



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 207/34 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 207/34 (2006.01); C07D 401/06 (2006.01); C07D 401/10 (2006.01); C07D 401/14 (2006.01); C07D 403/06 (2006.01); C07D 403/10 (2006.01); C07D 403/14 (2006.01); C07D 409/06 (2006.01); C07D 409/14 (2006.01); C07D 413/06 (2006.01); C07D 413/10 (2006.01); C07D 413/14 (2006.01); C07D 417/06 (2006.01); C07D 417/14 (2006.01); A61K 31/4025 (2006.01); A61K 31/422 (2006.01); A61K 31/427 (2006.01); A61K 31/4436 (2006.01); A61K 31/4439 (2006.01); A61K 31/4725 (2006.01); A61K 31/5377 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015133171, 08.01.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.01.2014

Дата регистрации:
06.07.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
08.01.2013 GB 1300304.1;
08.01.2013 US 61/750,074;
14.08.2013 US 61/865,732

(43) Дата публикации заявки: 15.02.2017 Бюл. № 5

(45) Опубликовано: 06.07.2018 Бюл. № 19

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 10.08.2015

(86) Заявка РСТ:
GB 2014/050043 (08.01.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/108679 (17.07.2014)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

АЛЛАН Кристин Элизабет (GB),
БАТТ Анджей Роман (GB),
ДЭЙВИ Ребекка Луиз (GB),
ЭДВАРДС Ханнах Джой (GB),
ЭВАНС Дэвид Майкл (GB),
ПЕТЕН Стефен Джон (GB)

(73) Патентообладатель(и):

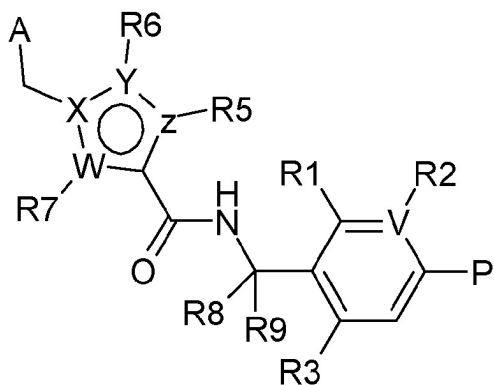
КАЛВИСТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ЛИМИТЕД (GB)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2008016883 A2, 07.02.2008. WO
2012017020 A1, 09.02.2012. WO 20121423080
A1, 18.10.2012. EA 201200917 A1, 28.12.2012..

(54) БЕНЗИЛАМИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению
формулы (I),



Формула (I)

в которой V выбран из C и N так, что ароматическое кольцо, содержащее V, представляет собой фенил или пиридин; R2 отсутствует, когда V представляет собой N; или, когда присутствует, R2 выбран из H, алкила, алкокси и галогена; R1 и R3 независимо выбраны из H, алкила, алкокси, галогена и CF₃; W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N, так, что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пятичленный ароматический гетероцикл; где R5, R6 и R7 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, арила и CF₃; P представляет собой -C(R10)(R11)NH₂; A выбран из арила и гетероарила; алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 6 атомов углерода (C₁-C₆), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 6 атомов углерода (C₃-C₆); алкил, необязательно, может быть замещен -NR₁₂R₁₃; циклоалкил представляет собой моноциклический

насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 7 атомов углерода; алкокси представляет собой линейный O-связанный углеводород, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C₁-C₆), или разветвленный O-связанный углеводород, содержащий от 3 до 6 атомов углерода (C₃-C₆); алкокси, необязательно, может быть замещен арилом; арил представляет собой фенил; арил, необязательно, может быть замещен заместителем, выбранным из алкила, алкокси, галогена, CN, -морфолинила, -пиперидинила, гетероарила, арила^b, -O-арила^b, -CH₂-арила^b, -(CH₂)₁₋₃-гетероарила, -CONR₁₂R₁₃, -(CH₂)₁₋₃-NR₁₄R₁₅ и NR₁₂R₁₃; гетероарил представляет собой 5, 6, 9 или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, где это возможно, 1 или 2 кольцевых члена, независимо выбранных из N, S и O; гетероарил, необязательно, может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, морфолинила, арила, -(CH₂)₁₋₃-арила, гетероарила^b и NR₁₂R₁₃; значения остальных радикалов указаны в формуле изобретения. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, к применениям соединения, к способу лечения заболевания или состояния, в которое вовлечена активность плазменного калликреина. Технический результат: получены новые соединения, обладающие способностью ингибировать плазменный калликреин. 6 н. и 23 з.п. ф-лы, 18 табл., 7 пр.

(51) МПК (продолжение)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 207/34 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 207/34 (2006.01); *C07D 401/06* (2006.01); *C07D 401/10* (2006.01); *C07D 401/14* (2006.01); *C07D 403/06* (2006.01); *C07D 403/10* (2006.01); *C07D 403/14* (2006.01); *C07D 409/06* (2006.01); *C07D 409/14* (2006.01); *C07D 413/06* (2006.01); *C07D 413/10* (2006.01); *C07D 413/14* (2006.01); *C07D 417/06* (2006.01); *C07D 417/14* (2006.01); *A61K 31/4025* (2006.01); *A61K 31/422* (2006.01); *A61K 31/427* (2006.01); *A61K 31/4436* (2006.01); *A61K 31/4439* (2006.01); *A61K 31/4725* (2006.01); *A61K 31/5377* (2006.01)

(21)(22) Application: 2015133171, 08.01.2014

(24) Effective date for property rights:
08.01.2014

Registration date:
06.07.2018

Priority:

(30) Convention priority:
08.01.2013 GB 1300304.1;
08.01.2013 US 61/750,074;
14.08.2013 US 61/865,732

(43) Application published: 15.02.2017 Bull. № 5

(45) Date of publication: 06.07.2018 Bull. № 19

(85) Commencement of national phase: 10.08.2015

(86) PCT application:
GB 2014/050043 (08.01.2014)

(87) PCT publication:
WO 2014/108679 (17.07.2014)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

ALLAN Kristin Elizabet (GB),
BATT Andzhej Roman (GB),
DEJVI Rebekka Luiz (GB),
EDVARDS Khannakh Dzhoj (GB),
EVANS Devid Majkl (GB),
PETEN Stefen Dzhon (GB)

(73) Proprietor(s):

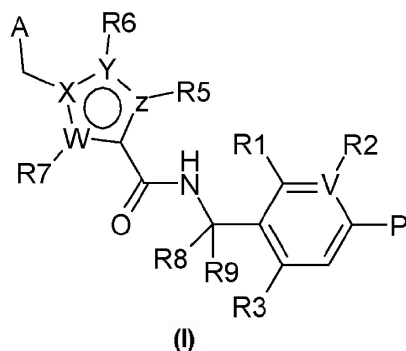
KALVISTA FARMASYUTIKALZ LIMITED
(GB)

(54) **BENZYLAMINE DERIVATIVES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of
formula (I),



in which V is selected from C and N so that the aromatic ring containing V is phenyl or pyridine; R2 is absent when V is N; or, when present, R2 is selected from H, alkyl, alkoxy and halogen; R1 and R3 are independently selected from H, alkyl, alkoxy, halogen and CF₃; W, X, Y and Z are independently selected from C and N, so that the ring containing W, X, Y and Z is a five-membered aromatic heterocycle; where R5, R6 and R7 are independently absent or independently selected from H, alkyl, aryl and CF₃; P represents -C(R10)(R11)NH₂; A is selected from aryl and heteroaryl; alkyl is a linear saturated hydrocarbon containing up to 6 carbon atoms (C₁-C₆), or a branched saturated hydrocarbon containing from 3 to 6 carbon atoms (C₃-C₆); alkyl, optionally, may be substituted with

-NR12R13; cycloalkyl is a monocyclic saturated hydrocarbon containing from 3 to 7 carbon atoms; alkoxy is a linear O-linked hydrocarbon containing from 1 to 6 carbon atoms (C₁-C₆), or a branched O-linked hydrocarbon containing from 3 to 6 carbon atoms (C₃-C₆); alkoxy, optionally, may be substituted with aryl; aryl is phenyl; aryl, optionally, may be substituted with a substituent selected from alkyl, alkoxy, halogen, CN, -morpholinyl, -piperidinyl, heteroaryl, aryl^b, -O-aryl^b, -CH₂-aryl^b, -(CH₂)₁₋₃-heteroaryl, -CONR12R13, -(CH₂)₁₋₃-NR14R15 and NR12R13; heteroaryl is a 5, 6, 9 or 10-membered mono- or bicyclic aromatic ring containing, where possible, 1 or 2 ring members, independently selected from N, S and O; heteroaryl, optionally, may be substituted with 1 or 2 substituents independently selected from alkyl, alkoxy, morpholinyl, aryl, -(CH₂)₁₋₃-aryl, heteroaryl^b and NR12R13; values of other radicals are given in the patent claim. Invention also relates to a pharmaceutical composition, to the use of a compound, to a method for treating a disease or condition in which plasma kallikrein activity is involved.

EFFECT: technical result: obtaining novel compounds capable of inhibiting plasma kallikrein.

29 cl, 18 tbl, 7 ex

(51) Int. Cl.

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

R U 2 6 6 0 4 2 1 C 2

R U 2 6 6 0 4 2 1 C 2

Настоящее изобретение относится к бензиламиновым производным и к фармацевтическим композициям, содержащим такие производные, и к их применению.

Предпосылки изобретения

Бензиламиновые производные по настоящему изобретению являются ингибиторами плазменного калликреина и имеют различные терапевтические применения, в частности, в лечении ретиальной сосудистой проницаемости, связанной с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком.

Плазменный калликреин представляет собой трипсин-подобную серинпротеазу, которая может высвобождать кинины из кининогенов (см. K.D. Bhoola et al., "Kallikrein-Kinin Cascade", Encyclopedia of Respiratory Medicine, pp. 483-493; J.W. Bryant et al., "Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters" Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry, 7, pp. 234-250, 2009; K.D. Bhoola et al., Pharmacological Rev., 1992, 44, 1; и D.J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides", Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2000, 33, 665-677). Он является основным членом внутреннего каскада коагуляции крови, хотя его роль в этом каскаде не касается высвобождения брадикинина или ферментативного расщепления. Плазменный прекалликреин кодируется одним геном и синтезируется в печени. Он секретируется гепатоцитами как неактивный плазменный прекалликреин, который циркулирует в плазме как гетеродимерный комплекс, связанный с высокомолекулярным кининогеном, который активируется с образованием активного плазменного калликреина. Кинины являются сильными медиаторами воспаления, которые действуют через связанные с G-белком рецепторы, и антагонисты кининов (такие как антагонисты брадикинина) были ранее исследованы как потенциальные терапевтические средства для лечения различных расстройств (F. Marceau and D. Regoli, Nature Rev., Drug Discovery, 2004, 3, 845-852).

Считают, что плазменный калликреин играет роль в различных воспалительных расстройствах. Основным ингибитором плазменного калликреина является ингибитор серпин С1 эстеразы. Пациенты с генетическим дефицитом ингибитора С1 эстеразы страдают от наследственной ангиоэдемы (НАЕ), которая приводит к интермиттирующему опуханию лица, рук, горла, желудочно-кишечного тракта и половых органов. Волдыри, образующиеся в острых фазах, содержат высокие уровни плазменного калликреина, который расщепляет высокомолекулярный кининоген, высвобождая брадикинин, что приводит к повышенной сосудистой проницаемости. Было показано, что лечение ингибитором плазменного калликреина, представляющим собой большую белковую молекулу, эффективно лечит НАЕ, предотвращая высвобождение брадикинина, которое вызывает повышенную сосудистую проницаемость (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery" Expert Opin. Biol. Ther. 8, pp. 1187-99).

Система плазменного калликреина-кинина аномально избыточна у пациентов с прогрессирующим диабетическим макулярным отеком. В опубликованной недавно работе раскрывается, что плазменный калликреин способствует развитию ретиальных сосудистых дисфункций у диабетических крыс (A. Clermont et al. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" Diabetes, 2011, 60, pp. 1590-98). Кроме того, введение ингибитора плазменного калликреина ASP-440 уменьшало интенсивность как ретиальной сосудистой проницаемости, так и нарушений ретиального кровотока у диабетических крыс. Поэтому ингибитор плазменного калликреина должен быть полезным в качестве лечения для уменьшения ретиальной

сосудистой проницаемости, связанной с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком.

Другие осложнения диабета, такие как кровоизлияние в мозг, нефропатия, кардиомиопатия и нейропатия, которые все связаны с плазменным калликреином, также можно рассматривать в качестве мишеней для ингибитора плазменного калликреина.

Синтетические и низкомолекулярные ингибиторы плазменного калликреина были описаны ранее, например, Garrett et al. ("Peptide aldehyde...." J. Peptide Res. 52, pp. 62-71 (1998)), T. Griesbacher et al. ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats" British Journal of Pharmacology 137, pp. 692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein" WO03/076458), Szelke et al. ("Kininogenase inhibitors" WO92/04371), D. M. Evans et al. (Immunopharmacology, 32, pp. 115-116 (1996)), Szelke et al. ("Kininogen inhibitors" WO95/07921), Antonsson et al. ("New peptides derivatives" WO94/29335), J. Corte et al. ("Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors" WO2005/123680), J. Stürzbecher et al. (Brazilian J. Med. Biol. Res 27, pp. 1929-34 (1994)), Kettner et al. (US 5187157), N. Teno et al. (Chem. Pharm. Bull. 41, pp. 1079-1090 (1993)), W. B. Young et al. ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" Bioorg. Med. Chem. Letts. 16, pp. 2034-2036 (2006)), Okada et al. ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" Chem. Pharm. Bull. 48, pp. 1964-72 (2000)), Steinmetzer et al. ("Tripsin-like serine ptotease inhibitors and their preparation and use" WO08/049595), Zhang et al. ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" Medicinal Chemistry 2, pp. 545-553 (2006)), Sinha et al. ("Inhibitors of plasma kallikrein" WO08/016883), Shigenaga et al. ("Plasma Kallikrein Inhibitors" WO2011/118672), and Kolte et al. ("Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor", British Journal of Pharmacology (2011), 162(7), 1639-1649). Также Steinmetzer et al. ("Serine protease inhibitors" WO2012/004678) описывает циклизированные пептидные аналоги, которые являются ингибиторами человеческого плазмина и плазменного калликреина.

К настоящему времени никакой низкомолекулярный синтетический ингибитор плазменного калликреина не был одобрен для медицинского применения. Молекулы, описанные в известном уровне техники, имеют ограничения, такие как плохая селективность относительно соответствующих ферментов, таких как KLK1, тромбин и другие серинпротеазы, и плохая пероральная доступность. Крупные белковые молекулы-ингибиторы плазменного калликреина могут вызывать анафилактические реакции, как сообщалось для Ecallantide. Таким образом, остается необходимость в соединениях, которые селективно ингибируют плазменный калликреин, которые не вызывают анафилактическую реакцию, и которые являются перорально доступными. Кроме того, подавляющее большинство молекул, известных из уровня техники, отличаются тем, что содержат высокополярную и ионизируемую гуанидиновую или амидиновую функциональную группу. Хорошо известно, что такие функциональные группы могут быть ограничивающими для проникновения в кишечник и поэтому для пероральной доступности. Например, было сообщение Tamie J. Chilcote and Sukanto Sinha ("ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic MacularEdema", ARVO 2012 May 6th - May 9th, 2012, Fort Lauderdale, Florida, Presentation 2240), что ASP-440, бензамидин, имеет плохую пероральную доступность. Также сообщалось о том, что абсорбцию можно улучшить путем создания пролекарства, такого как ASP-634. Однако хорошо известно, что пролекарства могут иметь некоторые недостатки, например, плохую химическую стабильность и потенциальную токсичность из-за инертного носителя или из-за

неожиданных метаболитов.

Существует только несколько сообщений об ингибиторах плазменного калликреина, которые не обладают такой характерной особенностью, как гуанидиновые или амидиновые функциональные группы. Например, было сообщение BioCryst

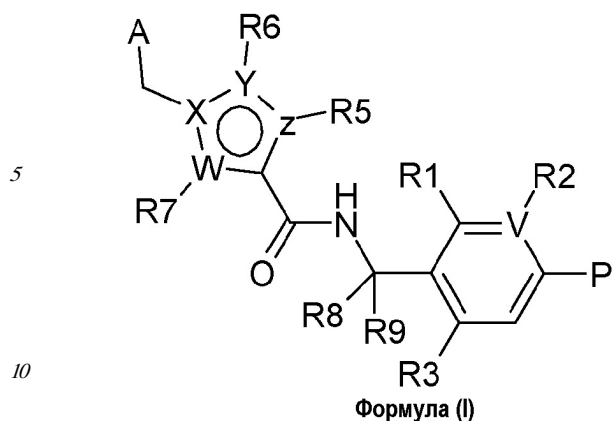
5 Pharmaceuticals Inc. об открытии BCX4161, который представляет собой бензиламиновое производное (http://files.shareholder.com/downloads/BCRX/0x0x403076/97a18d6e-1621-4fc6-8f5f-d0828bddab4f/Dr._Yarlagadda_S._Babu_Ph.D._Drug_Discovery.pdf). Данные, касающиеся его пероральной активности у крыс, представлены в их Second Quarter 2012 Financial Results & Corporate Update. Сообщается о пероральной эффективности в крысиной
10 модели только при относительно высокой дозе 100 мг/кг. Другим примером является Brandl et al. ("N-((6-амино-пиридин-3-ил)метил)гетероарил-карбоксаимид как ингибиторы плазменного калликреина" WO2012/017020), который описывает соединения, отличающиеся тем, что содержат аминок-пиридиновую функциональную группу. Пероральная эффективность в крысиной модели продемонстрирована при относительно
15 высоких дозах 30 мг/кг и 100 мг/кг, но о фармакокинетическом профиле не сообщается. Таким образом, еще неизвестно, будут или нет такие соединения обеспечивать достаточную пероральную доступность или эффективность для их продвижения для клинического использования.

Поэтому остается необходимость в разработке новых ингибиторов плазменного
20 калликреина, которые будут полезны для лечения широкого ряда расстройств, в частности, для уменьшения ретинальной сосудистой проницаемости, связанной с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком. Предпочтительные соединения должны обладать хорошим фармакокинетическим профилем и, в частности, должны быть подходящими в качестве лекарственных средств для пероральной
25 доставки.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к ряду бензиламиновых производных, которые являются ингибиторами плазменного калликреина. Эти соединения демонстрируют
30 хорошую селективность в отношении плазменного калликреина и являются потенциально полезными в лечении ухудшения остроты зрения, диабетической ретинопатии, макулярного отека, наследственной ангиоэдемы, диабета, панкреатита, кровоизлияния в мозг, нефропатии, кардиомиопатии, нейропатии, воспалительного заболевания кишечника, артрита, воспаления, септического шока, гипотензии, рака, респираторного дистресс-синдрома взрослых, диссеминированного внутрисосудистого
35 свертывания, при хирургической операции с искусственным кровообращением и кровотечении, вызванным пост-оперативным вмешательством. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям таких ингибиторов, к использованию композиций в качестве терапевтических средств и к способам лечения с использованием этих композиций.

40 В одном аспекте, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы I



где

V выбран из C и N так, что ароматическое кольцо, содержащее V, представляет собой фенил или пиридин;

15 R2 отсутствует, когда V представляет собой N; или, когда присутствует, R2 выбран из H, алкила, алкокси, CN, галогена и CF₃;

R1 и R3 независимо выбраны из H, алкила, алкокси, CN, галогена и CF₃;

W, X, Y и Z независимо выбраны из C, N, O и S так, что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пятичленный ароматический гетероцикл;

20 где

R5, R6 и R7 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, галогена, арила, гетероарила и CF₃;

P представляет собой -C(R10)(R11)NH₂;

25 R8 и R9 независимо выбраны из H и алкила, или могут вместе образовывать циклоалкильное кольцо;

R10 и R11 независимо выбраны из H и алкила, или могут вместе образовывать циклоалкильное кольцо или циклический эфир;

30 A выбран из N-связанного морфолина, арила, гетероарила, алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 10 атомов углерода (C₁-C₁₀), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода (C₃-C₁₀); алкил, необязательно, может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкокси, OH, CN, CF₃, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, H(CH₂)₁₋₃CON(R₁₂)(CH₂)₁₋₃-, фтора и -NR₁₂R₁₃;

35 циклоалкил представляет собой моноциклический насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 7 атомов углерода; при этом циклоалкил, необязательно, может быть замещен заместителем, выбранным из алкила, алкокси и NR₁₂R₁₃;

40 циклический эфир представляет собой моноциклический насыщенный углеводород, содержащий от 4 до 7 атомов углерода, где один из кольцевых атомов углерода замещен атомом кислорода;

алкокси представляет собой линейный O-связанный углеводород, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C₁-C₆), или разветвленный O-связанный углеводород, содержащий от 3 до 6 атомов углерода (C₃-C₆); алкокси, необязательно, может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из арила, OH, CN, CF₃, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, фтор и NR₁₂R₁₃;

арил представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил, необязательно, может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси,

ОН, галогена, CN, -морфолинила, -пиперидинила, гетероарила, арила^b, -О-арила^b, -(CH₂)₁₋₃-арила^b, -(CH₂)₁₋₃-гетероарила, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, -(CH₂)₁₋₃-NR₁₄R₁₅, CF₃ и NR₁₂R₁₃;

5 арил^b представляет собой фенил, бифенил или нафтил, который, необязательно, может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, галогена, CN, морфолинила, пиперидинила, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, CF₃ и NR₁₂R₁₃

10 гетероарил представляет собой 5, 6, 9 или 10-членное моно- или би-циклическое ароматическое кольцо, содержащее, где это возможно, 1, 2 или 3 кольцевых члена, независимо выбранных из N, NR₁₂, S и O; гетероарил, необязательно, может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, галогена, CN, морфолинила, пиперидинила, арила, -(CH₂)₁₋₃-арила, гетероарила^b,
15 -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, CF₃ и NR₁₂R₁₃;

гетероарил^b представляет собой 5, 6, 9 или 10-членное моно- или би-циклическое ароматическое кольцо, содержащее, где это возможно, 1, 2 или 3 кольцевых члена, независимо выбранных из N, NR₁₂, S и O; при этом гетероарил^b, необязательно, может
20 быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, галогена, CN, морфолинила, пиперидинила, арила, -(CH₂)₁₋₃-арила, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, CF₃ и NR₁₂R₁₃;

R₁₂ и R₁₃ независимо выбраны из H и алкила; или R₁₂ и R₁₃ вместе с азотом, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо,
25 которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями

R₁₄ и R₁₅ вместе с азотом, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями, и необязательно может быть оксо-замещенным;

где
30 когда R₅, R₆ и R₇ отсутствуют или представляют собой H, тогда:

или

R₁₀ и R₁₁ вместе образуют циклоалкильное кольцо или циклический эфир;

или

35 А представляет собой арил, и арил представляет собой фенил, бифенил или нафтил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из ОН, гетероарила, арила^b, -О-арила^b, -(CH₂)₁₋₃-арила^b, -(CH₂)₁₋₃-гетероарила, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, и -(CH₂)₃-NR₁₄R₁₅; где,

40 арил^b представляет собой фенил, бифенил или нафтил, при этом арил^b замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, галогена, CN, морфолинила, пиперидинила, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, CF₃ и NR₁₂R₁₃; и

гетероарил представляет собой 5, 6, 9 или 10-членное моно- или би-циклическое ароматическое кольцо, содержащее, где это возможно, 1, 2 или 3 кольцевых члена, независимо выбранных из N, NR₁₂, S и O, при этом гетероарил замещен 1, 2 или 3
45 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, галогена, CN, арила, морфолинила, пиперидинила, -(CH₂)₁₋₃-арила, гетероарила^b, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, CF₃ и -NR₁₂R₁₃;

или

А представляет собой гетероарил, и гетероарил представляет собой 5, 6, 9 или 10-членное моно- или би-циклическое ароматическое кольцо, содержащее, где это возможно, 1, 2 или 3 кольцевых члена, независимо выбранных из N, NR₁₂, S и O, при этом гетероарил замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из арила, $-(CH_2)_{1-3}$ -арила, гетероарила^b, -COOR₁₂, и -CONR₁₂R₁₃; где

арил представляет собой фенил, бифенил или нафтил, при этом арил замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, галогена, CN, морфолинила, пиперидинила, гетероарила, арила^b, -O-арила^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -арила^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -гетероарила, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, -COR₁₂R₁₃, $-(CH_2)_{1-3}$ -NR₁₄R₁₅, CF₃ и -NR₁₂R₁₃; и

гетероарил^b представляет собой 5, 6, 9 или 10-членное моно- или би-циклическое ароматическое кольцо, содержащее, где это возможно, 1, 2 или 3 кольцевых члена, независимо выбранных из N, NR₁₂, S и O, при этом гетероарил^b замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, галогена, CN, морфолинила, пиперидинила, арила, $-(CH_2)_{1-3}$ -арила, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, CF₃ и NR₁₂R₁₃;

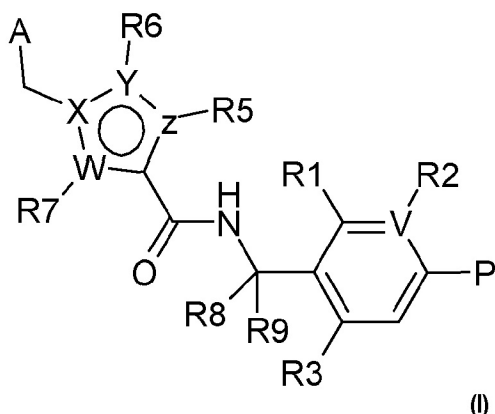
и их таутомеры, изомеры, стереоизомеры (включая энантиомеры, диастереоизомеры и их рацемические и скалемические смеси), фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает пролекарство соединения формулы (I), определенного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает N-оксид соединения формулы (I), определенного в настоящей заявке, или его пролекарство или фармацевтически приемлемую соль.

