>14</sub> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют углеродсодержащее 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей N, NR<sub>12</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub> и O, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и которое необязательно может быть моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из группы, включающей оксогруппу, алкил<sup>b</sup>, алкоксигруппу, OH, галоген и CF<sub>3</sub>;

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

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

где Z означает 6- или 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 элемента кольца, независимо выбранные из группы, включающей N и S; или фенил.

3. Соединение формулы (I) по п. 2 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

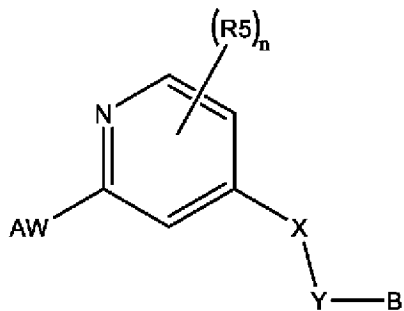
где Z выбран из группы, включающей пиразол, фенил, пиримидин, пиридин,

пиразин, пиридазин, оксазол, тиофен и тиазол.

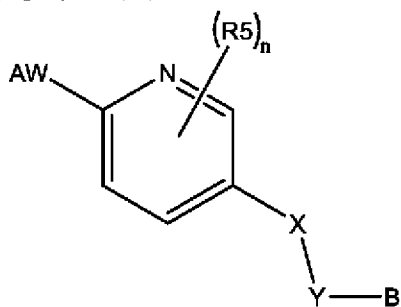
4. Соединение формулы (I) по п. 3 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где Z выбран из группы, включающей фенил, пиримидин и пиридин.

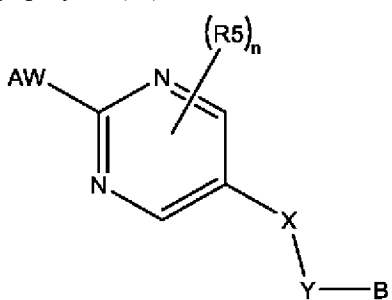
5. Соединение формулы (I) по любому предыдущему пункту или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где соединение выбрано из группы, включающей:



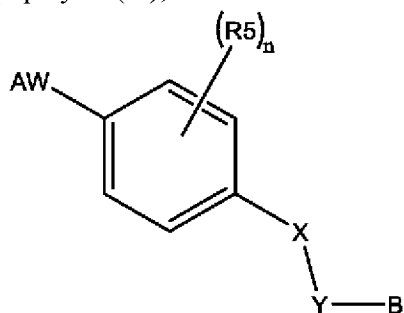
формула (Ia),



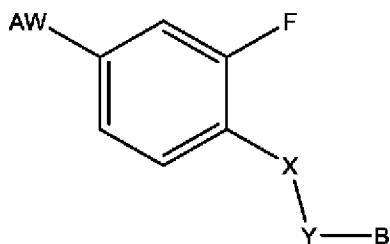
формула (Ib),



формула (Ic),



формула (Id) и



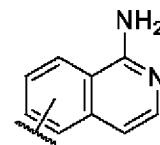
формула (Ie).

6. Соединение формулы (I) по любому предыдущему пункту или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

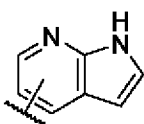
где Y означает NH.

7. Соединение формулы (I) по любому предыдущему пункту или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где B выбран из группы, включающей:



изохинолинил, замещенный посредством NH<sub>2</sub> в положении 1, ,  
необязательно дополнительно замещенный 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>;

6-азаиндолил , , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>;

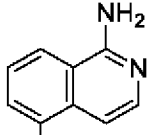
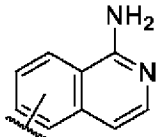
7-азаиндолил , , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; и

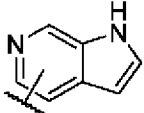
пиридил , , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>.