Должно быть понятно, что некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в сольватированных, например, гидратированных, а также в несольватированных формах. Предполагается, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные формы.

В одном аспекте изобретение включает подмножество соединений формулы (I):



где A, W, X, Y, Z, V, P, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉ имеют значения, определенные выше,

при условии, что по меньшей мере один из R₅, R₆ и R₇ должен присутствовать и быть независимо выбранным из алкила, галогена, арила, гетероарила и CF₃;

и их таутомеры, изомеры, стереоизомеры (включая энантиомеры, диастереоизомеры

и их рацемические и скалемические смеси), фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В одном аспекте, изобретение включает подмножество соединений формулы (I), где: R1 представляет собой H, F, Cl, CF₃, OCH₃ или CH₃;

R2 представляет собой H или F, когда V представляет собой C; или R2 отсутствует, когда V представляет собой N; и

R3 представляет собой H или CH₃;

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

В другом аспекте, изобретение включает подмножество соединений формулы (I), где:

W представляет собой C;

X представляет собой N;

Y представляет собой C;

Z представляет собой C;

R5 представляет собой H;

R6 и R7 представляют собой CH₃;

R8 и R9 представляют собой H; и

R10 и R11 оба представляют собой H или вместе образуют циклопропановое кольцо;

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

В другом аспекте, изобретение включает подмножество соединений формулы (I), где:

W представляет собой C;

X представляет собой N;

Y представляет собой C;

Z представляет собой C;

R5 представляет собой H;

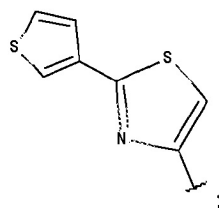
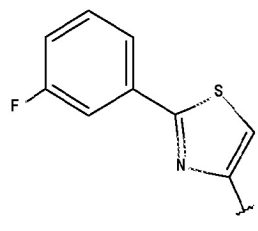
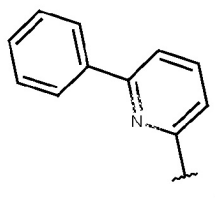
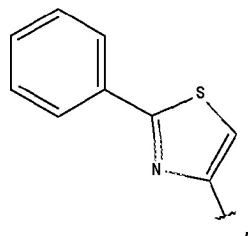
R6 и R7 представляют собой CH₃;

R8 и R9 оба представляют собой H;

R10 и R11 оба представляют собой H или вместе образуют циклопропановое кольцо;

и

A выбран из:



и

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

В другом аспекте, изобретение включает подмножество соединений формулы (I), где:

R1 представляет собой H, F, Cl, CF₃, OCH₃ или CH₃;

R2 представляет собой H или F, когда V представляет собой C; или R2 отсутствует, когда V представляет собой N; и

R3 представляет собой H или CH₃;

W представляет собой C;

X представляет собой N;

Y представляет собой C;

Z представляет собой C;

R5 представляет собой H;

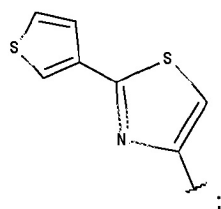
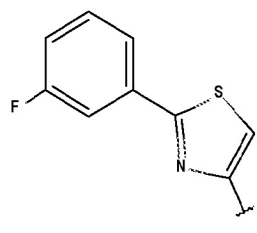
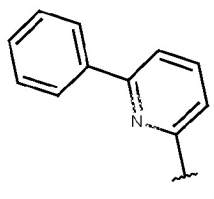
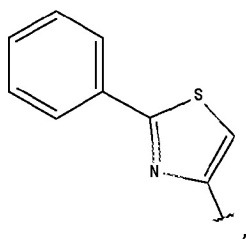
R6 и R7 представляют собой CH₃;

R8 и R9 оба представляют собой H;

R10 и R11 оба представляют собой H или вместе образуют циклопропановое кольцо;

и

A выбран из:



и

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

В другом аспекте, изобретение включает подмножество соединений формулы (I), где:

V представляет собой C;

R1 представляет собой H или CH₃;

R2 представляет собой H или F;

R3 представляет собой H или CH₃;

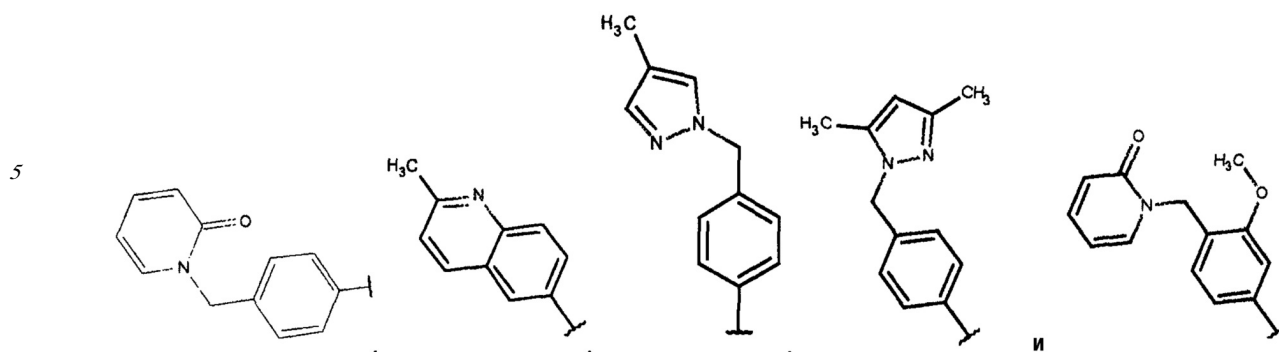
W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N, так, что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пятичленный ароматический гетероцикл;

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

R8 и R9 оба представляют собой H;

R10 и R11 вместе образуют циклопропановое кольцо; и

A выбран из:



В другом аспекте, изобретение включает подмножество соединений формулы (I), где:

V представляет собой C;

R1 представляет собой H или CH₃;

15 R2 представляет собой H;

R3 представляет собой H или CH₃;

W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N так, что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пятичленный ароматический гетероцикл;

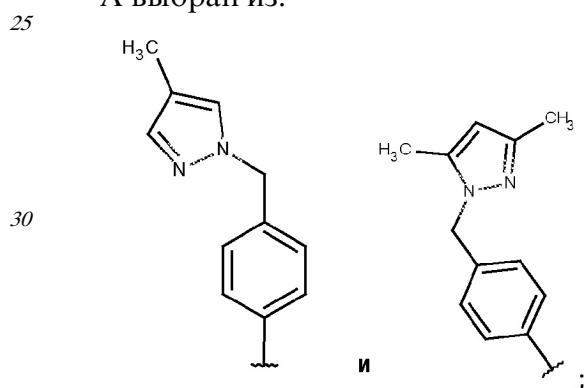
20 R5, R6 и R7 независимо отсутствуют, или независимо выбраны из H, алкила, галогена, арила, гетероарила и CF₃;

R8 и R9 оба представляют собой H;

R10 и R11 оба представляют собой H или вместе образуют циклопропановое кольцо;

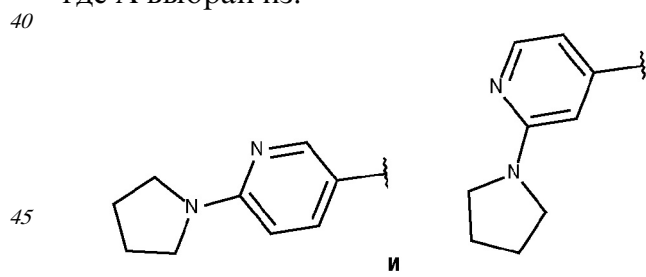
и

A выбран из:

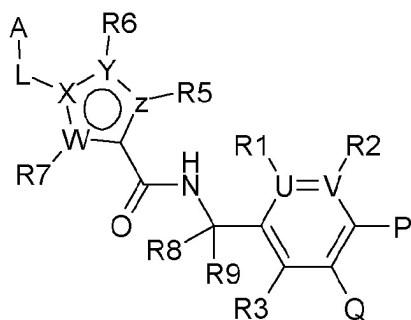


и их таутомеры, изомеры, стереоизомеры (включая энантиомеры, диастереоизомеры и их рацемические и скалемические смеси), фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В другом аспекте, изобретение включает подмножество соединений формулы (I), где A выбран из:



В одном аспекте, изобретение включает соединения формулы (II):



Формула (II)

где

U и V независимо выбраны из C и N так, что ароматическое кольцо, содержащее U и V, представляет собой фенил, пиридин или пирозин;

R1 отсутствует, когда U представляет собой N;

R2 отсутствует, когда V представляет собой N;

или, когда они присутствуют, R1 и R2 независимо выбраны из H, алкила, алкокси, CN, галогена и CF₃;

R3 выбран из H, алкила, алкокси, CN, галогена и CF₃;

W, X, Y и Z независимо выбраны из C, N, O и S так, что пятичленное кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой ароматический гетероцикл;

R5, R6 и R7 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, галогена, арила, гетероарила и CF₃;

или, необязательно, когда Y и/или Z представляет собой C, R5 и R6 вместе могут образовывать ароматическое кольцо, необязательно содержащее 1 или 2 атома, выбранных из N, O или S, конденсированное с пятичленным гетероциклическим ароматическим кольцом, содержащим W, X, Y и Z; при этом образованный ароматический конденсированный бицикл, необязательно, может быть моно-, ди- или три-замещен заместителем, выбранным из алкила, алкокси, OH, галогена, CN, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, CF₃ и NR₁₂R₁₃;

P и Q независимо представляют собой H или -C(R₁₀)(R₁₁)NH₂;

R8 и R9 независимо выбраны из H и алкила, или могут вместе образовывать циклоалкильное кольцо;

R₁₀ и R₁₁ независимо выбраны из H и алкила, или могут вместе образовывать циклоалкильное кольцо или циклический эфир;

L представляет собой линкер, выбранный из ковалентной связи, -(CH₂)₁₋₁₀-, -O-(CH₂)₂₋₁₀-, -(CH₂)₁₋₁₀-O-(CH₂)₁₋₁₀-, -(CH₂)₁₋₁₀-NH-(CH₂)₁₋₁₀-, -CONH-(CH₂)₁₋₁₀-, -CO- и -SO₂-;

A выбран из N-связанного морфолина, арила и гетероарила;

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 10 атомов углерода (C₁-C₁₀), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода (C₃-C₁₀); алкил, необязательно, может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкокси, OH, CN, CF₃, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, H(CH₂)₁₋₃CON(R₁₂)(CH₂)₁₋₃-, фтора и -NR₁₂R₁₃;

циклоалкил представляет собой моноциклический насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 7 атомов углерода; при этом циклоалкил, необязательно, может быть замещен заместителем, выбранным из алкила, алкокси и NR₁₂R₁₃;

циклический эфир представляет собой моноциклический насыщенный углеводород, содержащий от 4 до 7 атомов углерода, где один из кольцевых атомов углерода замещен атомом кислорода;

алкокси представляет собой линейный О-связанный углеводород, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C_1-C_6), или разветвленный О-связанный углеводород, содержащий от 3 до 6 атомов углерода (C_3-C_6); алкокси, необязательно, может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из арила, ОН, CN, CF_3 , -COOR12, -CONR12R13, фтора и NR12R13;

арил представляет собой фенил, бифенил или нафтил; арил, необязательно, может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, галогена, CN, -морфолинила, -пиперидинила, гетероарила, арила^b, -О-арила^b, - $(CH_2)_{1-3}$ -арила^b, - $(CH_2)_{1-3}$ -гетероарила, -COOR12, -CONR12R13, -COR14R15, - $(CH_2)_{1-3}$ -NR14R15, CF_3 и NR12R13;

арил^b представляет собой фенил, бифенил или нафтил, который, необязательно, может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, галогена, CN, морфолинила, пиперидинила, -COOR12, -CONR12R13, CF_3 и NR12R13

гетероарил представляет собой 5, 6, 9 или 10-членное моно- или би-циклическое ароматическое кольцо, содержащее, где это возможно, 1, 2 или 3 кольцевых члена, независимо выбранных из N, NR12, S и O; гетероарил, необязательно, может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, галогена, CN, морфолинила, пиперидинила, арила, - $(CH_2)_{1-3}$ -арила, гетероарила^b, -COOR12, -CONR12R13, CF_3 и NR12R13;

гетероарил^b представляет собой 5, 6, 9 или 10-членное моно- или би-циклическое ароматическое кольцо, содержащее, где это возможно, 1, 2 или 3 кольцевых члена, независимо выбранных из N, NR12, S и O; при этом гетероарил^b, необязательно, может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, ОН, галогена, CN, морфолинила, пиперидинила, арила, - $(CH_2)_{1-3}$ -арила, -COOR12, -CONR12R13, CF_3 и NR12R13;

R12 и R13 независимо выбраны из Н и алкила;

R14 и R15 вместе с азотом, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и, необязательно, может быть оксо-замещенным;

где

когда R5, R6 и R7 отсутствуют или представляют собой Н, тогда:

или

R10 и R11 вместе образуют циклоалкильное кольцо или циклический эфир;

или

А представляет собой арил, и арил представляет собой фенил, бифенил или нафтил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из ОН, гетероарила, арила^b, -О-арила^b, - $(CH_2)_{1-3}$ -арила^b, - $(CH_2)_{1-3}$ -гетероарила, -COOR12, -CONR12R13, и - $(CH_2)_3$ -NR14R15; где

арил^b представляет собой фенил, бифенил или нафтил, при этом арил^b замещен 1, 2

или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, галогена, CN, морфолинила, пиперидинила, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, CF₃ и NR₁₂R₁₃; и

гетероарил представляет собой 5, 6, 9 или 10-членное моно- или би-циклическое ароматическое кольцо, содержащее, где это возможно, 1, 2 или 3 кольцевых члена, независимо выбранных из N, NR₁₂, S и O, при этом гетероарил замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, галогена, CN, арила, морфолинила, пиперидинила, -(CH₂)₁₋₃-арила, гетероарила^b, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, CF₃ и -NR₁₂R₁₃;

или

A представляет собой гетероарил, и гетероарил представляет собой 5, 6, 9 или 10-членное моно- или би-циклическое ароматическое кольцо, содержащее, где это возможно, 1, 2 или 3 кольцевых члена, независимо выбранных из N, NR₁₂, S и O, при этом гетероарил замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из арила, -(CH₂)₁₋₃-арила, гетероарила^b, -COOR₁₂, и -CONR₁₂R₁₃; где

арил представляет собой фенил, бифенил или нафтил, при этом арил замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, OH, галогена, CN, морфолинила, пиперидинила, гетероарила, арила^b, -O-арила^b, -(CH₂)₁₋₃-арила^b, -(CH₂)₁₋₃-гетероарила, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, -COR₁₂R₁₃, -(CH₂)₁₋₃-NR₁₄R₁₅, CF₃ и -NR₁₂R₁₃; и

гетероарил^b представляет собой 5, 6, 9 или 10-членное моно- или би-циклическое ароматическое кольцо, содержащее, где это возможно, 1, 2 или 3 кольцевых члена,

независимо выбранных из N, NR₁₂, S и O, при этом гетероарил^b замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, галогена, CN, морфолинила, пиперидинила, арила, -(CH₂)₁₋₃-арила, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, CF₃ и NR₁₂R₁₃;

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

Настоящее изобретение также включает следующие аспекты и их комбинации:

V выбран из C и N так, что ароматическое кольцо, содержащее V, представляет собой фенил или пиридин.

В одном варианте осуществления, V представляет собой N, таким образом, ароматическое кольцо, содержащее V, представляет собой пиридин.

В одном варианте осуществления, V представляет собой C, таким образом, ароматическое кольцо, содержащее V, представляет собой фенил.

В предпочтительном варианте осуществления U представляет собой C.

R₂ отсутствует, когда V представляет собой N.

R₁ и, если он присутствует, R₂ независимо выбраны из H, алкила, алкокси, CN, галогена и CF₃.

В одном варианте осуществления, R₁ и, если он присутствует, R₂ независимо выбраны из H, алкила, алкокси, галогена и CF₃.

В одном варианте осуществления, R₁ и, если он присутствует, R₂ независимо выбраны из H, метила, метокси, Cl, F и CF₃.

В одном варианте осуществления, R₁ выбран из H, метила, метокси, Cl, F и CF₃.

В одном варианте осуществления, R₁ выбран из алкила, алкокси, CN, галогена и CF₃.

В предпочтительном варианте осуществления, R1 выбран из H и метила.

В более предпочтительном варианте осуществления, R1 представляет собой H.

В одном варианте осуществления R2, если он присутствует, выбран из H, метил, метокси и F.

5 В предпочтительном варианте осуществления R2, если он присутствует, представляет собой H.

R3 выбран из H, алкила, алкокси, CN, галогена и CF₃;

В одном варианте осуществления R3 выбран из H и алкила.

В предпочтительном варианте осуществления R3 выбран из H и метила.

10 В более предпочтительном варианте осуществления R3 представляет собой H.

В одном варианте осуществления, когда R2 присутствует, R1 выбран из H, метила, метокси, Cl, F и CF₃; R2 представляет собой H; и R3 выбран из H и метила.

В одном варианте осуществления, R2 присутствует, и R1, R2 и R3 представляют собой H.

15 В одном варианте осуществления R1 и R3 представляют собой метил.

В одном варианте осуществления, когда R2 присутствует, R1 и R3 представляют собой метил; и R2 представляет собой H.

В предпочтительном варианте осуществления R1 представляет собой метил.

20 W, X, Y и Z независимо выбраны из C, N, O и S так, что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пятичленный ароматический гетероцикл.

В одном варианте осуществления W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N так, что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пятичленный ароматический гетероцикл.

25 В одном варианте осуществления W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N так, что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, выбрано из пиррола, пиразола, имидазола, 1, 2, 3-триазола и 1, 2, 4-триазола.

В предпочтительном варианте осуществления X представляет собой N.

В одном варианте осуществления W представляет собой C, X и Y представляют собой N, и Z представляет собой C или N.

30 В одном варианте осуществления X и Y представляют собой N, и W и Z представляют собой C.

В одном варианте осуществления X, Y и Z представляют собой N, и W представляет собой C.

35 В более предпочтительном варианте осуществления X представляет собой N, и W, Y и Z представляют собой C.

R5, R6 и R7 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, галогена, арила, гетероарила и CF₃.

40 В одном варианте осуществления R5 отсутствует или выбран из H, алкила, CF₃ и арила.

В одном варианте осуществления R5 отсутствует или выбран из H, метила CF₃ и фенила.

В предпочтительном варианте осуществления R5 представляет собой H.

45 В одном варианте осуществления R6 и R7 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, арила и CF₃.

В одном варианте осуществления R6 и R7 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, метила, этила, н-пропила, фенила и CF₃.

В предпочтительном варианте осуществления R6 и R7 представляют собой метил.

В одном варианте осуществления X и Y представляют собой N, W и Z представляют собой C, и R5 и R7 представляют собой H.

В одном варианте осуществления X, Y и Z представляют собой N, W представляет собой C, и R7 представляет собой H.

5 В предпочтительном варианте осуществления X представляет собой N, W, Y и Z представляют собой C, R5 представляет собой H, и R6 и R7 представляют собой метил.

R14 и R15 вместе с азотом, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, которое может быть насыщенным или ненасыщенным с 1 или 2 двойными связями и, необязательно, может быть оксо-замещенным.

10 В предпочтительном варианте осуществления P представляет собой -C(R10)(R11)NH₂, и Q представляет собой H.

R8 и R9 независимо выбраны из H и алкила, или могут вместе образовывать циклоалкильное кольцо.

15 В одном варианте осуществления R8 и R9 независимо выбраны из H и алкила или могут вместе образовывать циклопропильное кольцо.

В одном варианте осуществления R8 и R9 независимо выбраны из H и метила или могут вместе образовывать циклопропильное кольцо.

В предпочтительном варианте осуществления R8 и R9 представляют собой H.

20 R10 и R11 независимо выбраны из H и алкила или могут вместе образовывать циклоалкильное кольцо или циклический эфир.

В одном варианте осуществления R10 и R11 независимо выбраны из H и алкила или могут вместе образовывать циклопропильное кольцо.

В одном варианте осуществления R10 и R11 независимо выбраны из H и метила или могут вместе образовывать циклопропильное кольцо.

25 В предпочтительном варианте осуществления R10 и R11 представляют собой H.

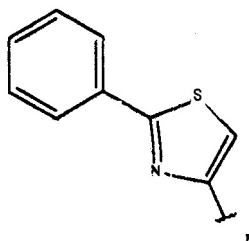
В предпочтительном варианте осуществления L представляют собой метилен.

A выбран из N-связанного морфолина, арила и гетероарила.

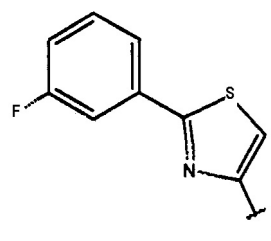
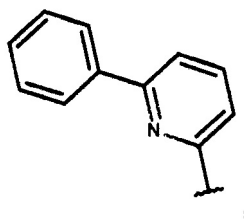
В одном варианте осуществления A выбран из арила и гетероарила.

В одном варианте осуществления A выбран из:

30

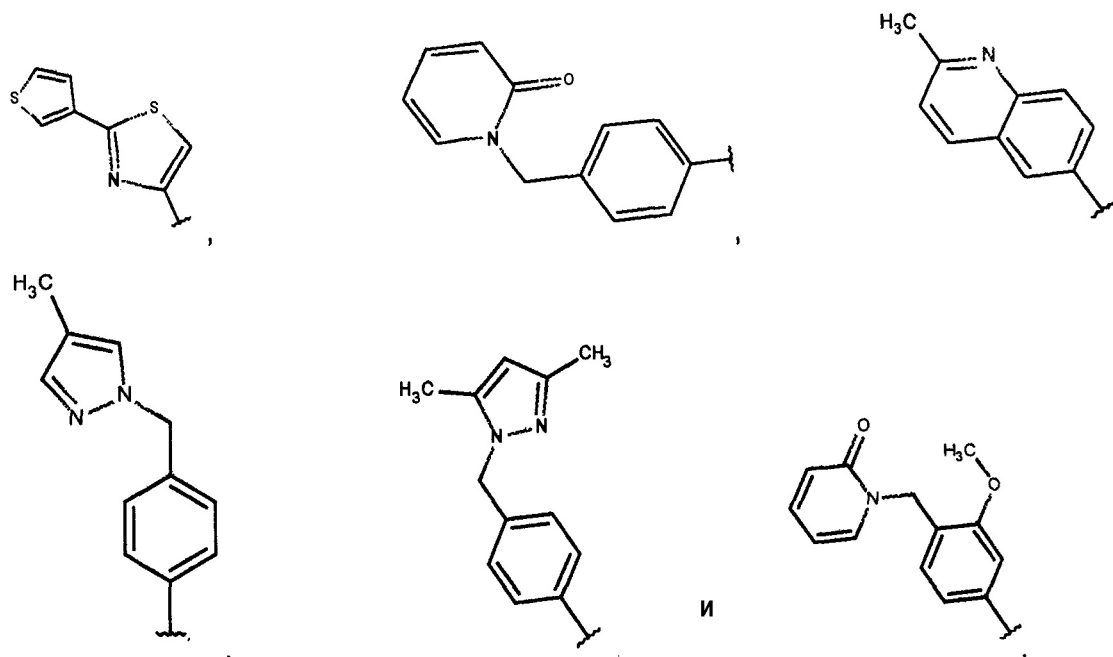


35

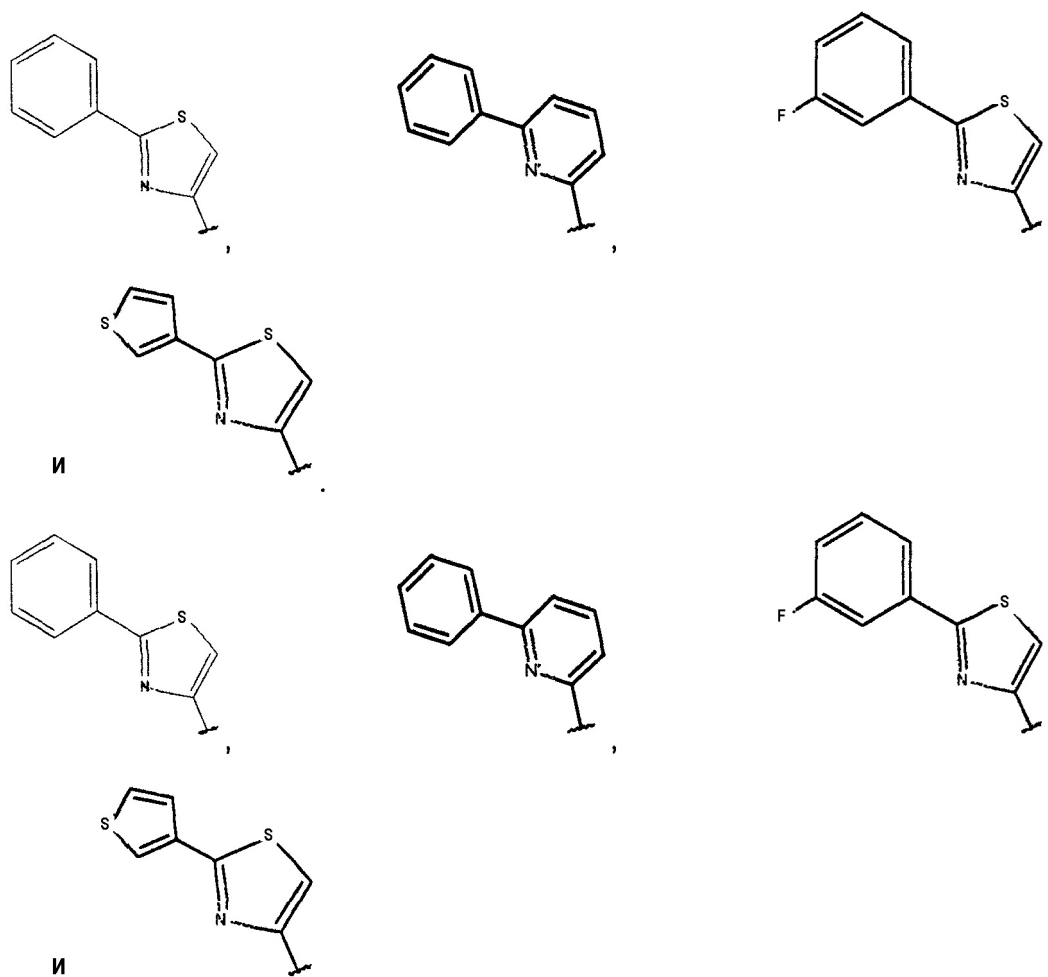


40

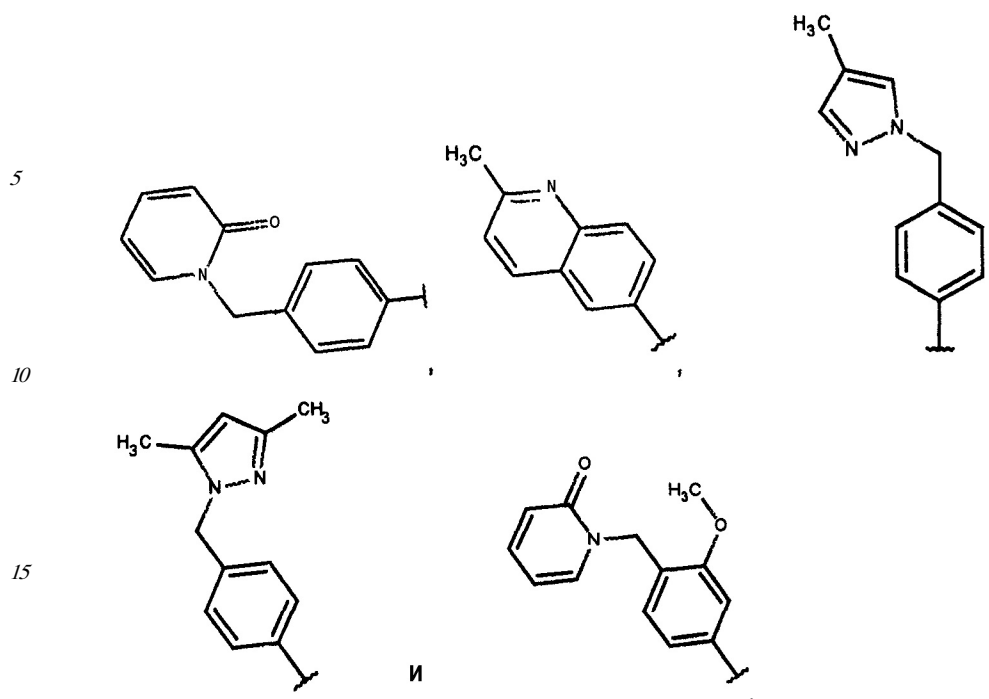
45



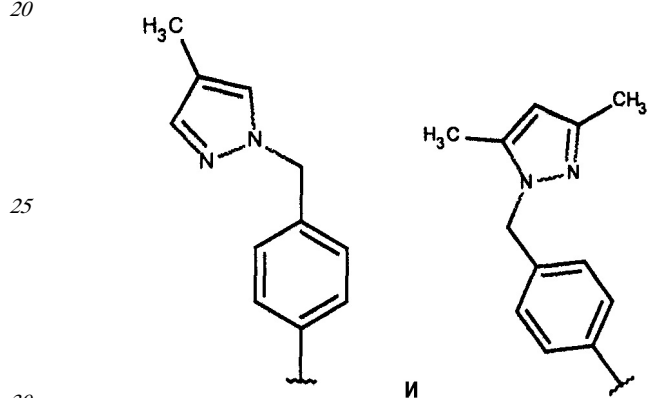
В одном варианте осуществления А выбран из:



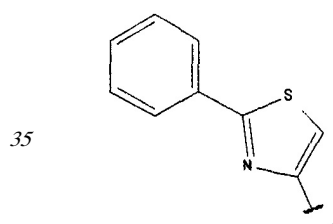
В одном варианте осуществления, А выбран из:



В одном аспекте R5, R6 и R7 отсутствуют или представляют собой Н; и А выбран из:



В предпочтительном аспекте А представляют собой:



В одном аспекте изобретение включает соединение, выбранное из следующих:

4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2-метил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-(1-амино-циклопропил)бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-(6-фенил-пиридин-2-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 1-[2-(3-фтор-фенил)тиазол-4-илметил]-2,5-диметил-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-тиофен-3-ил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

5 (6-аминометил-пиридин-3-илметил)амид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-3-фтор-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

10 4-аминометил-2-фтор-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2-хлор-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2-трифторметил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

15 4-аминометил-2-метокси-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

20 4-аминометил-бензиламид 1-[4-(3,5-диметил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2-метил-бензиламид 2,5-диметил-1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

25 4-аминометил-2-метил-бензиламид 1-этил-4-метил-5-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 2,5-диметил-1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

30 4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 1-этил-4-метил-5-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

35 4-аминометил-2-метил-бензиламид 1-этил-4-метил-5-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 2,5-диметил-1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

40 4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 1-этил-4-метил-5-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2-метил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

45 4-аминометил-2-метил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2-метил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)-бензил]-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)-бензил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

5 4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты;

10 4-аминометил-бензиламид 1-этил-4-метил-5-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 1-этил-4-метил-5-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 5-метил-1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

15 4-аминометил-3-фтор-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-3-трифторметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-3-трифторметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

20 4-аминометил-3-фтор-2-метил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-3-трифторметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 3-метил-1-(2-метил-хинолин-6-илметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 5-метил-1-(2-метил-хинолин-6-илметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

25 4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 1-(2-метил-хинолин-6-илметил)-3-трифторметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 1-(2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-илметил)-3-трифторметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

30 Терапевтические применения

Как указано выше, соединения по настоящему изобретению являются сильными и селективными ингибиторами плазменного калликреина. Поэтому они являются полезными для лечения болезненных состояний, где фактором, вызывающим такую болезнь, является чрезмерная активность плазменного калликреина.

35 Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) для применения в медицине.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или состояния, в которое вовлечена активность плазменного калликреина.

40 Настоящее изобретение также обеспечивает соединение формулы (I) для применения в лечении или профилактике заболевания или состояния, в которое вовлечена активность плазменного калликреина.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, в которое вовлечена активность плазменного калликреина, включающий 45 введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

В одном аспекте, заболевание или состояние, в которое вовлечена активность плазменного калликреина, выбрано из заболеваний или состояний, в которые вовлечена

активность плазменного калликреина, включающих ухудшение остроты зрения, диабетическую ретинопатию, диабетический макулярный отек, наследственную ангиоэдему, диабет, панкреатит, кровоизлияние в мозг, нефропатию, кардиомиопатию, нейропатию, воспалительное заболевание кишечника, артрит, воспаление, септический шок, гипотензию, рак, респираторный дистресс-синдром взрослых, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, хирургическую операцию с искусственным кровообращением и кровотечение, вызванное пост-оперативным вмешательством.

В предпочтительном аспекте, заболевание или состояние, в которое вовлечена активность плазменного калликреина, представляет собой ретинальную сосудистую проницаемость, связанную с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком.

Комбинированная терапия

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в комбинации с другими терапевтическими средствами. Подходящие комбинированные терапии включают соединение формулы (I) в комбинации с одним или несколькими средствами, выбранными из средств, которые ингибируют тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эндотелиальный фактор роста (VEGF), интегрин альфа5бета1, стероиды, других средства, которые ингибируют плазменный калликреин, и других ингибиторов воспаления. Конкретные примеры терапевтических средств, которые можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают средства, раскрытые в EP2281885A и S. Patel в Retina, 2009 Jun; 29(6 Suppl):S45-8.

Когда используют комбинированную терапию, соединения по настоящему изобретению и указанные используемые с ними в комбинации средства могут присутствовать в одной и той же или в разных фармацевтических композициях, и их можно вводить отдельно, последовательно или одновременно.

В другом аспекте, соединения по настоящему изобретению можно вводить в комбинации с лазерным лечением сетчатки. Комбинация лазерной терапии с интравитреальной инъекцией ингибитора VEGF для лечения диабетического макулярного отека известна (Elman M, Aiello L, Beck R, et al. "Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema". Ophthalmology. 27 April 2010).

Определения

Термин "алкил" включает насыщенные углеводородные остатки, включая:

- линейные группы, содержащие до 10 атомов углерода (C_1 - C_{10}), или до 6 атомов углерода (C_1 - C_6), или до 4 атомов углерода (C_1 - C_4). Примеры таких алкильных групп включают, но не ограничиваются этим, C_1 - метил, C_2 - этил, C_3 - пропил и C_4 - н-бутил.
- разветвленные группы, содержащие от 3 до 10 атомов углерода (C_3 - C_{10}), или до 7 атомов углерода (C_3 - C_7), или до 4 атомов углерода (C_3 - C_4). Примеры таких алкильных групп включают, но не ограничиваются этим, C_3 - изопропил, C_4 - втор-бутил, C_4 - изобутил, C_4 - трет-бутил и C_5 - неопентил,

каждый необязательно замещенный, как указано выше.

Термин "алкокси" включает О-связанные углеводородные остатки, включая:

- линейные группы, содержащие от 1 и 6 атомов углерода (C_1 - C_6), или от 1 до 4 атомов углерода (C_1 - C_4). Примеры таких алкокси групп включают, но не ограничиваются этим, C_1 - метокси, C_2 - этокси, C_3 - н-пропокси и C_4 - н-бутокси.
- разветвленные группы, содержащие от 3 до 6 атомов углерода (C_3 - C_6) или от 3 до

4 атомов углерода (C_3 - C_4). Примеры таких алкокси групп включают, но не ограничиваются этим, C_3 - изопропокси, и C_4 - втор-бутокси и трет-бутокси,

каждый необязательно замещенный, как указано выше.

Если не указано иное, галоген выбран из Cl, F, Br и I.

Циклоалкил имеет значение, определенное выше. Циклоалкил может быть замещен заместителем, выбранным из указанных выше. Циклоалкильные группы могут содержать от 3 до 7 атомов углерода, или от 3 до 6 атомов углерода, или от 3 до 5 атомов углерода, или от 3 до 4 атомов углерода. Примеры подходящих моноциклических циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Арил имеет значение, определенное выше. Типично, арил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями. Необязательные заместители выбраны из указанных выше. Примеры подходящих арильных групп включают фенил и нафтил (каждый необязательно замещен, как указано выше). Предпочтительно арил выбран из фенила, замещенного фенила (замещенный, как указано выше) и нафтила.

Гетероарил имеет значение, определенное выше. Примеры подходящих гетероарильных групп включают тиенил, фуранил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолил, бензимидазолил, бензотриазолил, хиолинил и изохиолинил (необязательно замещенные, как указано выше). Предпочтительно, гетероарил выбран из пиридила, бензотиазола, индола, N-метилиндола, тиазола, замещенного тиазола, тиофенила, фурила, пиразина, пиразола, замещенного пиразола, хинолона и замещенного хинолона; где заместители являются такими, как указано выше.

Термин "N-связанный", такой как в "N-связанном морфолине", означает, что морфолинильная группа связана с остальной частью молекулы через кольцевой атом азота.

Термин "О-связанный", такой как в "О-связанном углеводородном остатке", означает, что углеводородный остаток связан с остальной частью молекулы через атом кислорода.

В группах, таких как $-COOR^{12}$, "-" означает точку присоединения группы заместителя к остальной части молекулы.

"Фармацевтически приемлемая соль" означает физиологически или токсикологически переносимую соль и включает, когда это является подходящим, фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли и фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли. Например, (i) когда соединение по настоящему изобретению содержит одну или несколько кислотных групп, например, карбокси групп, фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли, которые могут быть образованы, включают соли натрия, калия, кальция, магния и аммония, или соли с органическими аминами, такими как, диэтиламин, N-метил-глюкамин, диэтаноламин, или аминокислотами (например, лизин) и т.п.; (ii) когда соединение по настоящему изобретению содержит основную группу, такую как аминогруппа, фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли, которые могут быть образованы, включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, фосфаты, ацетаты, цитраты, лактаты, тартраты, мезилаты, сукцинаты, оксалаты, фосфаты, эзилаты, тозилаты, бензолсульфонаты, нафталиндисульфонаты, малеаты, адипаты, фумараты, гиппураты, камфораты, ксинафоаты, а-ацетамидобензоаты, дигидроксibenзоаты, гидроксинафтоаты, сукцинаты, аскорбаты, олеаты, бисульфаты и т.п.

Также могут быть образованы гемисоли кислот и оснований, например, гемисульфат

и гемикальция соли.

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

“Пролекарство” относится к соединению, которое преобразуется *in vivo* посредством метаболизма (например, посредством гидролиза, восстановления или окисления) в соединение по настоящему изобретению. Подходящие группы для образования пролекарств описаны в "The Practice of Medicinal Chemistry, 2nd Ed. pp.561-585 (2003) и в F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной форме. Термин «сольват» используется в настоящей заявке для описания молекулярного комплекса, включающего соединение по настоящему изобретению и стехиометрическое количество одной или нескольких фармацевтически приемлемых молекул растворителя, например, этанола. Термин «гидрат» используется, когда растворитель представляет собой воду.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в одной или нескольких геометрических, оптических, энантиомерных, диастереомерных и таутомерных формах, включая, но не ограничиваясь этим, цис- и транс-формы, E- и Z-формы, R-, S- и мезо-формы, кето- и енол-формы. Если не указано иное, ссылка на конкретное соединение включает все такие изомерные формы, включая их рацемические и другие смеси. Где это является подходящим, такие изомеры могут быть выделены из их смесей путем применения или адаптации известных способов (например, хроматографических методов и методов перекристаллизации). Где это является подходящим, такие изомеры можно получить путем применения или адаптации известных способов (например, асимметричного синтеза).

В контексте настоящего изобретения, ссылки, имеющиеся в настоящей заявке, на "лечение" включают ссылки на терапевтическое, паллиативное и профилактическое лечение.

Общие способы

Соединения формулы (I) должны быть оценены на их биофармацевтические свойства, такие как растворимость и стабильность в растворе (при различных значениях pH), проницаемость и т.п., чтобы выбрать наиболее подходящую лекарственную форму и путь введения для лечения предполагаемого показания. Их можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами (или в виде любой комбинации таких средств). Как правило, их можно вводить в виде композиции в ассоциации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Термин «эксципиент» используют в настоящей заявке для описания любого ингредиента, отличного от соединения(соединений) по настоящему изобретению, который может придавать или функциональную (т.е. контролирование скорости высвобождения лекарственного средства) и/или нефункциональную (т.е. технологическая добавка или разбавитель) характеристику композициям. Выбор эксципиента в большой степени зависит от факторов, таких как конкретный способ введения, эффект эксципиента на растворимость и стабильность и природа лекарственной формы.

Соединения по настоящему изобретению, предназначенные для фармацевтического использования, можно вводить в твердой или жидкой форме, такой как таблетка, капсула или раствор. Фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединений по настоящему изобретению, и способы их получения будут легко очевидны

специалистам в данной области. Такие композиции и способы их получения можно найти, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

Для лечения состояний, таких как ретинальная сосудистая проницаемость, связанная с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком, соединения по настоящему изобретению можно вводить в форме, подходящей для инъекции в глазничную область пациента, в частности, в форме, подходящей для интравитреальной инъекции. Предусматривается, что композиции, подходящие для такого применения, должны быть в форме стерильных растворов соединения по настоящему изобретению в подходящем водном носителе. Композиции можно вводить пациенту под контролем лечащего врача.

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить непосредственно в кровотоки, в подкожную ткань, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие пути парентерального введения включают внутривенный, интратеральный, интраперитонеальный, интратекальный, интравентрикулярный, интрауретральный, интраспинальный, интракраниальный, внутримышечный, интрасиновиальный и подкожный. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольчатые (включая микроигольчатые) инжекторы, безыгольчатые инжекторы и оборудование для инфузий.

Парентеральные композиции типично представляют собой водные или масляные растворы. Когда раствор является водным, используют эксципиенты, такие как сахара (включая, но не ограничиваясь этим, глюкозу, маннит, сорбит и т.п.), соли, углеводы и буферные вещества (предпочтительно до pH от 3 до 9), но для некоторых применений более подходяще, когда они могут быть сформулированы в виде стерильного не водного раствора или в виде высушенной формы для использования вместе с подходящим носителем, таким как стерильная апиrogenная вода.

Парентеральные композиции могут включать имплантаты, полученные из разлагаемых полимеров, таких как сложные полиэфиры (т.е. полимолочная кислота, полилактид, полилактид-ко-гликолид, поликапролактон, полигидроксibuтират), полиортоэфиры и полиангидриды. Эти композиции можно вводить через хирургический разрез в подкожную ткань, мышечную ткань или непосредственно в конкретные органы.

Получение парентеральных композиций в стерильных условиях, например, путем лиофилизации, легко можно осуществить с использованием стандартных фармацевтических процедур, хорошо известных специалистам в данной области.

Растворимость соединений формулы (I), используемых для получения парентеральных растворов, можно улучшить с использованием подходящих методов формулирования, таких как включение со-растворителей и/или повышающих растворимость веществ, таких как поверхностно-активные вещества, мицеллярные структуры и циклодекстрины.

В одном варианте осуществления, соединения по настоящему изобретению можно вводить перорально. Пероральное введение может включать глотание так, чтобы соединение попадало в желудочно-кишечный тракт, и/или буккальное, лингвальное или сублингвальное введение, посредством чего соединение попадает в кровоток непосредственно из полости рта.

Композиции, подходящие для перорального введения, включают твердые тампоны, твердые микрочастицы, полутвердые и жидкие формы (включая мультифазные или

диспергированные системы), такие как таблетки; мягкие или твердые капсулы, содержащие мульти- или наночастицы, жидкости, эмульсии или порошки; сосательные таблетки (включая таблетки с жидким наполнителем); жевательные пастилки; гели; быстро диспергируемые лекарственные формы; пленки; овули; спреи; и буккальные/ мукоадгезивные накладки.

Композиции, подходящие для перорального введения, также могут быть предназначены для доставки соединений по настоящему изобретению с немедленным высвобождением или с замедленной скоростью высвобождения, где профиль высвобождения может быть отсроченным, импульсным, контролируемым, замедленным, или отсроченным и замедленным или модифицированным таким образом, чтобы оптимизировать терапевтическую эффективность указанных соединений. Средства для доставки соединений с замедлением высвобождения известны из уровня техники и включают полимеры, замедляющие скорость высвобождения, которые могут быть сформулированы с указанными соединениями для контроля их высвобождения.

Примеры скорость-замедляющих полимеров включают разлагаемые и неразлагаемые полимеры, которые можно использовать для высвобождения указанных соединений путем диффузии или сочетания диффузии и разрушения полимера. Примеры скорость-замедляющих полимеров включают гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, ксантановую камедь, полиметакрилаты, полиэтиленоксид и полиэтиленгликоль.

Жидкие (включая мультифазные или диспергированные системы) композиции включают эмульсии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие композиции могут быть представлены как наполнители в мягких или твердых капсулах (полученных, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы) и типично включают носитель, например, воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло, и один или несколько эмульгаторов и/или суспендирующих веществ. Жидкие композиции также можно получить путем реструктуризации твердого вещества, например, из саше.

Соединения по настоящему изобретению также можно использовать в быстрорастворимых, быстроразлагающихся лекарственных формах, таких как лекарственные формы, описанные в Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981-986.

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

Для введения являющемуся пациентом человеку общая суточная доза соединений по настоящему изобретению типично находится в пределах от 0,01 мг до 1000 мг, или от 0,1 мг до 250 мг, или от 1 мг до 50 мг, конечно, в зависимости от способа введения.

Общую дозу можно вводить в виде разовой или дробных доз, и, в зависимости от решения лечащего врача, она может выходить за типичные рамки, указанные в настоящей заявке. Эти дозы указаны в расчете на среднего человека, имеющего массу тела примерно в пределах от 60 кг до 70 кг. Лечащий врач легко сможет определить дозы для субъектов с массой тела вне указанных пределов, таких как дети и пожилые люди.

Способы синтеза

Соединения по настоящему изобретению можно получить в соответствии с процедурами следующих схем и примеров, с использованием подходящих веществ, и они дополнительно проиллюстрированы конкретными примерами, представленными

ниже. Кроме того, с использованием процедур, описанных в настоящей заявке, средний специалист в данной области легко сможет получить дополнительные соединения, которые охватываются объемом настоящего изобретения, заявленным в настоящей заявке. Соединения, проиллюстрированные в примерах, однако, не следует
5 рассматривать как образующие единственный род, который считается изобретением. Примеры, кроме того, иллюстрируют детали для получения соединений по настоящему изобретению. Специалист в данной области легко может понять, что известные варианты условий и представленных ниже препаративных процедур можно использовать для получения этих соединений.

10 Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в форме их фармацевтически приемлемых солей, таких как соли, описанные в настоящей заявке выше.

Может потребоваться защита реакционно-способных функциональных групп (например, гидроксид, амин, тио или карбоксил) в промежуточных соединениях,
15 используемых для получения соединений по настоящему изобретению, чтобы избежать их нежелательного участия в реакции, приводящей к образованию соединений. Можно использовать традиционные защитные группы, например, группы, описанные в T.W. Greene and P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 4th Edition, 2006. Например, традиционная амин-защитная группа, подходящая для
20 использования в настоящей заявке, представляет собой трет-бутоксикарбонил (Boc), который легко удаляется при обработке кислотой, такой как трифторуксусная кислота или хлористый водород, в органическом растворителе, таком как дихлорметан. Альтернативно, амин-защитная группа может представлять собой
25 бензилоксикарбонильную (Z) группу, которую можно удалить путем гидрирования с использованием палладиевого катализатора в атмосфере водорода, или 9-флуоренилметилоксикарбонильную (Fmoc) группу, которую можно удалить с использованием растворов вторичных органических аминов, таких как диэтиламин или пиперидин, в органических растворителях. Карбоксильные группы типично
30 защищены в виде сложных эфиров, таких как метиловый, этиловый, бензиловый или трет-бутиловый, которые можно удалить путем гидролиза в присутствии оснований, таких как гидроксид лития или натрия. Бензиловые защитные группы также можно удалить путем гидрирования с использованием палладиевого катализатора в атмосфере водорода, тогда как трет-бутильные группы также можно удалить с использованием
35 трифторуксусной кислоты. Альтернативно, трихлорэтилэфирную защитную группу удаляют с использованием цинка в уксусной кислоте. Традиционная гидроксид-защитная группа, подходящая для использования в настоящей заявке, представляет собой метиловый эфир, условия для удаления защиты включают нагревание при температуре кипения с обратным холодильником в 48% водном растворе HBr в течение 1-24 часов, или перемешивание с боран трибромидом в дихлорметане в течение 1-24 часов.
40 Альтернативно, когда гидроксид группа защищена в виде бензинового эфира, условия для удаления защиты включают гидрирование с использованием палладиевого катализатора в атмосфере водорода.