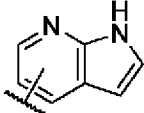
8. Соединение формулы (I) по любому предыдущему пункту или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,


где B выбран из группы, включающей:

изохинолинил, замещенный посредством NH<sub>2</sub> в положении 1, выбранный из группы,

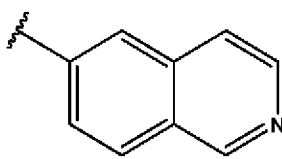
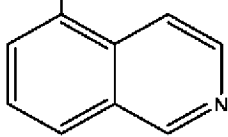
включающей  и , необязательно дополнительно замещенный 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>;

6-азаиндолил , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>;

7-азаиндолил , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>; и

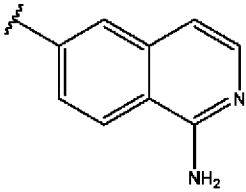
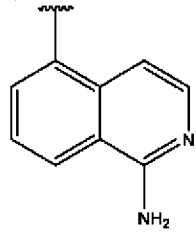
пиридил , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>.

9. Соединение формулы (I) по одному из пп. 1-6 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где В выбран из группы, включающей:

 и , необязательно замещенный, как для гетероарила<sup>a</sup>.

10. Соединение формулы (I) по любому предыдущему пункту или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

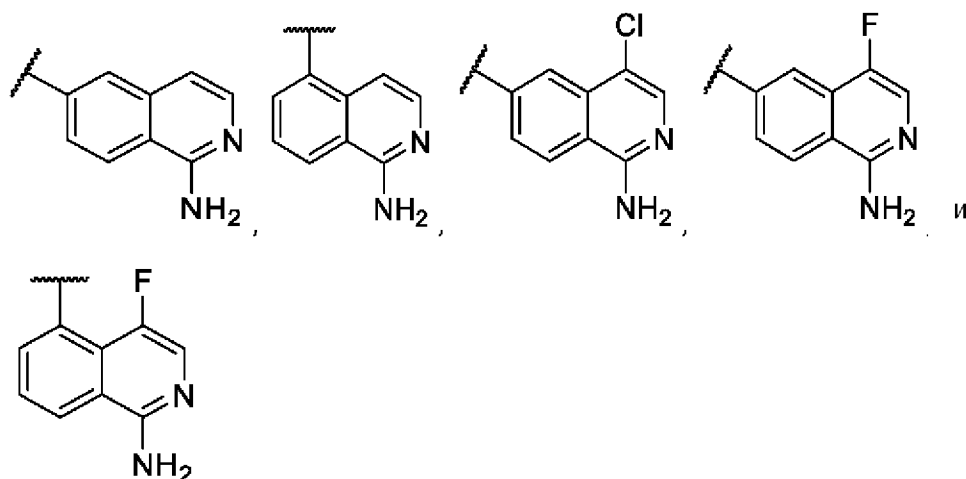
где В выбран из группы, включающей:

 и , необязательно дополнительно замещенный 1 или 2 заместителями, как для гетероарила<sup>a</sup>.

11. Соединение формулы (I) по любому предыдущему пункту или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль

и/или сольват,

где В выбран из группы, включающей:



12. Соединение формулы (I) по любому предыдущему пункту или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват,

где n равно 0 или 1.

13. Соединение формулы (I) по любому предыдущему пункту или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где AW выбран из группы, включающей -A, -OCH<sub>2</sub>-A, -CH<sub>2</sub>O-A, -O-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A, -NH-CH<sub>2</sub>-A и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-A.

14. Соединение формулы (I) по любому предыдущему пункту или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где А означает 4- - 12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из группы, включающей N, O и S, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, OH, оксогруппу, циклоалкил, алкоксигруппу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-гетероарил, гетероциклоалкил<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN;

где, если А означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

15. Соединение формулы (I) по п. 14 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где А означает 4- - 12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно один или два дополнительных элемента кольца,

независимо выбранные из группы, включающей N и O, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, OH, оксогруппу, циклоалкил, алкоксигруппу,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарил, гетероциклоалкил<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN;

где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

16. Соединение формулы (I) по п. 14 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где A означает 4- - 12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из группы, включающей N и O, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, OH, оксогруппу, циклоалкил, алкоксигруппу,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарил, гетероциклоалкил<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN;