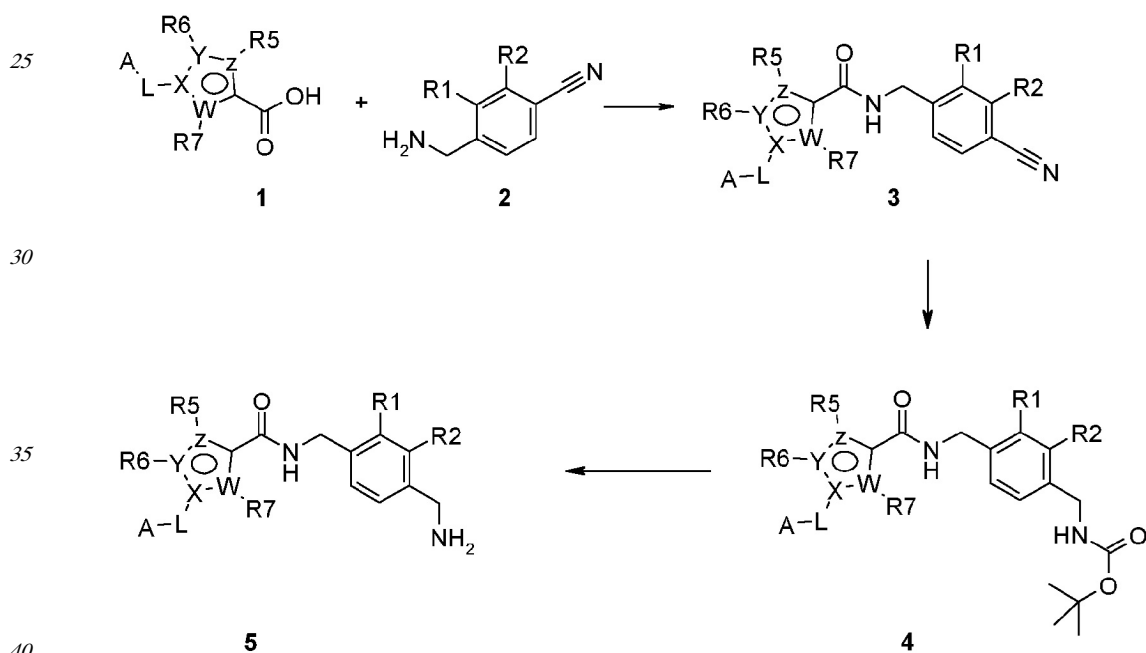
Соединения в соответствии с общей формулой I можно получить с использованием традиционных способов синтеза, например, но не ограничиваясь этим, с использованием
45 пути, схематически представленного на схеме 1. На типичной первой стадии амин 2 подвергают взаимодействию с кислотой 1 с использованием стандартных условий связывания, таких как гидроксидбензотриазол и карбодиимид, такой как водорастворимый карбодиимид, в присутствии органического основания. Другие

стандартные способы связывания включают взаимодействие кислот с аминами в присутствии 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиний гексафторфосфата или бензотриазол-1-илокси-трис-пирролидино-фосфоний гексафторфосфата или бром-трис-пирролидинофосфоний гексафторфосфата в присутствии органических оснований,

таких как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин или N-метилморфолин. Альтернативно, образование амида может происходить через хлорангидрид кислоты в присутствии органического основания. Такие хлорангидриды кислот можно получить способами, хорошо известными из литературы, например, путем взаимодействия кислоты с оксалилхлоридом или тионилхлоридом.

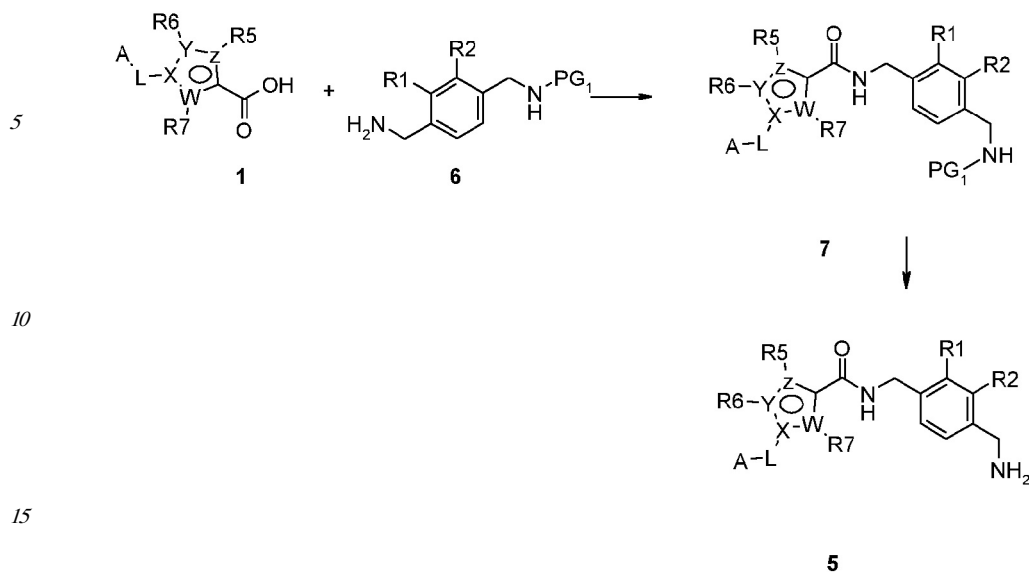
Путь, проиллюстрированный на схеме 1, затем переходит к стадии, включающей восстановление нитрила. Восстановление соединения 3 до соединения 5 можно осуществить в одну стадию путем восстановления с использованием подходящего боргидрида в присутствии подходящего переходного металла, такого как хлорид кобальта или никеля, в подходящем растворителе, таком как метанол, при комнатной температуре, альтернативно это можно осуществить в одну стадию путем прямого восстановления нитрила при помощи гидрирования в подходящем растворителе, таком как метанол, в присутствии подходящего катализатора, такого как палладия на угле, в присутствии кислоты, такой как хлористоводородная кислота, с получением амина 5. В проиллюстрированной схеме, трет-бутоксикарбонил(Вос)-защищенный амин 4 можно выделить (с использованием, например, способа, описанного в S. Caddick et al., Tetrahedron Lett., 2000, 41, 3513) и затем удалить защиту стандартным способом, описанным выше, с получением амина 5.

Схема 1



Альтернативно, соединения в соответствии с общей формулой I можно получить с использованием пути, проиллюстрированного на схеме 2. Кислоту 1 можно подвергнуть взаимодействию с амином 6 с использованием подходящих способов связывания, описанных выше, с получением соединения 7, в котором вторая аминогруппа является амино-защищенной при помощи стандартной защитной группы, такой как трет-бутилоксикарбонил (Вос), бензилоксикарбонил (Z) или 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc). На типичной второй стадии защитную группу удаляют с получением соединения 5, используя стандартные способы, описанные выше.

Схема 2



Альтернативно, соединения в соответствии с общей формулой I можно получить с использованием пути, схематически представленного на схеме 3. Кислоту 8 можно подвергнуть взаимодействию с амином 6 с использованием подходящих способов связывания, описанных выше, с получением соединения 9, в котором вторая

20

аминогруппа является амино-защищенной при помощи стандартной защитной группы, такой как трет-бутилоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Z) или 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc). На типичной второй стадии азот

25

гетероциклического кольца подвергают алкилированию соединением 10 с получением соединения 11. Алкилирование можно осуществить в присутствии основания, такого как карбонат калия, карбонат цезия, карбонат натрия или гидрид натрия, в этом случае удаляемая группа представляет собой галогенид или сульфонат. Альтернативно,

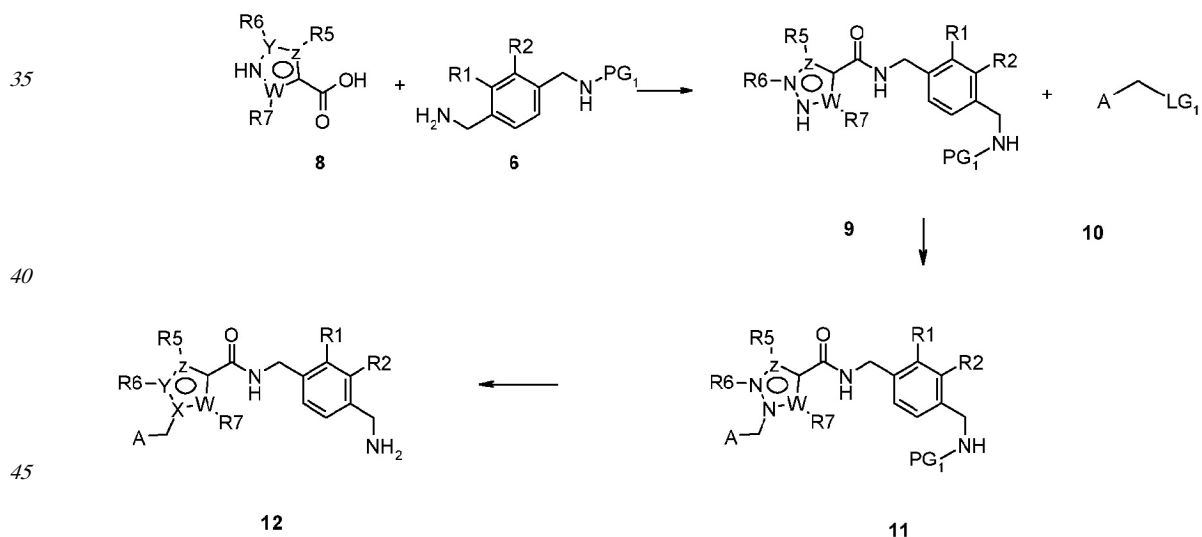
30

алкилирование можно осуществить с использованием спирта в условиях реакции Мицунобу в присутствии трифенилфосфина. На третьей стадии защитную группу удаляют с получением соединения 12, используя стандартные способы, описанные

35

выше.

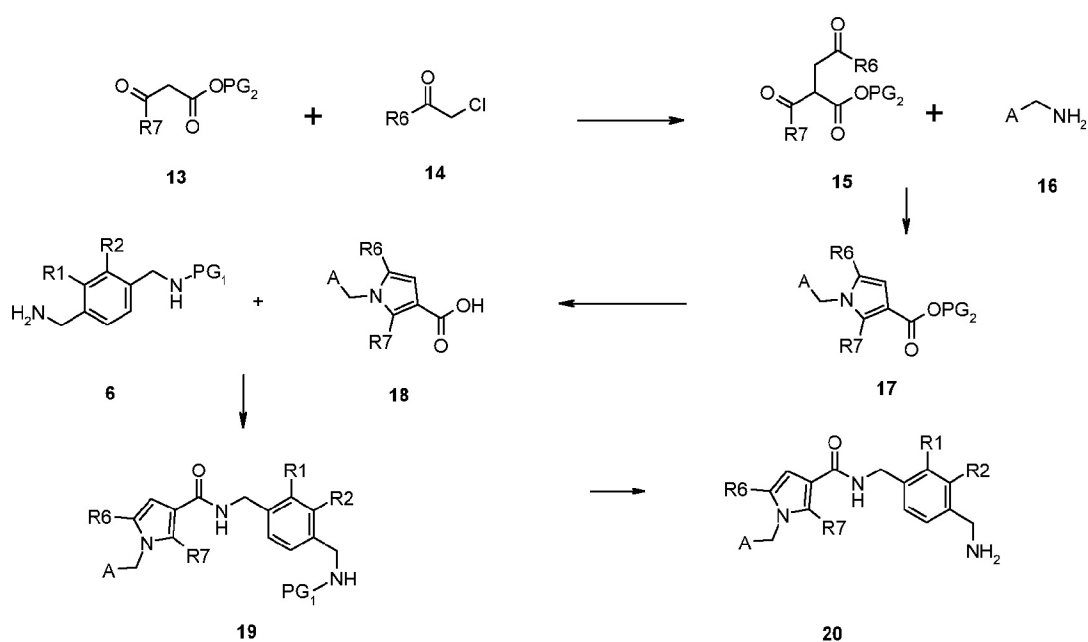
Схема 3



Альтернативно, соединения в соответствии с общей формулой I можно получить с использованием пути, схематически представленного на схеме 4. Пиррол 17 можно

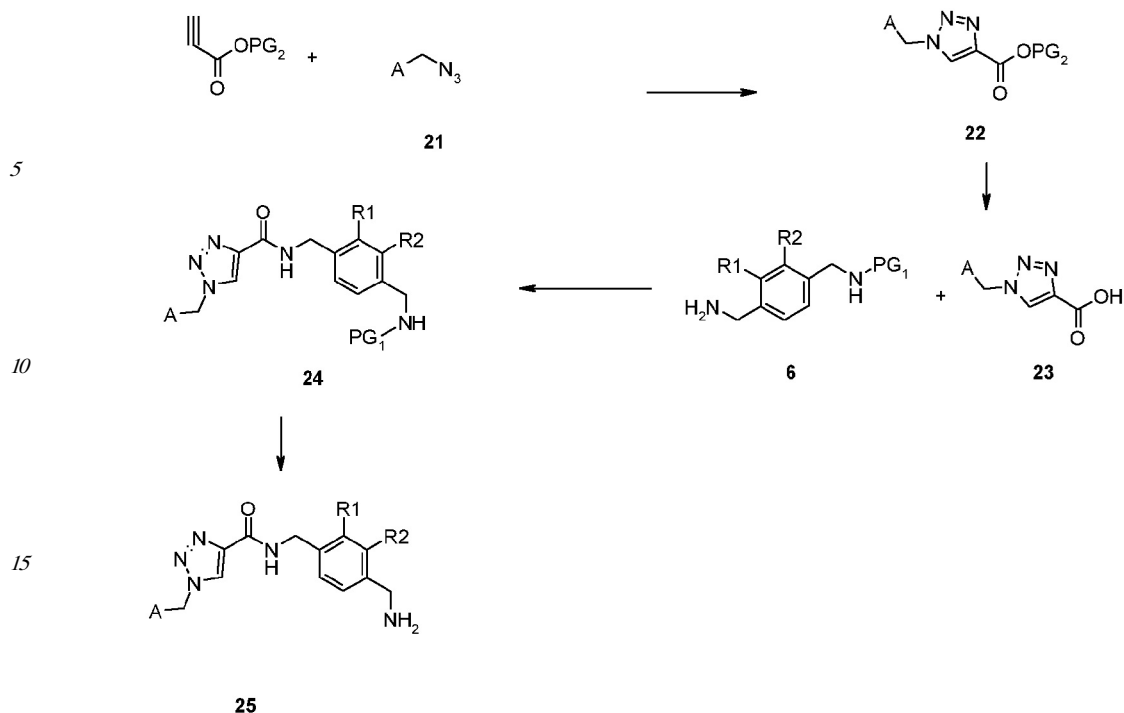
получить в две стадии, первая из которых включает взаимодействие натриевой соли алкилкетона 13 с хлоркетона 14 в присутствии основания, такого как карбонат калия, с получением соединения 15, которое на типичной второй стадии подвергают взаимодействию с амином 16 в присутствии кислоты, такой как, но не ограничиваясь этим, производные сульфоновых кислот, например, *p*-толуолсульфоновая кислота, с получением соединения 17, которое на типичной третьей стадии затем гидролизуют до соответствующей кислоты 18 с использованием стандартных способов, описанных выше. На типичной четвертой стадии кислоту 18 можно подвергнуть взаимодействию с амином 6 с использованием подходящих способов связывания, описанных выше, с получением соединения 19, в котором вторая аминогруппа является амино-защищенной при помощи стандартной защитной группы, такой как трет-бутилоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Z) или 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc). На типичной конечной стадии защитную группу удаляют с получением соединения 20, используя стандартные способы, описанные выше.

Схема 4



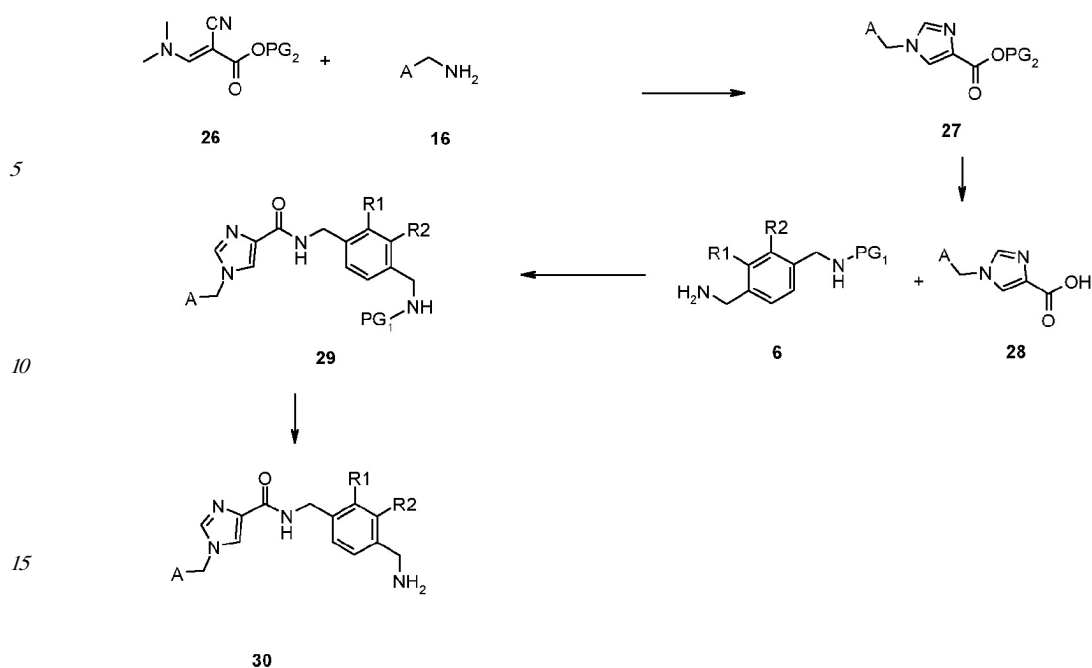
Альтернативно, соединения в соответствии с общей формулой I можно получить с использованием пути, схематически представленного на схеме 5. Триазол 22 можно получить путем взаимодействия алкилпропиолата с азидом 21 в условиях реакции Huisgen циклоприсоединения азидалкина с использованием катализатора, такого как соли меди с производными аскорбиновой кислоты. На типичной второй стадии сложный эфир гидролизуют с получением соответствующей кислоты 23 с использованием стандартных способов, описанных выше. На типичной третьей стадии кислоту 23 можно подвергнуть взаимодействию с амином 6 с использованием подходящих способов связывания, описанных выше, с получением соединения 24, в котором вторая аминогруппа является амино-защищенной при помощи стандартной защитной группы, такой как трет-бутилоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Z) или 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc). На типичной конечной стадии защитную группу удаляют с получением соединения 25, используя стандартные способы, описанные выше.

Схема 5



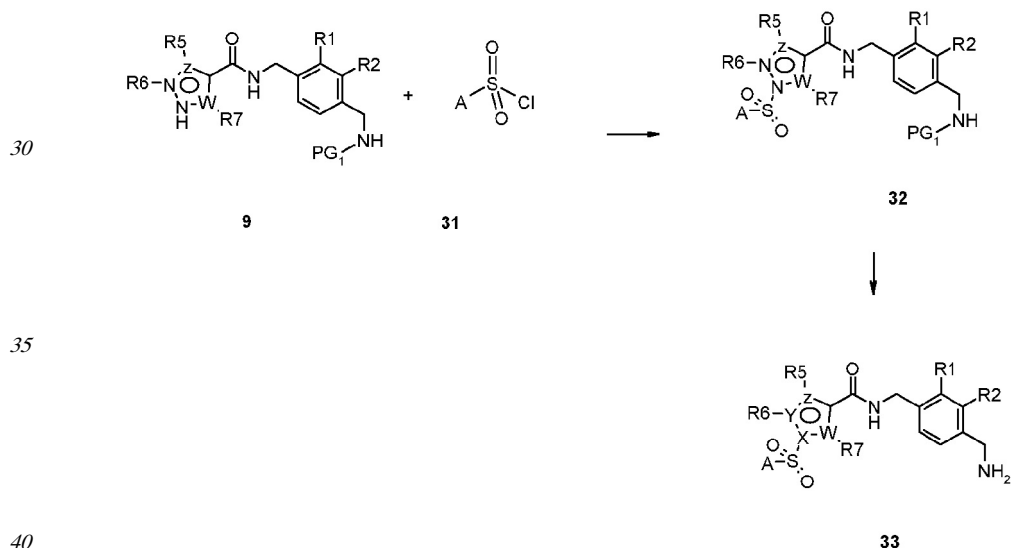
Альтернативно, соединения в соответствии с общей формулой I можно получить с использованием пути, схематически представленного на схеме 6. Имидазол 26 можно получить путем взаимодействия акрилатного производного 26 с амином 16 в присутствии органических оснований, таких как N,N-диизопропилэтиламин или триэтиламин. На типичной второй стадии сложный эфир гидролизуют с получением соответствующей кислоты 28 с использованием стандартных способов, описанных выше. На типичной третьей стадии кислоту 28 можно подвергнуть взаимодействию с амином 6 с использованием подходящих способов связывания, описанных выше, с получением соединения 29, в котором вторая аминогруппа является амино-защищенной при помощи стандартной защитной группы, такой как трет-бутилоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Z) или 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc). На типичной конечной стадии защитную группу удаляют с получением соединения 30, используя стандартные способы, описанные выше.

Схема 6



Альтернативно, соединения в соответствии с общей формулой I можно получить с использованием пути, схематически представленного на схеме 7. На типичной первой стадии азот гетероциклического кольца подвергают дериватизации путем взаимодействия соединения 9 с сульфонилхлоридом 31 в присутствии органических оснований, таких как N,N-диизопропилэтиламин или триэтиламин, с получением соединения 32. На типичной конечной стадии защитную группу удаляют с получением соединения 33, используя стандартные способы, описанные выше.

Схема 7



ПРИМЕРЫ

Изобретение проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами, в которых используют следующие аббревиатуры и определения:

DMF	N,N-Диметилформамид
EtOAc	Этилацетат
ч	Часы
HOBT	Гидроксibenзотриазол
ЖХМС	Жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

Me	Метил
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
мин	Минуты
MS	Масс-спектр
ЯМР	Спектр ядерного магнитного резонанса - ЯМР спектры записывали при частоте 400МГц, если не указано иное
Пет. эфир	Фракция петролейного эфира, кипящая при 60-80°C
ТГФ	Тетрагидрофуран
TFA	Трифторуксусная кислота

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

¹H ЯМР спектры записывали на Bruker Avance III (400 МГц) спектрометре с использованием дейтерированного растворителя и при комнатной температуре.

Молекулярные ионы получали с использованием ЖХМС метода, который осуществляли с использованием Chromolith Speedrod RP-18е колонки, 50×4,6 мм, с линейным градиентом 10% до 90% 0,1% HCO₂H/MeCN в 0,1% HCO₂H/H₂O в течение 11 минут, скорость потока 1,5 мл/мин. Данные собирали с использованием Thermofinnigan Surveyor MSQ масс-спектрометра с ионизацией электроспреем в сочетании с Thermofinnigan Surveyor LC системой.

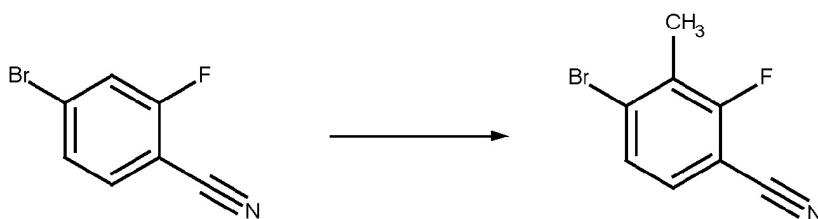
Химические названия получали с использованием Autonom программы, обеспечиваемой как часть ISIS Draw пакета программ от MDL Information Systems.

При очистке продуктов флэш-хроматографией, «силикагель» относится к силикагелю для хроматографии, 0,035-0,070 мм (220-440 меш) (например, Merck силикагель 60), и используемое давление азота составляло до 10 ф/дюйм² (0,7 кг/см²) для ускорения элюирования из колонки. Очистку методом обращено-фазовой препаративной ВЭЖХ осуществляли с использованием Waters 2525 бинарной градиентной системы накачки при скорости потока типично 20 мл/мин с использованием детектора Waters 2996 на фотодиодной матрице.

Все растворители и коммерческие реагенты использовали в том виде, как они были получены.

СОЕДИНЕНИЕ А

4-Бром-2-фтор-3-метил-бензонитрил

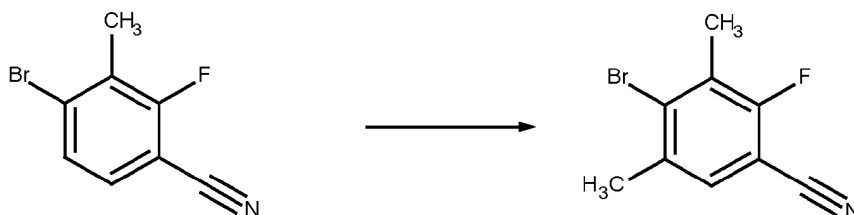


К раствору диизопропиламина (4,2 мл, 30 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) добавляли раствор nBuLi в ТГФ (2,5М, 11 мл, 27,5 ммоль) по каплям при -78°C. Когда добавление было завершено, реакционной смеси давали нагреться до 0°C и перемешивали на бане лед-соль в течение 40 минут. Полученный раствор добавляли по каплям к раствору 4-бром-2-фторбензонитрила (5 г, 25 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) при -78°C и смесь перемешивали в течение 2,5 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до -78°C и добавляли метилиодид одной порцией и смеси медленно давали нагреться до комнатной температуры. Реакцию гасили водным раствором NH₄Cl и экстрагировали при помощи EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали водой (40 мл) и насыщенным соевым раствором (40 мл). Органические слои сушили над MgSO₄,

фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 9:1 петролейный эфир:этилацетат, с получением 4-бром-2-фтор-3-метил-бензонитрила в виде не совсем белого твердого вещества (2,40 г, 45% выход).

СОЕДИНЕНИЕ В

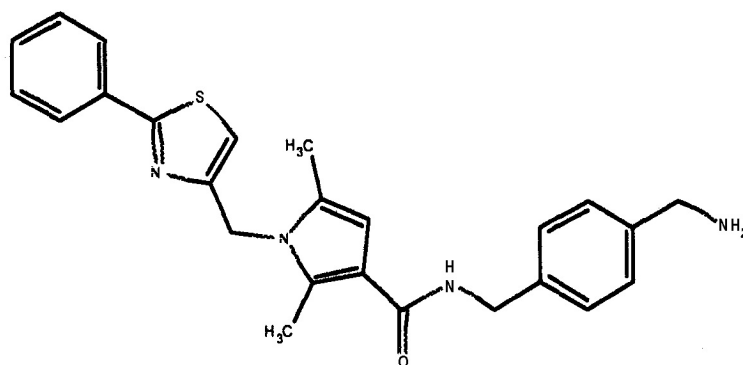
4-Бром-2-фтор-3,5-диметил-бензонитрил



Следуя процедуре, аналогичной той, которая описана для получения соединения А, 4-бром-2-фтор-3-метил-бензонитрил преобразовывали в 4-бром-2-фтор-3,5-диметил-бензонитрил, который выделяли в виде светло-зеленого масла.

Пример 1

2,5-Диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты 4-аминометил-бензиламид



А. Этиловый эфир 2-ацетил-4-оксо-пентановой кислоты

Этилацетоацетатную натриевую соль (17,10 г, 112 ммоль) суспендировали в ацетоне (500 мл). Добавляли карбонат калия (15,54 г, 112 ммоль) и иодид калия (3,73 г, 22,48 ммоль) и полученный раствор нагревали при температуре кипения с обратным холодильником. Добавляли по каплям хлорацетон (11,41 г, 124 ммоль) в течение 5 минут. Когда добавление было завершено, смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником еще в течение 2 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и твердое вещество отфильтровывали и промывали ацетоном. Полученный фильтрат упаривали и очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент 75% петролейного эфира (60-80°C), 25% EtOAc, фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением желтого масла, идентифицированного как этиловый эфир 2-ацетил-4-оксо-пентановой кислоты (10,1 г, 54,2 ммоль, 48%).

В. Этиловый эфир 1-[2-фенил)тиазол-4-илметил]-2,5-диметил-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты

Этиловый эфир 2-ацетил-4-оксо-пентановой кислоты (1,8 г, 9,66 ммоль) растворяли в толуоле (35 мл), добавляли 2-фенил-тиазолил-4-метиламин (2,02 г, 10,62 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (183 мг, 0,966 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 часов, затем смесь разбавляли этилацетатом и промывали NaHCO_3 (1×30 мл), водой (1×30 мл), насыщенным соевым раствором (1×30 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент 85% петролейного эфира (60-80°C), 15%

EtOAc, фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением бесцветного масла, идентифицированного как этиловый эфир 1-[2-фенил)тиазол-4-илметил]-2,5-диметил-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (1,26 г, 3,69 ммоль, 38%).

$[M+H]^+ = 341,27$.

5 С. 2,5-Диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновая кислота
Этиловый эфир 1-[2-фенил)тиазол-4-илметил]-2,5-диметил-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (1,07 г, 3,14 ммоль) растворяли в этаноле (50 мл). Добавляли гидроксид натрия (629 мг, 15,72 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 дней, затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой и подкисляли до pH 1 1М раствором HCl и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (1×30 мл), насыщенным соевым раствором (1×30 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме с получением не совсем белого твердого вещества, идентифицированного как 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновая кислота (980 мг, 3,14 ммоль, 100%).

15 $[M+H]^+ = 313,23$.

Д. трет-Бутиловый эфир [4-({[2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбонил]амино}метил)бензил]карбаминовой кислоты

2,5-Диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновую кислоту (1,60 г, 5,12 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (100 мл) и DMF (5 мл). Этот раствор охлаждали до 0°C. Добавляли 1-(N-Вос-аминометил)-4-(аминометил)бензол (1,21 г, 5,12 ммоль), с последующим добавлением НОВт (830 мг, 6,14 ммоль) и триэтиламина (2,59 г, 25,6 ммоль). Затем добавляли водорастворимый карбодиимид (1,37 г, 4,33 ммоль). После выдерживания в течение 18 часов при температуре от 0°C до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли хлороформом (200 мл) и промывали NaHCO₃ (1×50 мл), водой (1×50 мл), насыщенным соевым раствором (1×50 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент 50% петролейного эфира (60-80°C), 50% EtOAc, фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества, идентифицированного как трет-бутиловый эфир [4-({[2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбонил]амино}метил)бензил]карбаминовой кислоты (2,30 г, 4,33 ммоль, 85%).

$[M+H]^+ = 531,29$.

Е. 4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты

35 трет-Бутиловый эфир [4-({[2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбонил]амино}метил)бензил]карбаминовой кислоты (2,30 г, 4,33 ммоль) растворяли в метаноле (40 мл) и добавляли раствор 4М HCl в диоксане (10 мл). После выдерживания в течение трех часов при комнатной температуре растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Свободное основание выделяли с использованием смеси дихлорметана, MeOH и NH₃, затем упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент дихлорметан:MeOH:NH₃ (100:10:1). Остаток растирали в порошок со смесью EtOAc/петролейный эфир 60-80°C с получением не совсем белого твердого вещества, идентифицированного как 4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (1,2 г, 2,79 ммоль, 64%).

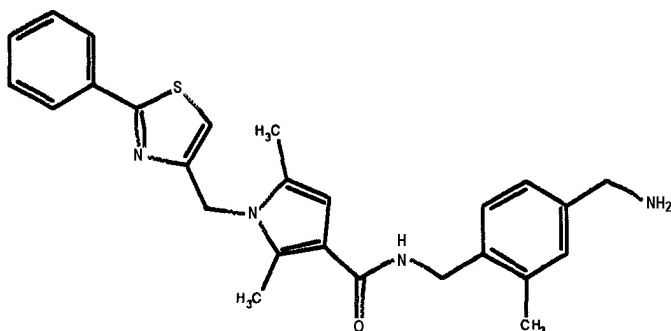
$[M+H]^+ = 431,20$.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО), δ: 2,26 (3H, c), 2,56 (3H, c), 3,33 (2H, ушир.с), 3,68 (2H, c), 4,33

(2H, д, J=6,1 Гц), 5,17 (2H, с), 6,29 (1H, с), 7,19-7,26 (5H, м), 7,48 (3H, м), 7,90-7,92 (2H, м), 8,05 (1H, т, J=6,1 Гц).

Пример 2

4-Аминометил-2-метил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты



А. Бензиловый эфир (4-циано-2-метил-бензил)карбаминовой кислоты

4-Аминометил-3-метилбензонитрил (1,0 г, 5,48 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,56 г, 12,05 ммоль), с последующим добавлением бензилхлорформиата 1,12 г, 6,57 ммоль). После выдерживания в течение 3 дней при температуре от 0°C до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли хлороформом, этот раствор промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (1×30 мл), водой (1×30 мл), насыщенным соевым раствором (1×30 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме с получением коричневого масла, идентифицированного как бензиловый эфир (4-циано-2-метил-бензил)карбаминовой кислоты (1,50 г, 5,35 ммоль, 98%).

$$[M+H]^+ = 281,25.$$

В. Бензиловый эфир [4-(трет-бутоксикарбониламинометил)-2-метил-бензил]карбаминовой кислоты

Бензиловый эфир (4-циано-2-метил-бензил)карбаминовой кислоты (1,5 г, 5,35 ммоль) растворяли в метаноле (75 мл). Этот раствор охлаждали до 0°C. Добавляли хлорид никеля (II) гексагидрат (127 мг, 0,54 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (2,34 г, 10,70 ммоль), с последующим добавлением боргидрида натрия (1,42 г, 37,56 ммоль) по порциям. Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 3 дней. MeOH удаляли путем выпаривания. Остаток растворяли в CHCl₃ (70 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (1×30 мл), водой (1×30 мл), насыщенным соевым раствором (1×30 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме с получением желтого масла. Очищали флэш-хроматографией, (силикагель), элюент 40% петролейного эфира (60-80°C), 60% EtOAc, с получением белого твердого вещества, идентифицированного как бензиловый эфир [4-(трет-бутоксикарбониламинометил)-2-метил-бензил]карбаминовой кислоты (1,11 г, 2,38 ммоль, 54%).

$$[M+H]^+ = 285,32.$$

С. трет-Бутиловый эфир (4-аминометил-3-метил-бензил)карбаминовой кислоты

Бензиловый эфир [4-(трет-бутоксикарбониламино-метил)-2-метил-бензил]карбаминовой кислоты (130 мг, 0,34 ммоль) растворяли в метаноле (40 мл). Этот раствор гидрировали над 10% Pd/C (40 мг) при атмосферном давлении и комнатной температуре в течение одного часа, затем катализатор отфильтровывали и промывали метанолом (30 мл), объединенные фильтраты упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества, идентифицированного как трет-бутиловый эфир (4-аминометил-3-метил-

бензил)карбаминовой кислоты (80 мг, 0,32 ммоль, 95%).

Д. трет-Бутиловый эфир [4-([2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбонил]амино)метил]-3-метил-бензил]карбаминовой кислоты

2,5-Диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,32 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл). Этот раствор охлаждали до 0°C. Добавляли трет-бутиловый эфир (4-аминометил-3-метил-бензил)карбаминовой кислоты (80 мг, 0,32 ммоль), с последующим добавлением НОВт (52 мг, 0,38 ммоль) и триэтиламина (162 мг, 1,60 ммоль). Затем добавляли водорастворимый карбодиимид (86 мг, 0,45 ммоль). После выдерживания в течение 18 часов при температуре от 0°C до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли хлороформом (200 мл) и промывали NaHCO_3 (1×50 мл), водой (1×50 мл), насыщенным соевым раствором (1×50 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент 50% петролейного эфира (60-80°C), 50% EtOAc, фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества, идентифицированного как трет-бутиловый эфир [4-([2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбонил]амино)метил]-3-метил-бензил]карбаминовой кислоты (105 мг, 0,19 ммоль, 60%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 567,14$.

Е. 4-Аминометил-2-метил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты

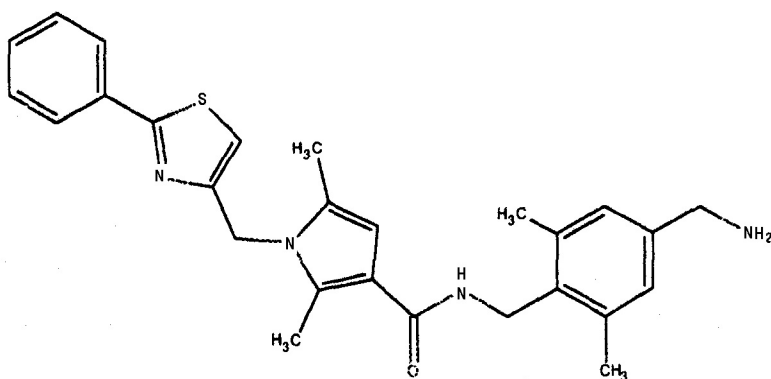
трет-Бутиловый эфир [4-([2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбонил]амино)метил]-3-метил-бензил]карбаминовой кислоты (105 мг, 0,93 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и к этому раствору добавляли 4М HCl в диоксане (5 мл). После выдерживания в течение трех часов при комнатной температуре растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Свободное основание выделяли с использованием смеси дихлорметана, MeOH и NH_3 , затем упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент дихлорметан: MeOH: NH_3 (100:10:1). Остаток подвергали сушке вымораживанием из ацетонитрила и воды с получением не совсем белого твердого вещества, идентифицированного как 4-аминометил-2-метил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (58 мг, 0,13 ммоль, 68%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 445,17$.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО), δ : 2,26 (3H, c), 2,27 (3H, c), 2,55 (3H, c), 3,32 (2H, ушир.с), 3,65 (2H, c), 4,30 (2H, c), 5,16 (2H, c), 6,31 (1H, c), 7,08-7,13 (3H, м), 7,27 (1H, c), 7,48-7,54 (3H, м), 7,87-7,92 (3H, м).

Пример 3

4-Аминометил-2,6-диметил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты



А. трет-Бутиловый эфир (4-бром-2,6-диметил-бензил)карбаминовой кислоты
 4-Бром-2,6-диметилбензонитрил (2,5 г, 11,9 ммоль) растворяли в метаноле (150 мл).
 Этот раствор охлаждали до 0°C. Добавляли хлорид никеля (II) гексагидрат (238 мг,
 1,19 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (5,19 г, 23,80 ммоль), с последующим
 15 добавлением боргидрида натрия (3,15 г, 83,30 ммоль) по порциям. Реакционную смесь
 перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 3 дней.
 МеОН удаляли путем выпаривания. Остаток растворяли в CHCl_3 (70 мл), промывали
 насыщенным раствором NaHCO_3 (1×30 мл), водой (1×30 мл), насыщенным соевым
 20 раствором (1×30 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме с получением бесцветного
 масла, идентифицированного как трет-бутиловый эфир (4-бром-2,6-диметил-бензил)
 карбаминовой кислоты (3,0 г, 9,55 ммоль, 80%).

В. трет-Бутиловый эфир (4-циано-2,6-диметил-бензил)карбаминовой кислоты
 К дегазированному раствору трет-бутилового эфира (4-бром-2,6-диметил-бензил)
 25 карбаминовой кислоты (3,0 г, 9,55 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (30 мл) добавляли
 цинковый порошок (75 мг, 1,15 ммоль), ацетат цинка (210 мг, 1,15 ммоль), 1,1'-бис
 (дифенилфосфино)ферроцин (635 мг, 1,15 ммоль), цианид цинка (560 мг, 4,77 ммоль) и
 трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (524 мг, 0,57 ммоль). Реакционную смесь
 нагревали при 120°C в течение 4 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до
 30 комнатной температуры и добавляли дополнительное количество 1,1'-бис
 (дифенилфосфино)ферроцина (423 мг, 0,77 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)
 дипалладия(0) (350 мг, 0,38 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120°C еще в
 течение 28 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры
 фильтровали через целит и промывали этилацетатом (250 мл). Фильтрат промывали
 35 насыщенным раствором NaHCO_3 (1×30 мл), водой (1×30 мл), насыщенным соевым
 раствором (1×30 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-
 хроматографией, (силикагель), элюент 80% петролейного эфира (60-80°C), 20% EtOAc ,
 с получением не совсем белого твердого вещества, идентифицированного как трет-
 40 бутиловый эфир (4-циано-2,6-диметил-бензил)карбаминовой кислоты (630 мг, 2,42
 ммоль, 25%).

$$[\text{M}+\text{H}]^+ = 261,06.$$

С. 4-Аминометил-3,5-диметил-бензонитрил гидрохлорид
 трет-Бутиловый эфир (4-циано-2,6-диметил-бензил)карбаминовой кислоты (630 мг,
 2,42 ммоль) растворяли в растворе 4М HCl в диоксане (10 мл). После выдерживания в
 45 течение одного часа при комнатной температуре растворитель удаляли в вакууме с
 получением бледно-коричневого твердого вещества, идентифицированного как 4-
 аминометил-3,5-диметил-бензонитрил гидрохлорид (470 мг, 2,39 ммоль, 99%).

Д. Бензиловый эфир (4-циано-2,6-диметил-бензил)карбаминовой кислоты

4-Аминометил-3,5-диметил-бензонитрил гидрохлорид (470 мг, 2,39 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (679 мг, 5,26 ммоль), с последующим добавлением бензилхлорформиата (489 мг, 2,87 ммоль). После выдерживания в течение одного часа при температуре от 0°C до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли хлороформом, этот раствор промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (1×30 мл), водой (1×30 мл), насыщенным соевым раствором (1×30 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме с получением коричневого масла, идентифицированного как бензиловый эфир (4-циано-2,6-диметил-бензил)карбаминовой кислоты (700 мг, 2,38 ммоль, 99%).

$$[M+H]^+ = 295,04.$$

Е. Бензиловый эфир [4-(трет-бутоксикарбониламино-метил)-2,6-диметил-бензил]карбаминовой кислоты

Бензиловый эфир (4-циано-2,6-диметил-бензил)карбаминовой кислоты (700 мг, 2,38 ммоль) растворяли в метаноле (75 мл). Этот раствор охлаждали до 0°C. Добавляли хлорид никеля (II) гексагидрат (57 мг, 0,24 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,04 г, 4,76 ммоль), с последующим добавлением боргидрида натрия (630 мг, 16,65 ммоль) по порциям. Реакционную смесь перемешивали при 0°C до комнатной температуры в течение 3 дней. MeOH удаляли путем выпаривания. Остаток растворяли в CHCl₃ (70 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (1×30 мл), водой (1×30 мл), насыщенным соевым раствором (1×30 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией, (силикагель), элюент 65% петролейного эфира (60-80°C), 35% EtOAc, с получением не совсем белого твердого вещества, идентифицированного как бензиловый эфир [4-(трет-бутоксикарбониламино-метил)-2,6-диметил-бензил]карбаминовой кислоты (600 мг, 1,51 ммоль, 63%).

$$[M+H]^+ = 421,05 (M+Na).$$

Е. трет-Бутиловый эфир (4-аминометил-3,5-диметил-бензил)карбаминовой кислоты

Бензиловый эфир [4-(трет-бутоксикарбониламино-метил)-2,6-диметил-бензил]карбаминовой кислоты (600 мг, 1,51 ммоль) растворяли в метаноле (60 мл). Этот раствор гидрировали над 10% Pd/C (100 мг) при атмосферном давлении и комнатной температуре в течение одного часа, затем катализатор отфильтровывали и промывали метанолом (30 мл), объединенные фильтраты упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества, идентифицированного как трет-бутиловый эфир (4-аминометил-3,5-диметил-бензил)карбаминовой кислоты (350 мг, 1,32 ммоль, 88%).

$$[M+H]^+ = 287,07 (M+Na).$$

Г. трет-Бутиловый эфир [4-({[2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбонил]амино}метил)-3,5-диметил-бензил]карбаминовой кислоты

2,5-Диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновую кислоту (118 мг, 0,38 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл). Этот раствор охлаждали до 0°C. Добавляли трет-бутиловый эфир (4-(4-аминометил-3,5-диметил-бензил)карбаминовой кислоты (100 мг, 0,38 ммоль), с последующим добавлением HOBt (61 мг, 0,45 ммоль) и триэтиламина (191 мг, 1,89 ммоль). Затем добавляли водорастворимый карбодиимид (102 мг, 0,53 ммоль). После выдерживания в течение 18 часов при температуре от 0°C до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли хлороформом (200 мл) и промывали NaHCO₃ (1×50 мл), водой (1×50 мл), насыщенным соевым раствором (1×50

мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент 50% петролейного эфира (60-80°C), 50% EtOAc, фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества, идентифицированного как трет-бутиловый эфир [4-({[2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбонил]амино}метил)-3,5-диметил-бензил]карбаминовой кислоты (110 мг, 0,20 ммоль, 52%).

$$[\text{M}+\text{H}]^+ = 567,14.$$

Н. 4-Аминометил-2,6-диметил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты

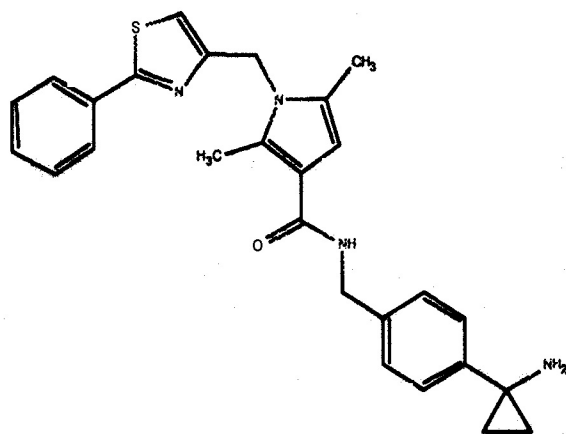
трет-Бутиловый эфир [4-({[2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбонил]амино}метил)-3,5-диметил-бензил]карбаминовой кислоты (110 мг, 0,20 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и к этому раствору добавляли 4М HCl в диоксане (5 мл). После выдерживания в течение трех часов при комнатной температуре растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Свободное основание выделяли с использованием смеси дихлорметана, MeOH и NH_3 , затем упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент дихлорметан: MeOH: NH_3 (100:10:1). Остаток подвергали сушке вымораживанием из ацетонитрила и воды с получением не совсем белого твердого вещества, идентифицированного как 4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (77 мг, 0,17 ммоль, 85%).

$$[\text{M}+\text{H}]^+ = 459,09.$$

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО), δ : 2,22 (3H, с), 2,34 (6H, с), 2,54 (3H, с), 3,74 (2H, с), 4,34 (2H, д, $J=5,0$ Гц), 5,15 (2H, с), 5,44 (2H, ушир.с), 6,24 (1H, с), 7,00 (2H, с), 7,25 (1H, с), 7,45 (1H, т, $J=5,1$ Гц), 7,49-7,51 (3H, м), 7,88-7,91 (2H, м).

Пример 4

4-(1-амино-циклопропил)бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты



А. 4-(1-Амино-циклопропил)бензонитрил

В высушенном в печи стеклянном сосуде в атмосфере азота раствор 1,4-дицианобензол (2,50 г, 20 ммоль) в безводном дихлорметане (80 мл) охлаждали до -70°C. Добавляли изопропоксид титана (6,1 г, 21,46 ммоль), с последующим добавлением по каплям 3М раствора этилмагнийбромида в диэтиловом эфире (14,37 мл, 43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 10 минут и затем давали нагреться до комнатной температуры). Через 1 час добавляли этерат трифторида бора (5,54 г,

39,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакцию гасили при помощи NH_4Cl и затем pH доводили до 9-10 при помощи 1М раствора NaOH . Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (5×20 мл) затем этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент дихлорметан/MeOH/ NH_4OH (99:1:1, 98:2:1, 97:3:1, 95:5:1) с получением желтого масла, идентифицированного как 4-(1-амино-циклопропил) бензонитрил (1,61 г, 10 ммоль, 52%).

^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 1,07-1,10 (2H, м), 1,21-1,24 (2H, м), 1,86 (2H, ушир.с), 7,39 (2H, дт, $J=8,4$ Гц, 1,9 Гц), 7,61 (2H, дт, $J=8,4$ Гц, 1,9 Гц).

В. Бензиловый эфир [1-(4-циано-фенил)циклопропил]карбаминовой кислоты 4-(1-Амино-циклопропил)бензонитрил (1,61 г, 10,18 ммоль) растворяли в дихлорметане (250 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,89 г, 22,39 ммоль), с последующим добавлением бензилхлорформиата (2,08 г, 12,21 ммоль). После выдерживания в течение 18 часов при температуре от 0°C до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли хлороформом, этот раствор промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (1×30 мл), водой (1×30 мл), насыщенным соевым раствором (1×30 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент 90% петролейного эфира (60-80°C), 10% EtOAc, фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением желтого масла, идентифицированного как бензиловый эфир [1-(4-циано-фенил)циклопропил]карбаминовой кислоты (1,33 г, 4,55 ммоль, 45%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 293,04$.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 1,24 (6H, т, $J=7,2$ Гц), 3,02 (4H, кв, $J=7,2$ Гц), 4,70 (2H, с), 7,34-7,37 (5H, м), 7,77 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 8,04 (2H, д, $J=8,6$ Гц).