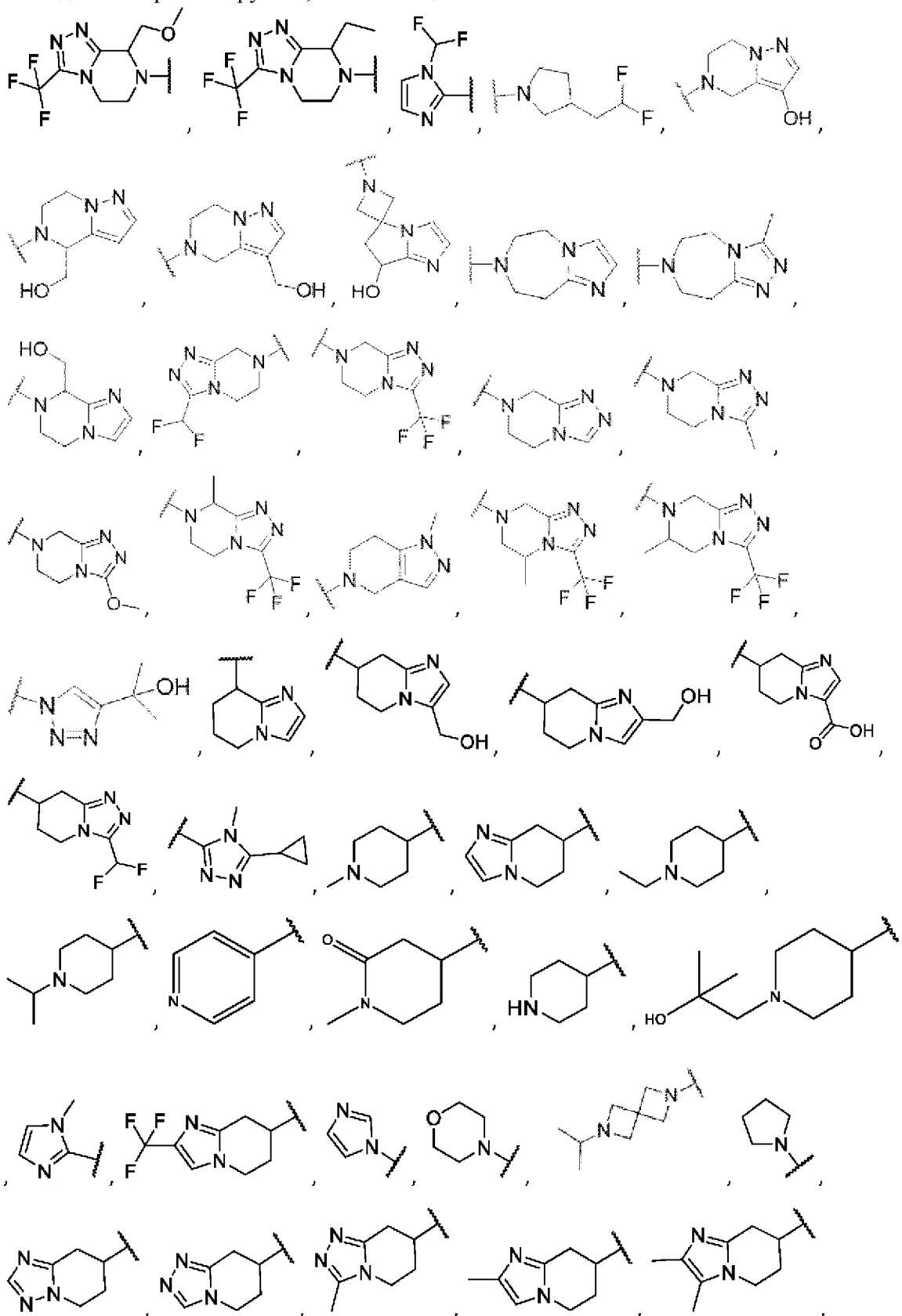
где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

17. Соединение формулы (I) по п. 15 или п. 16 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где A означает 4- - 12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из группы, включающей N, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, OH, оксогруппу, циклоалкил, алкоксигруппу,  $-(CH_2)_{0-2}$ -гетероарил, гетероциклоалкил<sup>a</sup>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CF<sub>3</sub>, CN; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