С. Бензиловый эфир {1-[4-(трет-бутоксикарбониламино-метил)фенил]циклопропил} карбаминовой кислоты

Бензиловый эфир [1-(4-циано-фенил)циклопропил]карбаминовой кислоты (1,33 г, 4,55 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл). Этот раствор охлаждали до 0°C. Добавляли хлорид никеля (II) гексагидрат (108 мг, 0,46 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,99 г, 9,10 ммоль), с последующим добавлением боргидрида натрия (1,21 г, 31,85 ммоль) по порциям. Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 18 часов. MeOH удаляли путем выпаривания. Остаток растворяли в CHCl_3 (70 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (1×30 мл), водой (1×30 мл), насыщенным соевым раствором (1×30 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме с получением желтого масла. Очищали флэш-хроматографией, (силикагель), элюент 30% петролейного эфира (60-80°C), 70% EtOAc, с получением белого твердого вещества, идентифицированного как бензиловый эфир {1-[4-(трет-бутоксикарбониламинометил)фенил]циклопропил} карбаминовой кислоты (1,06 г, 2,67 ммоль, 59%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 419,2$ (M+Na).

Д. Бензиловый эфир [1-(4-аминометил-фенил)циклопропил]карбаминовой кислоты гидрохлорид

Бензиловый эфир {1-[4-(трет-бутоксикарбониламино-метил)фенил]циклопропил} карбаминовой кислоты (90 мг, 0,23 ммоль) растворяли в растворе 4М HCl в диоксане (10 мл). После выдерживания в течение 3 часов при комнатной температуре растворитель

удаляли в вакууме с получением желтого твердого вещества, идентифицированного как бензиловый эфир [1-(4-аминометил-фенил)циклопропил]карбаминовой кислоты гидрохлорид (84 мг, 0,23 ммоль, 100%).

$$[M+H]^+ = 318,97 (M+Na).$$

Е. Бензиловый эфир {1-[4-({[2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбонил]амино}метил)фенил]циклопропил}карбаминовой кислоты

2,5-Диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновую кислоту (78 мг, 0,25 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл). Этот раствор охлаждали до 0°C. Добавляли бензиловый эфир [1-(4-аминометил-фенил)циклопропил]карбаминовой кислоты гидрохлорид (84 мг, 0,23 ммоль), с последующим добавлением НОВт (37 мг, 0,27 ммоль) и триэтиламина (115 мг, 1,14 ммоль). Затем добавляли водорастворимый карбодиимид (61 мг, 0,32 ммоль). После выдерживания в течение 18 часов при температуре от 0°C до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли хлороформом (100 мл) и промывали $NaHCO_3$ (1×20 мл), водой (1×20 мл), насыщенным соевым раствором (1×20 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент 50% петролейного эфира (60-80°C), 50% EtOAc, фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества, идентифицированного как бензиловый эфир {1-[4-({[2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбонил]амино}метил)фенил]циклопропил}карбаминовой кислоты (66 мг, 0,11 ммоль, 49%).

$$[M+H]^+ = 613,02 (M+Na).$$

Ф. 4-(1-амино-циклопропил)бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты

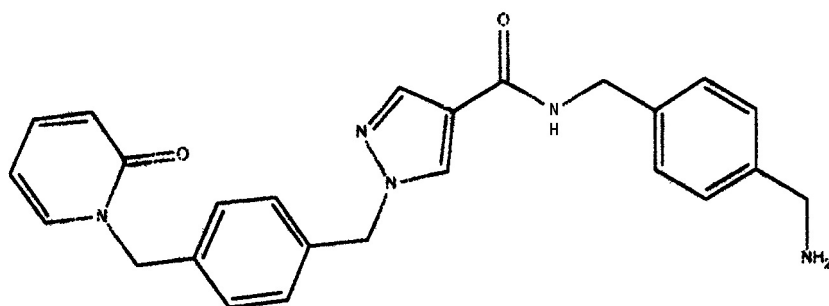
Бензиловый эфир {1-[4-({[2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбонил]амино}метил)фенил]циклопропил}карбаминовой кислоты (70 мг, 0,12 ммоль) растворяли в метаноле (40 мл). Этот раствор гидрировали над 10% Pd/C (10 мг) при атмосферном давлении и комнатной температуре в течение 5 часов, затем катализатор отфильтровывали и промывали метанолом (30 мл), объединенные фильтраты упаривали в вакууме и подвергали сушке вымораживанием из ацетонитрила и воды с получением белого твердого вещества, идентифицированного как 4-(1-амино-циклопропил)бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (21 мг, 0,046 ммоль, 38%).

$$[M+H]^+ = 480,16.$$

1H ЯМР (d_6 -ДМСО), δ : 0,75 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,45-1,57 (2H, м), 2,25 (3H, с), 2,55 (3H, с), 3,63 (1H, т, J=6,7 Гц), 4,32 (2H, д, J=6,1 Гц), 5,16 (2H, с), 6,29 (2H, с), 7,18 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,25 (1H, с), 7,49 (2H, д, J=1,8 Гц), 7,50-7,51 (1H, м), 7,89 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,91 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,03 (1H, т, J=6,1 Гц).

Ссылочный пример 5

4-аминометил-бензиламид 1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты



А. Этиловый эфир 1-(4-хлорметил-бензил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты

Трифенилфосфин на полимерной подложке (3,0 ммоль/г, 3 экв., 1,0 г) помещали для разбухания в смесь ТГФ/дихлорметан (1:1, 100 мл) в атмосфере азота. Добавляли этил 1Н-пиразол-4-карбоксилат (500 мг, 3,57 ммоль) и 4-(хлорметил)бензиловый спирт (671 мг, 4,28 ммоль), с последующим добавлением раствора диизопропилазодикарбоксилата (1,08 г, 5,35 ммоль) в смеси ТГФ/дихлорметан (1:1, 10 мл) в течение 30 минут.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, смесь фильтровали через целит и смолу промывали с использованием 3 циклов дихлорметан/метанол (15 мл). Объединенные фильтраты упаривали в вакууме и растирали в порошок с этанолом с получением белого твердого вещества, идентифицированного как этиловый эфир 1-(4-хлорметил-бензил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (741 мг, 2,66 ммоль, 75%).

$$[M+H]^+ = 279,05.$$

В. Этиловый эфир 1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты

Этиловый эфир 1-(4-хлорметил-бензил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (300 мг, 1,076 ммоль) растворяли в ацетоне (50 мл), добавляли 2-гидроксипиридин (123 мг, 0,001 ммоль) и карбонат калия (446 мг, 0,003 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов, затем растворитель удаляли в вакууме и остаток обрабатывали с поглощением в EtOAc (100 мл), этот раствор промывали водой (1×30 мл), насыщенным солевым раствором (1×30 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент 3% MeOH, 97% CHCl₃, фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением бесцветного масла, идентифицированного как этиловый эфир 1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (310 мг, 0,92, 85%).

$$[M+H]^+ = 337,78, 350,84 (M+Na).$$

С. 1-[4-(2-Оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

Этиловый эфир 1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (310 мг, 0,92 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл) и воде (5 мл) и добавляли гидроксид лития (110 мг, 4,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов, затем растворитель концентрировали в вакууме и остаток обрабатывали с поглощением в EtOAc (50 мл), водный слой отделяли, подкисляли 1М раствором HCl до pH2 и экстрагировали при помощи CHCl₃ (3×50 мл), объединенные экстракты промывали водой (1×30 мл), насыщенным солевым раствором (1×30 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент 3% MeOH, 97% CHCl₃, фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением бесцветного масла, идентифицированного как 1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (140 мг, 0,453 ммоль, 49%).

$$[M+H]^+ = 309,93.$$

D. трет-Бутиловый эфир {4-[(1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиразол-4-карбонил}амино)метил]бензил}карбаминовой кислоты

1-[4-(2-Оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (130 мг, 0,42 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл) и DMF (2,5 мл). Этот раствор охлаждали до 0°C. Добавляли трет-бутил 4-(аминометил)бензилкарбамат (119 мг, 0,50 ммоль), с последующим добавлением НОВт (62 мг, 0,46 ммоль) и триэтиламина (128 мг, 1,27 ммоль). Затем добавляли водорастворимый карбодиимид (97 мг, 0,50 ммоль). После выдерживания в течение 18 часов при температуре от 0°C до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли хлороформом (400 мл) промывали раствором 0,3М KHSO_4 (1×30 мл), NaHCO_3 (1×30 мл), водой (1×30 мл), насыщенным соевым раствором (1×30 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент 6% MeOH, 94% CHCl_3 , фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества, идентифицированного как трет-бутиловый эфир {4-[(1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиразол-4-карбонил}амино)метил]бензил}карбаминовой кислоты (156 мг, 0,296 ммоль, 70%).

$$[M+H]^+ = 550,45.$$

E. 4-Аминометил-бензиламид 1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид

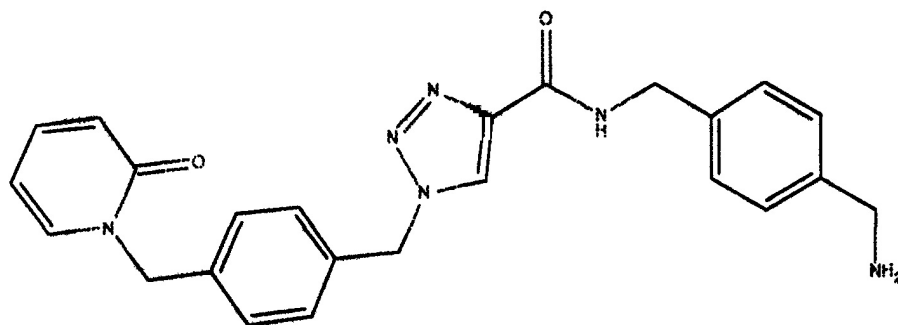
трет-Бутиловый эфир {4-[(1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)-бензил]-1Н-пиразол-4-карбонил}амино)метил]бензил}карбаминовой кислоты (52 мг, 0,10 ммоль) растворяли в растворе 4М HCl в диоксане (25 мл). После выдерживания в течение одного часа при комнатной температуре растворитель удаляли в вакууме. Остаток суспендировали при помощи ацетона и твердое вещество отфильтровывали с получением белого твердого вещества, идентифицированного как 4-аминометил-бензиламид 1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (89 мг, 0,19 ммоль, 47%).

$$[M+H]^+ = 428,32.$$

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО), δ : 3,97 (2H, кв, $J=5,72$ Гц), 4,38 (2H, дкв, $J=6,06$ Гц), 5,08 (2H, с), 5,31 (2H, с), 6,23 (1H, кв, $J=6,34$ Гц), 6,40 (1H, д, $J=5,72$ Гц), 7,22-7,32 (6H, м), 7,41-7,44 (2H, м), 7,77 (1H, д, $J=6,62$ Гц), 7,91 (1H, с), 8,27 (1H, с), 8,39 (3H, с, ушир), 8,71-8,74 (1H, м).

Ссылочный пример 6

4-Аминометил-бензиламид 1-[4-(2-Оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-[1,2,3] триазол-4-карбоновой кислоты



A. 1-(4-Гидроксиметил-бензил)-1Н-пиридин-2-он

4-(Хлорметил)бензиловый спирт (1,0 г, 6,38 ммоль) растворяли в ацетоне (50 мл), добавляли 2-гидроксипиридин (729 мг, 7,66 ммоль) и карбонат калия (2,65 г, 19,20

ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов, затем растворитель удаляли в вакууме и остаток обрабатывали с поглощением в хлороформ (100 мл), этот раствор промывали водой (1×30 мл), насыщенным соевым раствором (1×30 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-

хроматографией (силикагель), элюент 3% MeOH, 97% CHCl₃, фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества, идентифицированного как 1-(4-гидроксиметил-бензил)-1H-пиридин-2-он (1,10 г, 5,11, 80%).

$$[M+H]^+ = 238,09 (M+Na).$$

В. 1-(4-Азидометил-бензил)-1H-пиридин-2-он

1-(4-Гидроксиметил-бензил)-1H-пиридин-2-он (570 мг, 2,65 ммоль) и DBU (806 мг, 5,30 ммоль) растворяли в DMF (20 мл). Добавляли дифенилфосфорилазид (1,09 г, 3,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (100 мл), этот раствор промывали водой (1×30 мл), насыщенным соевым раствором (1×30 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент 3% MeOH, 97% CHCl₃, фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением белого пенистого твердого вещества, идентифицированного как 1-(4-азидометил-бензил)-1H-пиридин-2-он (430 мг, 1,79 ммоль, 68%).

$$[M+H]^+ = 360,90 (M+Na).$$

С. Этиловый эфир 1-[4-(2-Оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты

1-(4-Азидометил-бензил)-1H-пиридин-2-он (340 мг, 1,41 ммоль), этилпропионат (139 мг, 1,41 ммоль), (+)-натрий L-аскорбат (280 мг, 1,41 ммоль) и сульфат меди (II) пентагидрат (71 мг, 0,28 ммоль) растворяли в трет-бутаноле (20 мл) и воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем реакционную смесь разбавляли хлороформом (100 мл), этот раствор промывали водой (1×30 мл), насыщенным соевым раствором (1×30 мл), сушили (Na₂SO₄) и

упаривали в вакууме. Остаток растирали в порошок с этилацетатом и петролевым эфиром 60-80 с получением белого твердого вещества, идентифицированного как этиловый эфир 1-[4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты (110 мг, 0,33 ммоль, 23%).

$$[M+H]^+ = 486,18.$$

D. 1-[4-(2-Оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновая кислота

Этиловый эфир 1-[4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты (110 мг, 0,32 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл) и воде (5 мл), добавляли гидроксид лития (39 мг, 1,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов, затем растворитель концентрировали в вакууме и остаток обрабатывали с поглощением в EtOAc (50 мл), водный слой отделяли, подкисляли 1M раствором HCl до pH 2 и экстрагировали при помощи CHCl₃ (3×50 мл), объединенные экстракты промывали водой (1×30 мл), насыщенным соевым раствором (1×30 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент 3% MeOH, 97% CHCl₃, фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением бесцветного масла, идентифицированного как 1-[4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновая кислота (80 мг, 0,26 ммоль, 79%).

Е. трет-Бутиловый эфир {4-[(1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-[1,2,3] триазол-4-карбонил)амино]метил}бензил}карбаминовой кислоты

1-[4-(2-Оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоновую кислоту (80 мг, 0,26 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл) и DMF (2,5 мл). Этот раствор охлаждали до 0°C. Добавляли трет-бутил 4-(аминометил)бензилкарбамат (73 мг, 0,31 ммоль), с последующим добавлением HOBt (38 мг, 0,28 ммоль) и триэтиламина (78 мг, 0,77 ммоль). Затем добавляли водорастворимый карбодиимид (59 мг, 0,31 ммоль). После выдерживания в течение 18 часов при температуре от 0°C до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли хлороформом (400 мл) промывали раствором 0,3М KHSO_4 (1×30 мл), NaHCO_3 (1×30 мл), водой (1×30 мл), насыщенным солевым раствором (1×30 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме с получением желтого масла. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент 6% MeOH, 94% CHCl_3 , фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества, идентифицированного как трет-бутиловый эфир {4-[(1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонил)амино]метил}бензил}карбаминовой кислоты (85 мг, 0,166 ммоль, 62%).

$$[\text{M}+\text{H}]^+ = 550,45.$$

Г. 4-Аминометил-бензиламид 1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-[1,2,3] триазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид

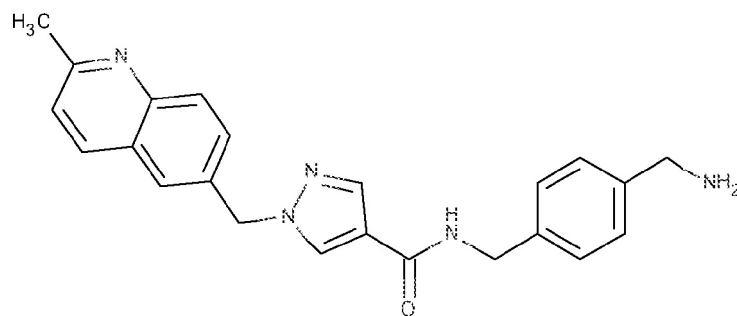
трет-Бутиловый эфир {4-[(1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-[1,2,3] триазол-4-карбонил)амино]метил}бензил}карбаминовой кислоты (85 мг, 0,16 ммоль) растворяли в растворе 4М HCl в диоксане (25 мл). После выдерживания в течение одного часа при комнатной температуре растворитель удаляли в вакууме. Остаток суспендировали ацетоном и твердое вещество отфильтровывали с получением белого твердого вещества, идентифицированного как 4-аминометил-бензиламид 1-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (76 мг, 0,18 ммоль, 60%).

$$[\text{M}+\text{H}]^+ = 429,10.$$

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО), δ : 4,00 (2Н, кв, $J=5,72$ Гц), 4,43 (2Н, кв, $J=6,25$ Гц), 5,08 (2Н, с), 5,31 (2Н, с), 6,23 (1Н, кв, $J=6,52$ Гц), 6,40 (1Н, д, $J=8,92$ Гц), 7,27-7,48 (7Н, м), 7,77 (1Н, кв, $J=8,82$ Гц), 7,91 (1Н, с), 8,21 (3Н, с, ушир), 8,64 (1Н, с), 9,12 (1Н, т, $J=5,83$ Гц).

Ссылочный пример 7

4-Аминометил-бензиламид 1-(2-метил-хинолин-6-илметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты



А. трет-Бутиловый эфир (4-[(1Н-пиразол-4-карбонил)амино]метил}бензил}карбаминовой кислоты

4-Пиразолкарбоновую кислоту (400 мг, 3,57 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл) и

DMF (2,5 мл). Этот раствор охлаждали до 0°C. Добавляли трет-бутил 4-(аминометил) бензилкарбамат (1,01 г, 4,28 ммоль), с последующим добавлением HOBt (530 мг, 3,93 ммоль) и триэтиламина (1,08 г, 10,71 ммоль). Затем добавляли водорастворимый карбодиимид (821 мг, 4,28 ммоль). После выдерживания в течение 18 часов при температуре от 0°C до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли хлороформом (400 мл) промывали раствором 0,3М KHSO₄ (1×30 мл), NaHCO₃ (1×30 мл), водой (1×30 мл), насыщенным соевым раствором (1×30 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме с получением желтого масла. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент 7% MeOH, 93% CHCl₃, фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества, идентифицированного как трет-бутиловый эфир (4-{{(1H-пиразол-4-карбонил)амино}метил}бензил) карбаминовой кислоты (1,10 г, 3,33 ммоль, 93%).

$$[M+H]^+ = 352,95 (M+Na).$$

В. (2-Метил-хинолин-6-ил)метанол

2-Метил-хинолин-6-карбоновую кислоту (1,0 г, 5,34 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл), этот раствор охлаждали до -20°C, к этому раствору добавляли триэтиламин (1,62 г, 16,03 ммоль) и изобутилхлорформиат (875 мг, 6,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 20 минут и затем выливали в раствор боргидрида натрия (1,0 г, 26,71 ммоль) в воде (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 18 часов и разбавляли EtOAc (200 мл), раствором 0,3М KHSO₄ (1×50 мл), водой (1×50 мл), насыщенным соевым раствором (1×50 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растирали в порошок с EtOAc/петролевым эфиром 60-80°C с получением белого твердого вещества, идентифицированного как (2-метил-хинолин-6-ил)метанол (890 мг, 5,14 ммоль, 96%).

$$[M+H]^+ = 174,24.$$

С. 6-Бромметил-2-метил-хинолин

(2-Метил-хинолин-6-ил)метанол (150 мг, 0,87 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл). К этому раствору добавляли трибромид фосфора (215 мг, 2,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и разбавляли при помощи CHCl₃ (100 мл), фильтрат промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (1×30 мл), водой (1×30 мл), насыщенным соевым раствором (1×30 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества, которое идентифицировали как 6-бромметил-2-метил-хинолин (180 мг, 0,76 ммоль, 88%).

$$[M+H]^+ = 235,96.$$

Д. трет-Бутиловый эфир [4-{{(1-(2-метил-хинолин-6-илметил)1H-пиразол-4-карбонил)амино}метил}бензил]карбаминовой кислоты

6-Бромметил-2-метил-хинолин (180 мг, 0,76 ммоль) растворяли в DMF (10 мл). Добавляли трет-бутиловый эфир (4-{{(1H-пиразол-4-карбонил)амино}метил}бензил) карбаминовой кислоты (302 мг, 0,915 ммоль) и карбонат цезия (745 мг, 2,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов, затем реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (100 мл), этот раствор промывали водой (1×30 мл), насыщенным соевым раствором (1×30 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюент 3% MeOH, 97% CHCl₃, фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением белого пенистого твердого

вещества, идентифицированного как трет-бутиловый эфир [4-([1-(2-метил-хинолин-6-илметил)-1H-пиразол-4-карбонил]амино)метил]бензил]карбаминовой кислоты (145 мг, 0,30 ммоль, 39%).

$$[M+H]^+ = 486,18.$$

Е. 4-Аминометил-бензиламид 1-(2-метил-хинолин-6-илметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид

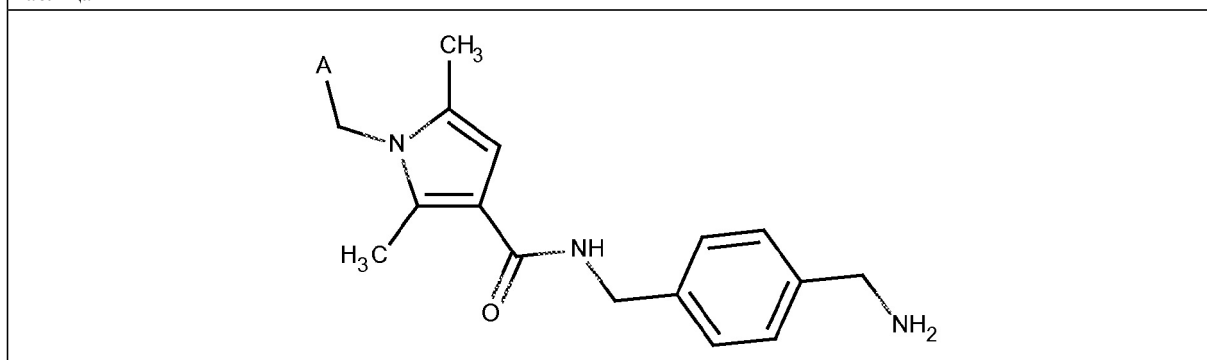
трет-Бутиловый эфир [4-([1-(2-метил-хинолин-6-илметил)-1H-пиразол-4-карбонил]амино)метил]бензил]карбаминовой кислоты (145 мг, 0,30 ммоль) растворяли в растворе 4М HCl в диоксане (25 мл). После выдерживания в течение одного часа при комнатной температуре растворитель удаляли в вакууме. Остаток суспендировали при помощи ацетона и твердое вещество отфильтровывали с получением белого твердого вещества, идентифицированного как 4-аминометил-бензиламид 1-(2-метил-хинолин-6-илметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (76 мг, 0,18 ммоль, 60%).

$$[M+H]^+ = 385,94.$$

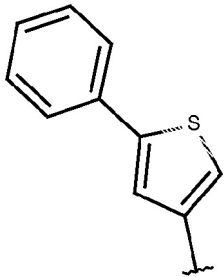
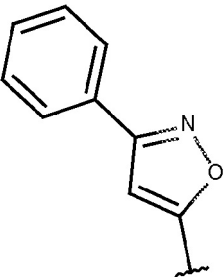
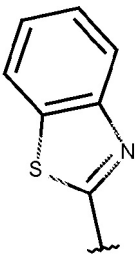
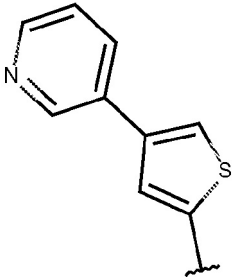
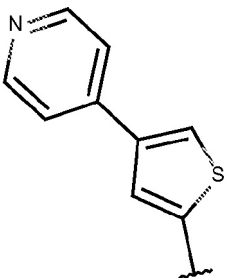
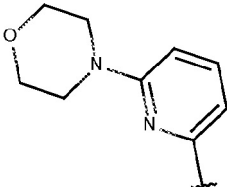
^1H ЯМР (d_6 -ДМСО), δ : 2,97 (3H, с), 3,98 (2H, кв, $J=5,53$ Гц), 4,40 (2H, д, $J=6,00$ Гц), 5,66 (2H, с), 7,32 (2H, д, $J=8,02$ Гц), 7,42 (2H, д, $J=8,30$ Гц), 7,94-7,99 (1H, м), 8,00 (1H, с), 8,10 (1H, с), 8,37-8,43 (5H, м), 8,82 (1H, т, $J=6,09$ Гц), 9,00 (1H, д, $J=8,60$ Гц).

Соединения в следующих таблицах были синтезированы, как описано для примеров 1-4 и ссылочных примеров 5-7.