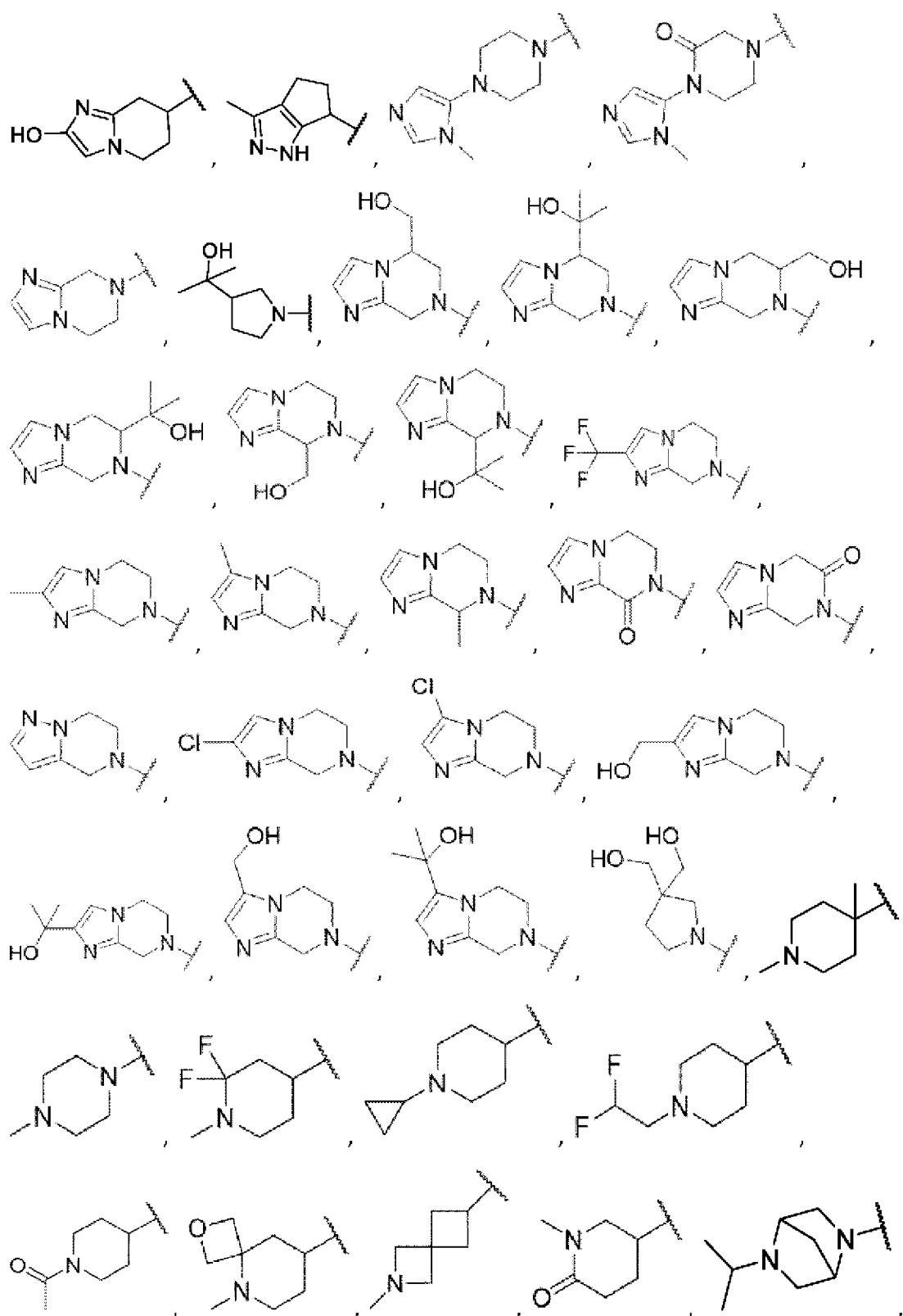
18. Соединение формулы (I) по п. 17 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где A означает 4- - 12-членную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую один элемент кольца N и необязательно 1, 2 или 3 дополнительные элемента кольца, независимо выбранные из группы, включающей N, где необязательно кольцевая система замещена, если можно, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей алкил и циклоалкил; где, если A означает бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система является конденсированной, мостиковой или спирсочлененной.