Таблица 1



Пример №	A	Свободное основание Молекулярная масса	$[M+H]^+$
8		430,6	431,29
9		429,6	430,1

5	10	 <chem>c1ccccc1-c2ccsc2</chem>	429,6	430,16
10	11	 <chem>c1ccccc1-c2ccocn2</chem>	414,5	437,2 (M+Na)
15	12	 <chem>c1ccccc1-c2nc(s2)</chem>	404,5	405,19
20	13	 <chem>c1ccncc1-c2ccsc2</chem>	430,6	431,17
25	14	 <chem>c1ccncc1-c2ccsc2</chem>	430,6	431,36
30	15	 <chem>C1CCN(C1)c2ccncc2</chem>	433,5	434,24
35				
40				
45				

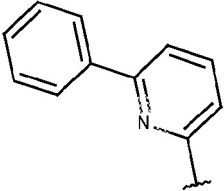
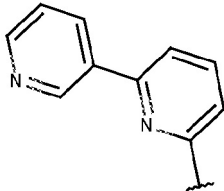
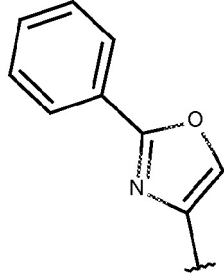
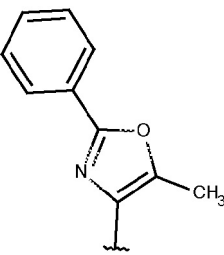
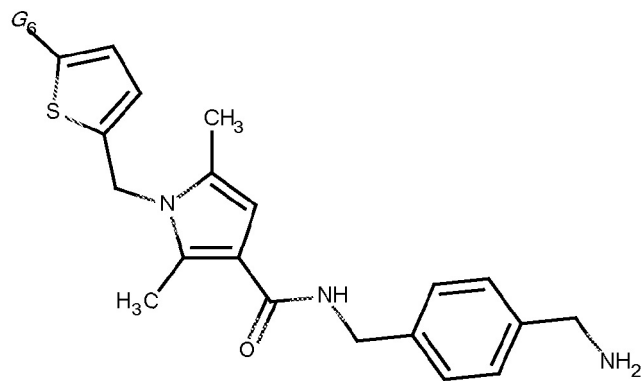
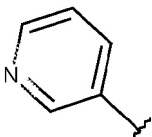
16		424,5	425,35
17		425,5	426,23
18		414,5	415,24
19		428,5	429,42

Таблица 2



Пример №	G6	Свободное основание Молекулярная масса	[M+H] ⁺
20	H	353,5	353,87
21		430,6	431,16

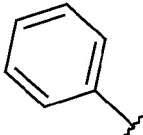
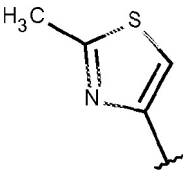
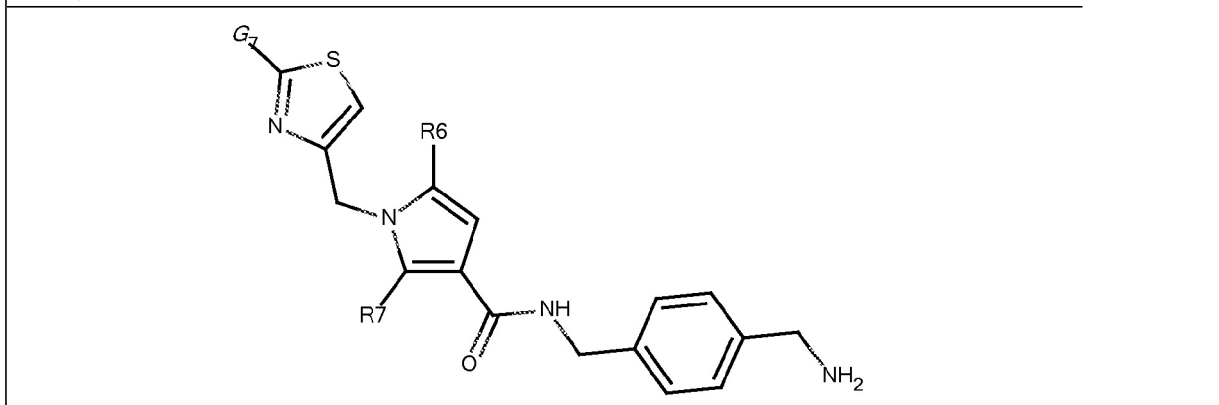
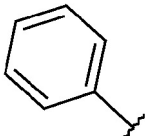
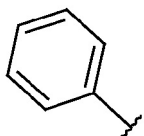
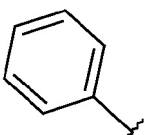
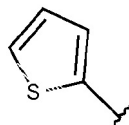
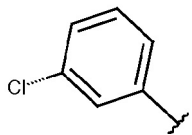
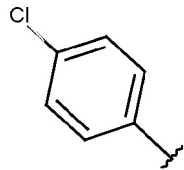
22		429,6	430,15
23		450,6	451,16

Таблица 3



Пример №	G7	R6	R7	Свободное основание Молекулярная масса	[M+H] ⁺
24			CH ₃	492,6	493,19
25		CH ₃	H	416,5	416,83
26		CH ₃	CH ₃	436,6	437,14
27		CH ₃	CH ₃	465,0	465,13

28		CH ₃	CH ₃	465,0	465,14
----	---	-----------------	-----------------	-------	--------

5

10

15

20

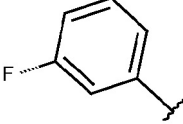
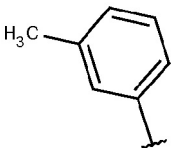
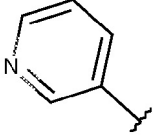
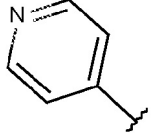
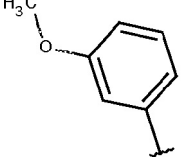
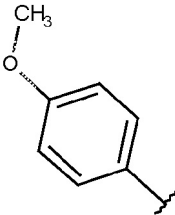
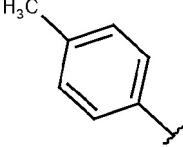
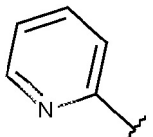
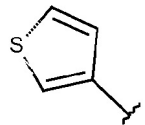
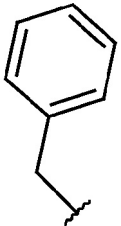
25

30

35

40

45

29		CH ₃	CH ₃	448,6	449,16
30		CH ₃	CH ₃	444,6	445,32
31		CH ₃	CH ₃	431,6	454,18 (M+Na)
32		CH ₃	CH ₃	431,6	432,38
33		CH ₃	CH ₃	460,6	461,36
34		CH ₃	CH ₃	460,6	461,37
35		CH ₃	CH ₃	444,6	445,37
36		CH ₃	CH ₃	431,6	432,39
37		CH ₃	CH ₃	436,6	437,32
38		CH ₃	CH ₃	444,6	445,36

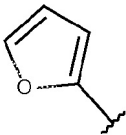
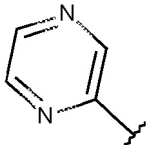
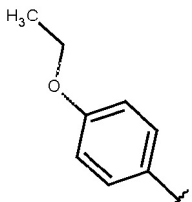
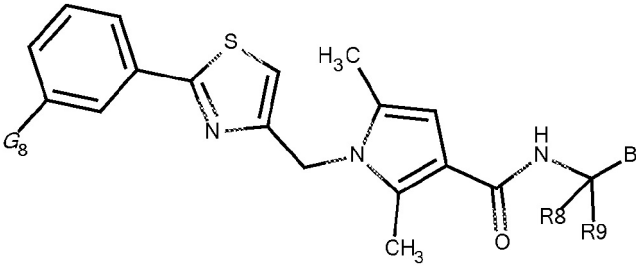
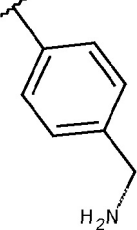
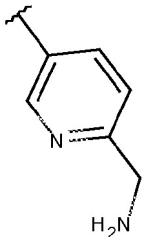
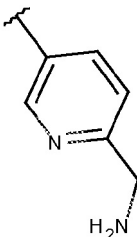
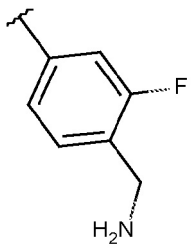
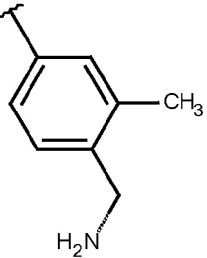
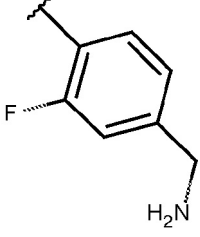
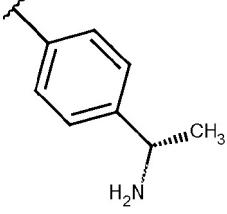
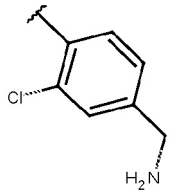
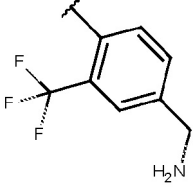
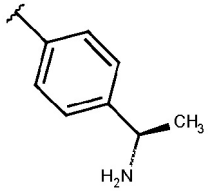
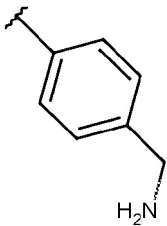
39		CH ₃	CH ₃	420,5	421,19
40		CH ₃	CH ₃	432,5	433,21
41		CH ₃	CH ₃	474,6	475,26

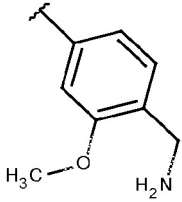
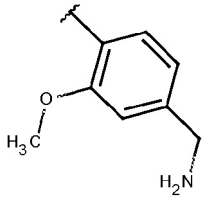
Таблица 4

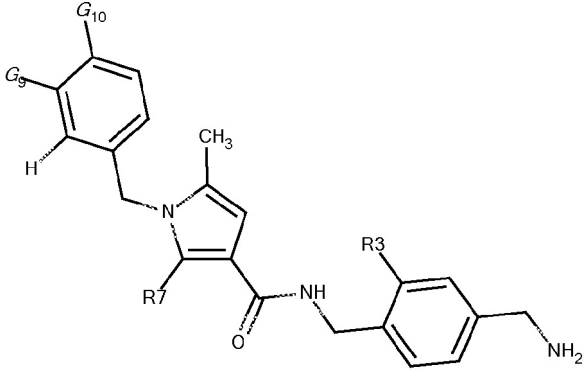
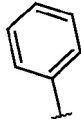
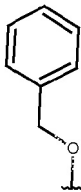
						
Пример №	B	R8	R9	G8	Свободное основание Молекулярная масса	[M+H] ⁺
42		(R)-CH ₃	H	H	444,6	445,15
43		H	H	H	431,6	432,22
44		H	H	F	449,5	450,18

5	45		H	H	H	448,6	449,14
10	46		H	H	H	444,6	445,18
15	47		H	H	H	448,6	449,07
20	48		H	H	H	444,593	467,15 (M+Na)
25	49		H	H	H	465,01	465,00
30	50		H	H	H	498,564	499,04
35	51		H	H	H	444,593	467,03 (M+Na)
40							

45

5	52		-CH ₂ -CH ₂ - (такой как при формировании спиро-циклопропил)	H	456,604	
---	----	---	--	---	---------	--

10	53		H	H	H	460,592	483,21 (M+Na)
15	54		H	H	H	460,592	483,29 (M+Na)

20	Таблица 5						
25							
30	Пример №	G9	G10	R3	R7	Свободное основание Молекулярная масса	[M+H] ⁺
	55	H	H	H	H	347,5	348,24
	56	H	H	Cl	H	381,9	382,15
35	57	H	H	H		409,5	410,24
	58	CH ₃ CH ₂ O	H	H	CH ₃	391,5	392,21
40	59	H	CH ₃ CH ₂ O	H	CH ₃	391,5	392,21
45	60	H		H	CH ₃	453,6	454,2
	61	H	CH ₃ O	H	CH ₃	377,5	378,71
	62	H ₂ NCO	H	H	CH ₃	390,5	391,15
	63	H	H ₂ NCO	H	CH ₃	390,5	391,13

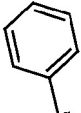
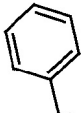
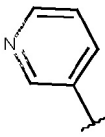
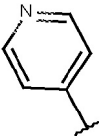
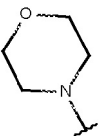
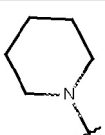
	64	NC	H	H	CH ₃	372,5	373,14
	65	H	NC	H	CH ₃	372,5	373,13
	66	H ₂ NCH ₂	H	H	CH ₃	376,5	377,18
5	67	H	H ₂ NCH ₂	H	CH ₃	376,5	377,19
	68	H	H ₃ CCONHCH ₂	H	CH ₃	418,5	419,16
10	69		H	H	CH ₃	423,5	424,28
	70	H		H	CH ₃	423,5	424,33
15	71		H	H	CH ₃	424,5	425,41
20	72		H	H	CH ₃	424,5	425,36
25	73		H	H	CH ₃	432,6	433,24
30	74		H	H	CH ₃	430,6	431,28

Таблица 6

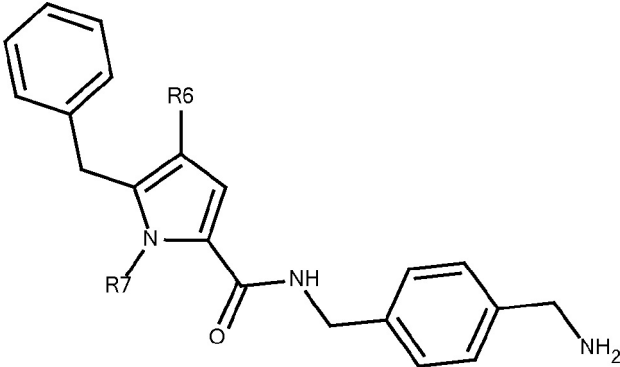
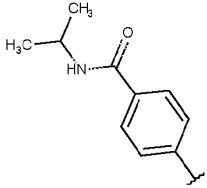
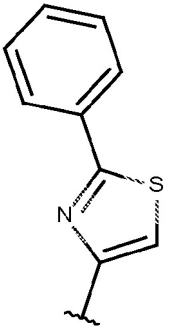
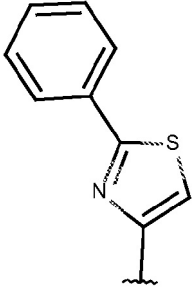
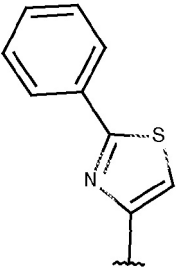
				
Пример №	R7	R6	Свободное основание Молекулярная масса	[M+H] ⁺
75	CH ₃	CH ₃	347,5	348,2
76	H	CH ₃	333,4	334,17
77	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	361,5	362,19
78	CH ₂ CH ₂	CH ₃	375,5	376,21

Таблица 7

5								
10	Пр. №	A	R7	R5	W	Z	Y	Свободное основание Молекулярная масса
15	79		H	H	C	C	N	405,5
20	80		CH ₃	H	C	C	N	417,5
25	81		H	CH ₃	C	C	N	418,16
35	82		CF ₃	H	C	C	N	417,5
40								494,06 (M+Na)

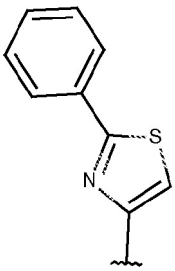
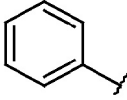
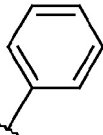
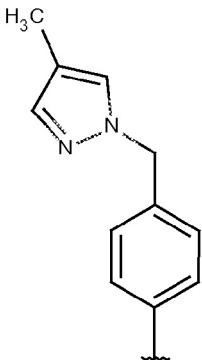
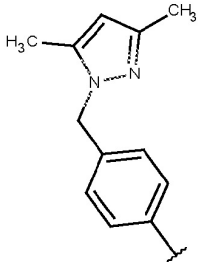
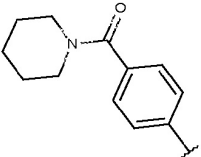
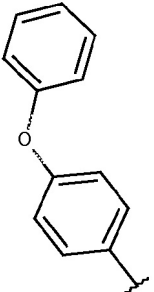
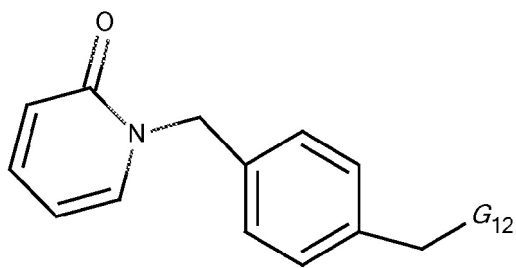
5	83		H	CF ₃	C	C	N	471,5	494,04 (M+Na)
10	84		H		C	C	N	396,5	397,21
15	85		H	H	C	C	N	414,5	437,32 (M+Na)
20									
25	86		H	H	C	C	N	428,5	429,31
30									
35	87		H	H	C	C	N	431,53	432,24
40	88		отсутст.	отсутст.	N	N	CH	413,48	455,06 (M+MeCN)

Таблица 8

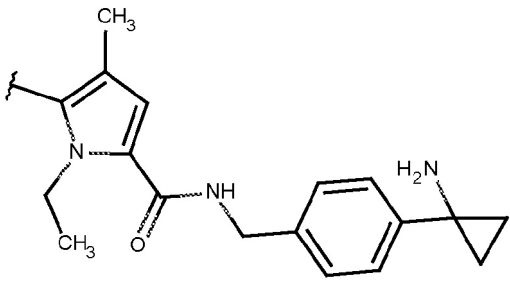
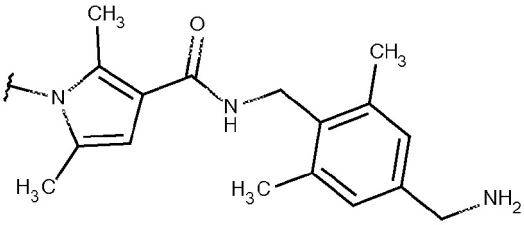
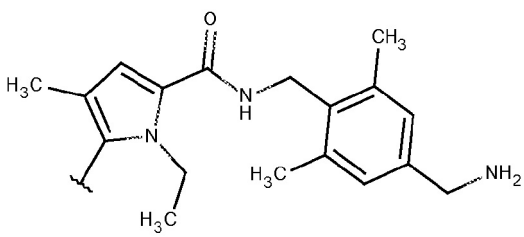
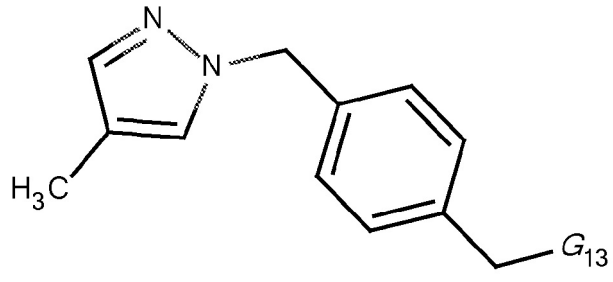
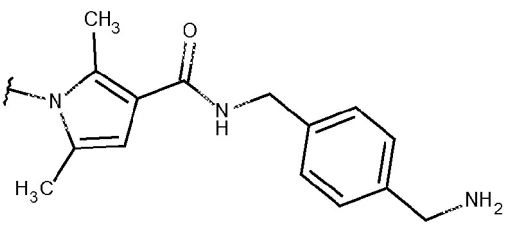
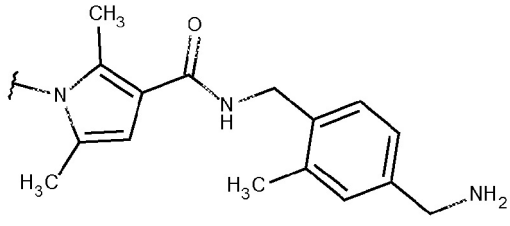
5

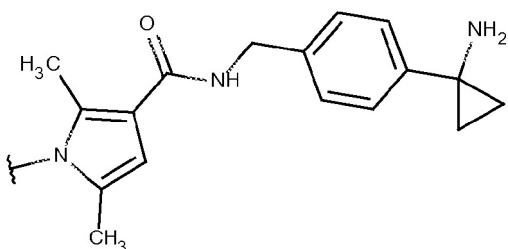
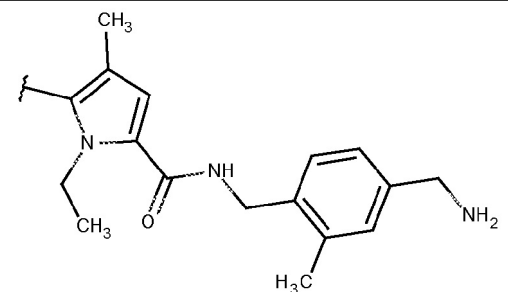
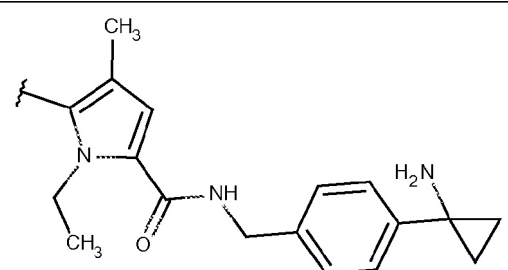
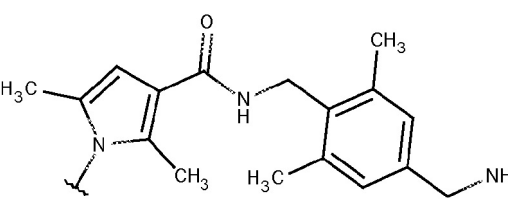
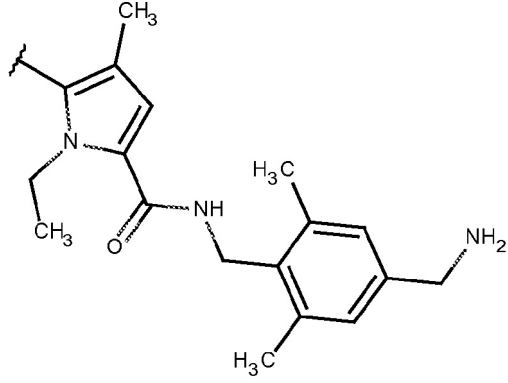
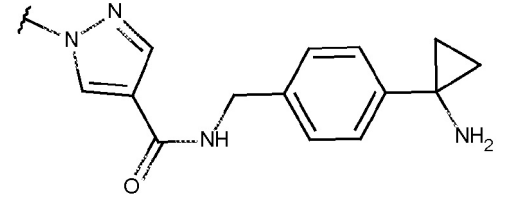


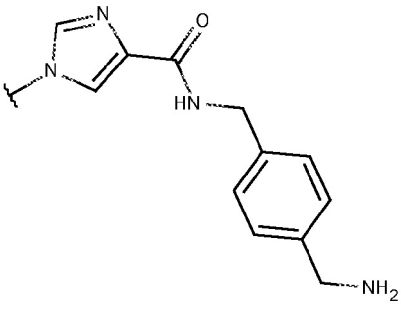
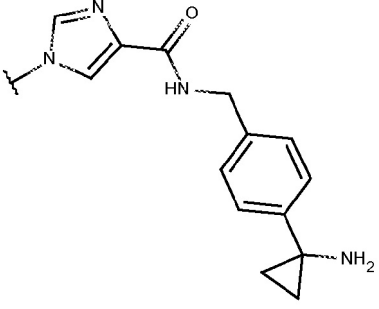
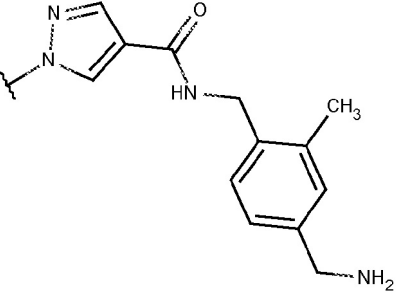
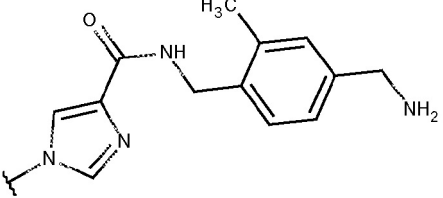
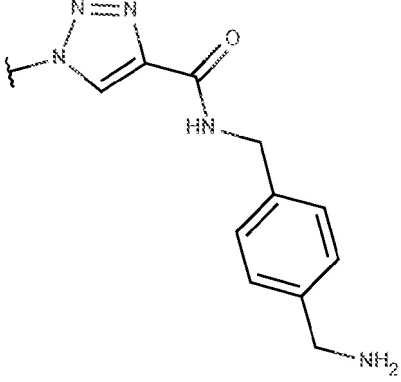
10