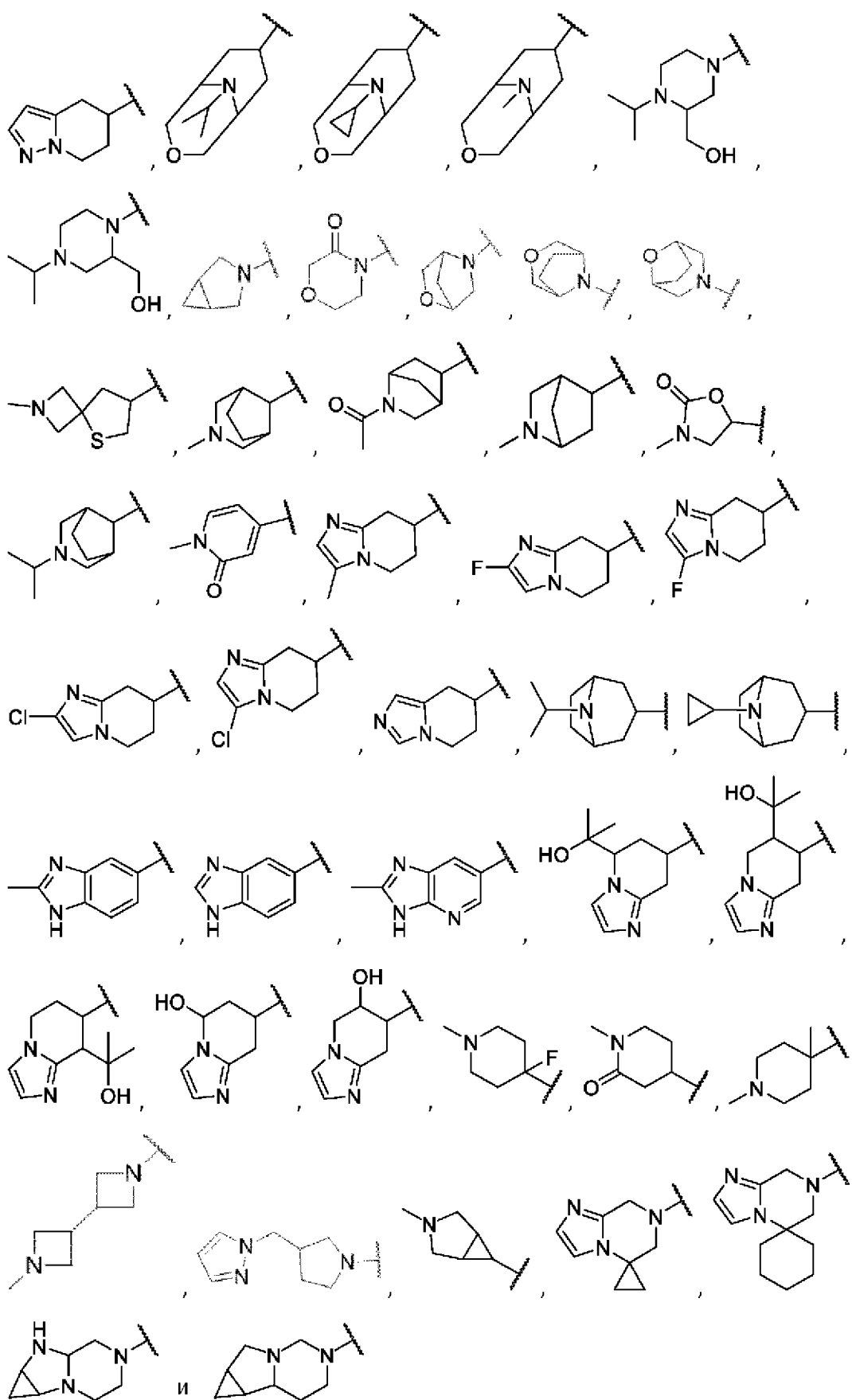
19. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-13 или его таутомер, изомер,

стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь), дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где А выбран из группы, включающей:



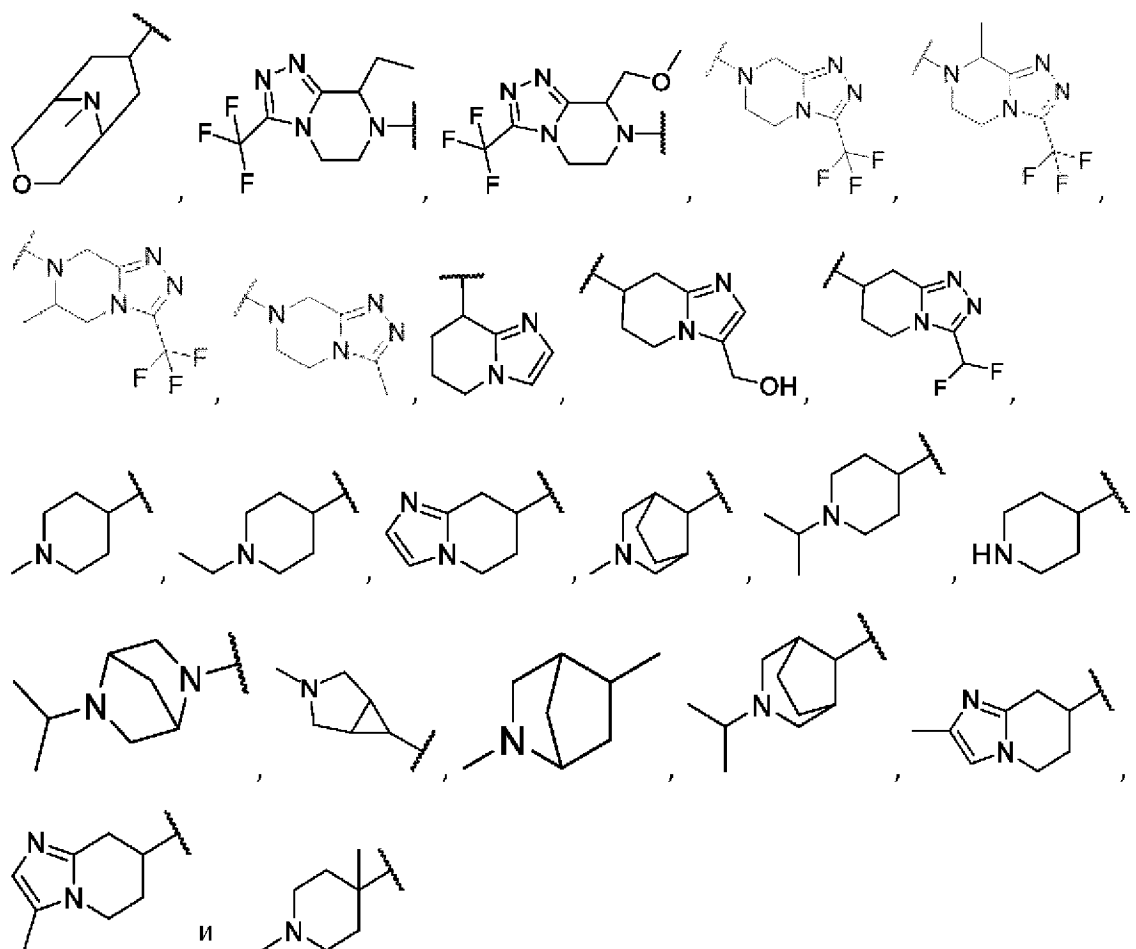






20. Соединение формулы (I) по п. 19 или его таутомер, изомер, стереоизомер (включая его энантиомер, диастереоизомер и рацемическую и скалемическую смесь),

дейтерированное производное и фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, где А выбран из группы, включающей:



21. Соединение, выбранное из числа примеров №№:

1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1010, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1020, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1059, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1068, 1069, 1070, 1071, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1079, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1102, 1103, 1108, 1109, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134, 1135, 1136, 1137, 1138, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149, 1150, 1151, 1152, 1153, 1154, 1155, 1156, 1157, 1158, 1159, 1160, 1161, 1162, 1163, 1164, 1165, 1166, 1167, 1168, 1169, 1170, 1171, 1172, 1173, 1174, 1175, 1176, 1181, 1182, 1185, 1188, 1193, 1194, 1195, 1197, 1198, 1201, 1202,

1203, 1205, 1206, 1207, 1208, 1209, 1210, 1211, 1212, 1213, 1214, 1216, 1219, 1221, 1224, 1225, 1226, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1239, 1243, 1244, 1245, 1246, 1247, 1248, 1249, 1250, 1251, 1252, 1253, 1255, 1258, 1260, 1261, 1263, 1264, 1265, 1266, 1267, 1268, 1269, 1270, 1271, 1272, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1286, 1287, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, , 1319, 1320, 1321, 1323, 1324, 1326, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1341, 1342, 1343, 1344, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 3253, 3254, 3255, 3256, 3257, 3258, 4259, 4260, 4261, 4262, 4264, 4265, 4266, 4267, 4268, 4269, 4270, 4274, 4275, 4276, 4277, 4278, 4279, 4280, 4281, 4282, 4283, 4284, 4285, 4286, 4287, 4288, 4289, 4290, 4291, 4292, 4294, 4295, 4296, 4297, 4298, 4299, 4300, 4301, 4302, 4303, 4304, 4306, 4307, 4308, 4309, 4310, 4311, 4312, 4313, 4314, 4315, 4316, 4317, 4318, 4319, 4320, 4321, 4322, 4323, 4324, 4325, 4326, 4327, 4328, 4331, 4332, 4334, 4335, 4336, 4338, 4339, 4340, 4341, 4342, 4343, 4344, 4345, 4346, 4348, 4363, 4364, 4365, 4366, 4367, 4368, 4371, 4372, 4377, 4378, 4387, 4388, 4389, 4390, 4391, 4392, 4393, 4394, 4395, 4396, 4397, 4404, 4406, 4408, 4409, 4410, 4411, 4412, 4413, 4414, 4415, 4416, 4417, 4418, 4419, 4420, 4421, 4422, 4423, 4424, 4425, 4426, 4427, 4428, 4430, 4431, 4432, 4433, 4434, 4435, 4436, 4437, 4438, 4439, 4440, 4441, 4442, 4443, 4444, 4445, 4446, 4447, 4448, 4449, 4450, 4451, 4452, 4453, 4455, 4459, 4460, 4461, 4462, 4463, 4464, 4465, 4466, 4467, 4468, 4469, 4470, 4471, 4472, 5434, 5435, 5436, 5437, 5438, 5439, 5440, 5441, 5442, 5443, 6442, 6443, 6444, 6445, 7450, 7451, 7452, 7453, 8454, 8455, 8456, 8457, 8458, 8459, 9001, 9002, 9003, 9004, 9005, 9006, 9007, 9008, 1345, 1346, 10001, 10002, 10003 и 10004,

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или сольват соли.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая: соединение или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват по любому из п.п. 1-21 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

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

24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват по любому из п.п. 1-21 или фармацевтическая композиция по п. 22 для применения в способе лечения заболевания или патологического состояния, в котором участвует активность фактора ХПа.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или

фармацевтическая композиция для применения по п. 24, где заболеванием или патологическим состоянием, в котором участвует активность фактора XIIa, является опосредуемый брадикинином ангионевротический отек, где опосредуемый брадикинином ангионевротический отек представляет собой наследственный ангионевротический отек.

26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п. 24, где заболеванием или патологическим состоянием, в котором участвует активность фактора XIIa, является опосредуемый брадикинином ангионевротический отек, где опосредуемый брадикинином ангионевротический отек является ненаследственным.

27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или фармацевтическая композиция для применения по п. 24, где заболеванием или патологическим состоянием, в котором участвует активность фактора XIIa, является тромботическое нарушение.