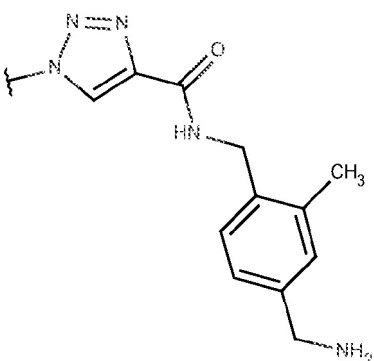
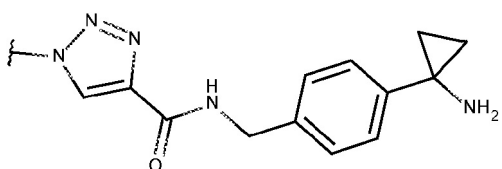
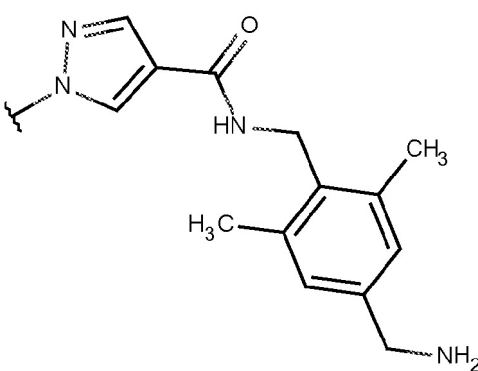
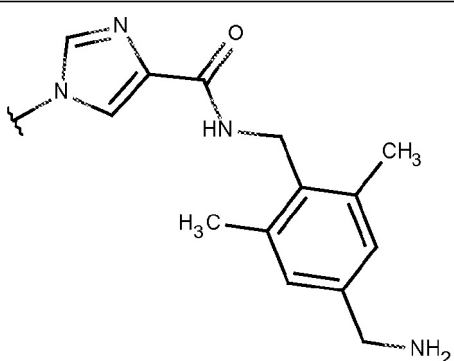
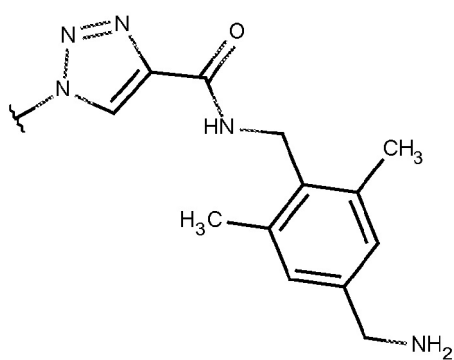
Пример №	G12	Свободное основание Молекулярная масса	[M+H] ⁺
89		453,5	454,3
90		454,6	455,3
91		468,6	469,3
92		482,6	483,2

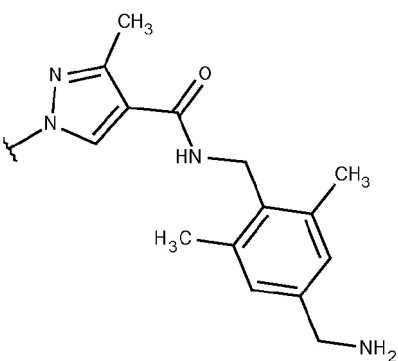
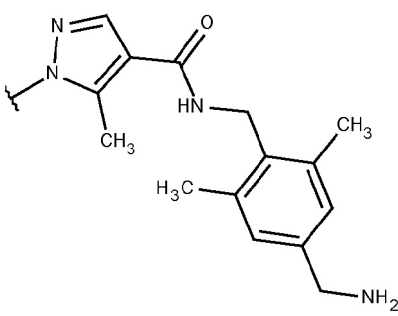
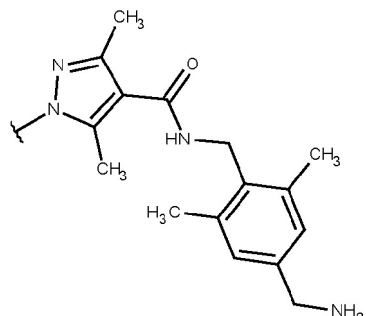
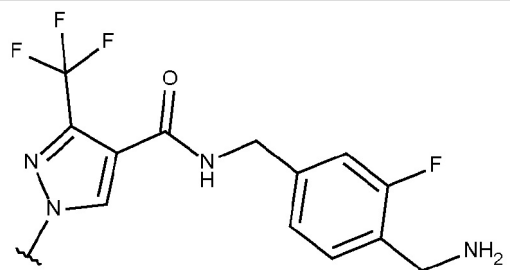
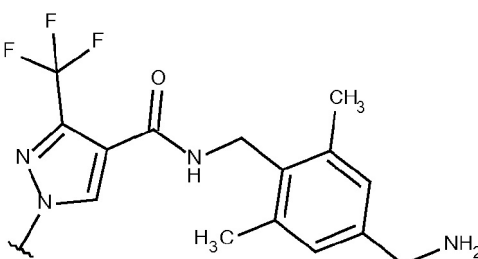
45

93		494,6	495,2
94		482,6	483,3
95		496,6	497,4
Таблица 9			
			
Пример №	G13	Свободное основание Молекулярная масса	[M+H] ⁺
96		441,6	442,3
97		455,6	456,3

5	98		467,6	468,3
10	99		469,6	470,2
15				
20	100		481,6	482,3
25	101		469,6	470,3
30				
35	102		483,7	484,3
40				
45	103		440,54	441,2

5	104		414,50	415,3
10	105		440,54	441,3
15				
20	106		428,53	429,3
25				
30	107		428,53	429,3
35				
40	108		415,49	416,3

5	109		429,52	430,3
10	110		441,53	442,2
15	111		442,56	443,3
20	112		442,56	443,3
25	113		443,54	444,3

5	114		456,58	457,05
10	115		456,58	457,05
15	116		470,61	471,07
20	117		500,49	500,96
25	118		510,55	511,00

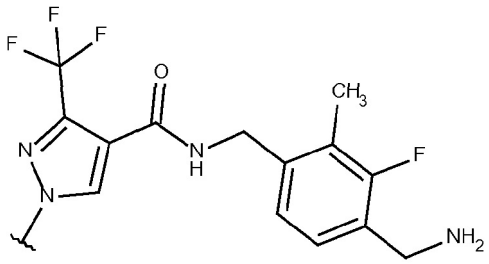
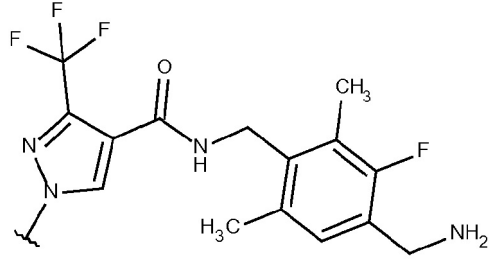
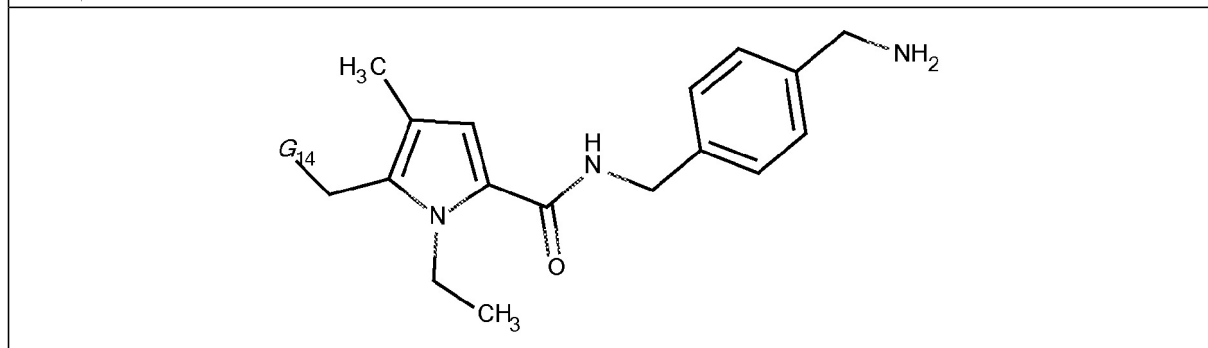
119		514,52	514,98
120		528,54	528,90

Таблица 10



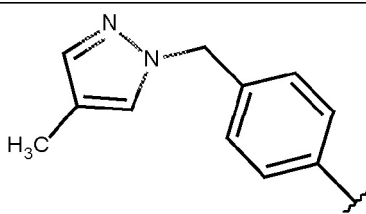
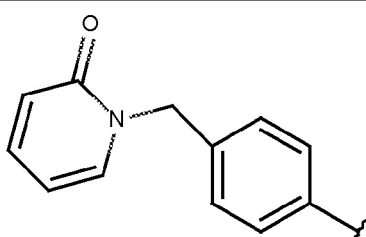
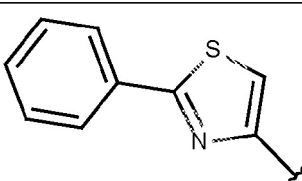
Пример №	G14	Свободное основание Молекулярная масса	[M+H] ⁺
121		455,6	456,2
122		468,6	469,2
123		444,6	445

Таблица 11

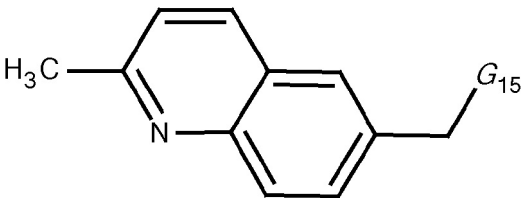
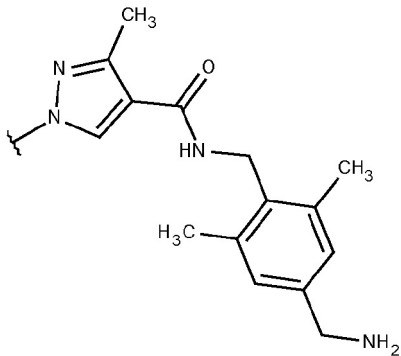
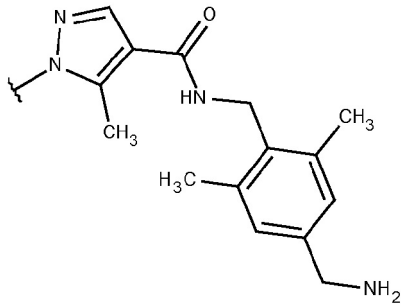
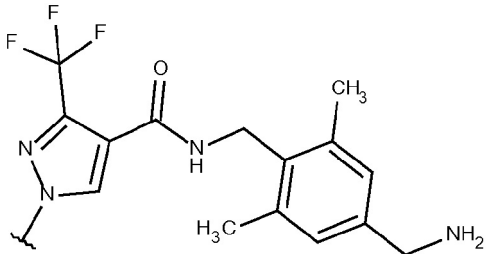
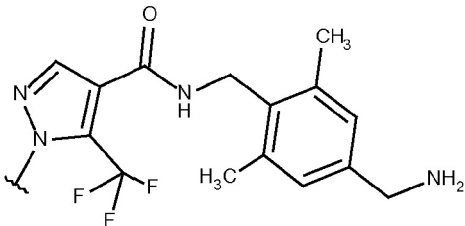
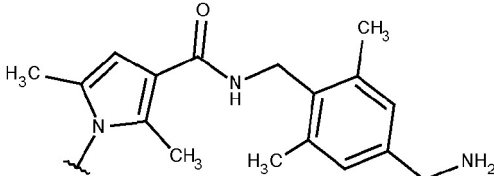
5				
	Пример №	G15	Свободное основание Молекулярная масса	[M+H] ⁺
10	124		427,55	428,00
15				
20	125		427,55	428,01
25				
30	126		481,53	481,88
35	127		481,53	481,89
40				
45	128		440,58	441,07

Таблица 12

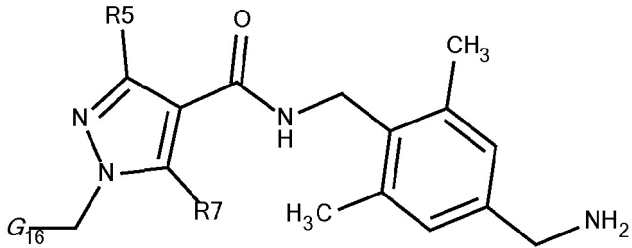
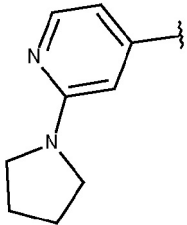
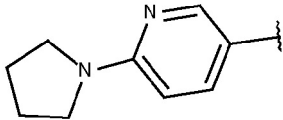
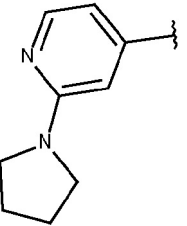
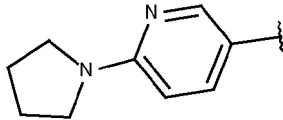
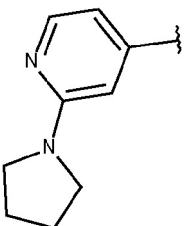
5						
	Пример №	G16	R5	R7	Свободное основание Молекулярная масса	[M+H] ⁺
10	129		CF ₃	H	486,54	487,03
15						
20	130		CF ₃	H	486,54	
25	131		H	CH ₃	432,57	432,99
30	132		CH ₃	H	432,57	
35	133		CH ₃	H	432,57	432,99

Таблица 13

40	Пример №	Название
	8	4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-(5-пиридин-3-ил-тиофен-3-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты
	9	4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-(4-фенил-тиофен-2-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты
	10	4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-(5-фенил-тиофен-3-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты
	11	4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-(3-фенил-изоксазол-5-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты
45	12	4-аминометил-бензиламид 1-бензотиазол-2-илметил-2,5-диметил-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты
	13	4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-(4-пиридин-3-ил-тиофен-2-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты
	14	4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-(4-пиридин-4-ил-тиофен-2-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты
	15	4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-(6-морфолин-4-ил-пиридин-2-илметил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты

[illegible]

131	4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 5-метил-1-(2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-илметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты
132	4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 3-метил-1-(6-пирролидин-1-ил-пиридин-3-илметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты
133	4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 3-метил-1-(2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-илметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты

5

Таблица 14 ЯМР данные примеров		
Пример №	Растворитель	Химический сдвиг (м.д.)
8	d6-DMCO	2,16 (3H, c), 2,46 (3H, c), 3,20-3,38 (2H, c, ушир), 3,66 (2H, c), 4,32 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,03 (2H, c), 6,30 (1H, c), 7,00 (1H, д, J=0,8 Гц), 7,15-7,25 (4H, м), 7,38 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,40-7,43 (1H, м), 7,98-8,01 (1H, м), 8,04 (1H, т, J=6,1 Гц), 8,49 (1H, дд, J=4,8 Гц, 1,5 Гц), 8,84 (1H, J=2,4 Гц).
9	CD ₃ OD	2,24 (3H, c), 2,54 (3H, c), 3,77 (2H, c), 4,48 (2H, c), 5,27 (2H, c), 6,23 (1H, д, J=0,7 Гц), 7,13 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,24-7,37 (7H, м), 7,48 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,57 (2H, д, J=1,2 Гц).
10	CD ₃ OD	2,19 (3H, c), 2,48 (3H, c), 3,80 (2H, c), 4,48 (2H, c), 5,07 (2H, c), 6,24 (1H, д, J=0,7 Гц), 6,70 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,11 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,25-7,37 (7H, м), 7,56 (2H, д, J=7,5 Гц).
11	CD ₃ OD	2,28 (3H, c), 2,55 (3H, c), 4,08 (2H, c), 4,50 (2H, д, J=4,9 Гц), 5,29 (2H, c), 6,24 (1H, д, J=0,6 Гц), 6,57 (1H, c), 7,39 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,42 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,44-7,50 (3H, м), 7,77-7,80 (2H, м).
12	CD ₃ OD	2,23 (3H, c), 2,52 (3H, c), 3,78 (2H, c), 4,48 (2H, c), 5,50 (2H, c), 6,29 (1H, д, J=0,7 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,0 Гц, 8,0 Гц, 1,0 Гц), 7,51 (1H, дд, J=8,2 Гц, 8,2 Гц, 1,0 Гц), 7,92 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,96 (1H, д, J=8,2 Гц).
13	d6-DMCO	2,48-2,50 (6H, м), 3,89 (2H, c), 4,34 (2H, д, J=8,0 Гц), 5,26 (2H, д, J=8,0 Гц), 6,29 (1H, c), 7,17-7,43 (8H, м), 7,91 (1H, д, J=4,0 Гц), 8,48 (1H, дд, J=8,0 Гц, 4,0 Гц), 8,90 (1H, c).
14	CD ₃ OD	2,16 (3H, c), 2,43 (3H, c), 3,72 (2H, c), 4,36 (2H, c), 5,21 (2H, c), 6,19 (1H, c), 7,16-7,33 (5H, м), 7,48-7,59 (2H, м), 7,76-7,79 (1H, м), 8,39-8,44 (2H, м).
15	d6-DMCO	2,12 (3H, c), 2,40 (3H, c), 2,62-2,85 (2H, c, ушир), 3,21-3,37 (2H, ушир), 3,41 (4H, т, J=5,0 Гц), 3,65-3,69 (4H, м), 4,32 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,93 (2H, c), 5,99 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,29 (1H, д, J=0,6 Гц), 6,70 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,25 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,48 (1H, дд, J=7,5, 8,5 Гц), 8,02 (1H, т, J=6,0 Гц).
16	d6-DMCO	2,17 (3H, c), 2,46 (3H, c), 3,28-3,48 (2H, c, ушир), 3,73 (2H, c), 4,33 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,21 (2H, д), 6,34 (1H, д, J=0,5 Гц), 6,67-6,72 (1H, м), 7,23 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,27 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,41-7,52 (3H, м), 7,82-7,89 (2H, м), 8,06-8,08 (2H, м), 8,14 (1H, т, J=6,0 Гц).
17	d6-DMCO	2,17 (3H, c), 2,46 (3H, c), 3,28-3,45 (2H, c, ушир), 3,68 (2H, c), 4,33 (2H, д, J=6,1 Гц), 5,24 (2H, c), 6,34 (1H, д, J=0,6 Гц), 6,79 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,25 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,51-7,54 (1H, м), 7,89 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,97 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,11 (1H, т, J=6,1 Гц), 8,39 (1H, дт, J=1,9 Гц, 7,9 Гц), 8,64 (1H, дд, J=1,6 Гц, 5,0 Гц), 9,23-9,26 (1H, м).
18	CD ₃ OD	2,26 (3H, c), 2,56 (3H, c), 3,73 (2H, c), 4,41 (2H, c), 4,91 (2H, c), 6,20 (1H, c), 7,24-7,30 (4H, м), 7,42-7,45 (3H, м), 7,51 (1H, c), 7,93-7,97 (2H, м).
19	d6-DMCO	2,25 (3H, c), 2,26 (3H, c), 2,55 (3H, c), 3,97 (2H, дт, J=11,4, 5,6 Гц), 4,33 (2H, д, J=5,9 Гц), 4,94 (2H, c), 6,26 (1H, c), 7,30 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,39 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,48-7,51 (3H, м), 7,86-7,89 (2H, м), 8,11 (1H, т, J=6,0 Гц), 8,20-8,45 (2H, c, ушир).
20	CD ₃ OD	7,52-7,42 (4H, м), 7,36 (1H, дд, J=5,0 Гц, 1,0 Гц), 7,00 (1H, дд, J=5,0 Гц, 3,0 Гц), 6,85 (1H, дд, J=3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,27 (1H, c), 5,31 (2H, д, J=0,6 Гц), 4,57 (2H, c), 4,14 (2H, c), 2,55 (3H, c), 2,28 (3H, c).
21	CD ₃ OD	2,22 (3H, c), 2,52 (3H, c), 3,76 (2H, c), 4,46 (2H, c), 5,23 (2H, c), 6,24 (1H, д, J=0,7 Гц), 6,80 (1H, д, J=3,7 Гц), 7,24-7,31 (5H, м), 7,36-7,40 (1H, м), 7,92 (1H, дд, J=8,0 Гц, 1,6 Гц), 8,38 (1H, дд, J=5,0 Гц, 1,5 Гц), 8,68 (1H, дд, J=1,6, 0,7 Гц).
22	CD ₃ OD	2,23 (3H, c), 2,52 (3H, c), 3,78 (2H, c), 4,47 (2H, c), 5,20 (2H, c), 6,22 (1H, c), 6,73 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,18 (1H, д, J=3,8 Гц), 7,21-7,36 (7H, м), 7,57 (2H, д, J=7,3 Гц).
23	CD ₃ OD	2,23 (3H, c), 2,52 (3H, c), 2,66 (3H, c), 3,94 (2H, c), 4,48 (2H, c), 5,22 (2H, c), 6,23 (1H, д, J=0,8 Гц), 6,75 (1H, д, J=3,8 Гц), 7,27 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,33 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,36 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,40 (1H, c).
24	CD ₃ OD	2,28 (3H, c), 3,80 (2H, c), 4,32 (2H, c), 5,03 (2H, д, J=0,7 Гц), 6,41 (1H, д, J=0,7 Гц), 6,69 (1H, c), 7,08 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,32-7,36 (5H, м), 7,41-7,43 (3H, м), 7,84-7,86 (2H, м).
25	d6-DMCO	2,53 (3H, c), 3,28 (2H, ушир.с), 3,66 (2H, c), 4,33 (2H, д, J=6,1 Гц), 5,21 (2H, c), 6,53 (1H, д, J=3,1 Гц), 6,79 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,15-7,24 (4H, м), 7,30 (1H, c), 7,47-7,51 (3H, м), 7,88-7,93 (2H, м), 8,13 (1H, т, J=6,1 Гц).
26	CD ₃ OD	2,25 (3H, c), 2,52 (3H, c), 4,06 (2H, c), 4,50 (2H, c), 5,16 (2H, д, J=0,7 Гц), 6,24 (1H, c), 6,73 (1H, c), 7,11 (1H, д, J=5,0 Гц, 3,6 Гц), 7,38 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,41 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,55 (1H, дд, J=5,0, 1,0 Гц), 7,41 (1H, дд, J=3,5 Гц, 1,0 Гц).
27	CD ₃ OD	2,27 (3H, c), 2,54 (3H, c), 4,05 (2H, c), 4,50 (2H, c), 5,22 (2H, д, J=0,7 Гц), 6,24 (1H, д, J=0,7 Гц), 6,84 (1H, c), 7,38 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,41 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,45-7,47 (2H, м), 7,82-7,85

		(1H, м), 7,95 (1H, дд, J=2,2 Гц, 1,4 Гц).
5	28	CD ₃ OD 2,25 (3H, c), 2,54 (3H, c), 3,79 (2H, c), 4,47 (2H, c), 5,20 (2H, c), 6,23 (1H, д, J=0,7 Гц), 6,88 (1H, c), 7,28 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,41 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,47 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,91 (2H, д, J=8,6 Гц).
	29	d6-ДМСО 2,24 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,10-3,43 (2H, c, ушир), 3,66 (2H, c), 4,31 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,16 (2H, c), 6,28 (1H, c), 7,15-7,24 (4H, м), 7,30 (1H, c), 7,33-7,35 (1H, м), 7,52-7,57 (1H, м), 7,66-7,69 (1H, м), 7,73-7,75 (1H, м), 8,02 (1H, т, J=6,1 Гц).
	30	d6-ДМСО 2,24 (3H, c), 2,37 (3H, c), 2,54 (3H, c), 2,80-3,38 (2H, ушир.с), 3,66 (2H, c), 4,32 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,15 (2H, c), 6,29 (1H, c), 7,15-7,24 (5H, м), 7,29 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,37 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,69 (2H, д, J=9,2 Гц), 8,03 (1H, т, J=6,1 Гц).
10	31	d6-ДМСО 2,26 (3H, c), 2,54 (3H, c), 2,80 (2H, c), 4,33 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,19 (2H, c), 5,20-5,55 (2H, c, ушир), 6,29 (1H, c), 7,24 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,36 (1H, c), 7,54 (1H, ддд, J=8,0 Гц, 4,9 Гц, 0,6 Гц), 8,08 (1H, т, J=6,1 Гц), 8,26 (1H, дт, J=8,2 Гц, 1,8 Гц), 8,67 (1H, дд, J=4,8 Гц, 1,6 Гц), 9,09 (1H, д, J=1,8 Гц).
	32	CD ₃ OD 2,25 (3H, c), 2,55 (3H, c), 3,77 (2H, c), 4,47 (2H, c), 5,21 (2H, c), 6,24 (1H, c), 7,09 (1H, c), 7,26-7,32 (4H, м), 7,87 (2H, дд, J=4,8 Гц, 1,4 Гц), 8,60 (2H, дд, J=4,7 Гц, 1,5 Гц).
	33	CD ₃ OD 2,25 (3H, c), 2,54 (3H, c), 3,20-3,45 (2H, ушир.с), 3,66 (2H, c), 3,82 (3H, c), 4,32 (2H, д, J=6,1 Гц), 5,16 (2H, c), 6,29 (1H, c), 7,05-7,08 (1H, м), 7,18-7,25 (5H, м), 7,38-7,48 (3H, м), 8,04 (1H, т, J=6,1 Гц).
15	34	d6-ДМСО 2,25 (3H, c), 2,54 (3H, c), 3,20-3,40 (2H, ушир.с), 3,71 (2H, c), 3,81 (3H, c), 4,32 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,13 (2H, c), 6,28 (1H, c), 7,05 (2H, дт, J=8,9 Гц, 2,9 Гц), 7,14 (1H, c), 7,20 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,25 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,84 (2H, дт, J=8,9 Гц, 2,9 Гц), 8,04 (1H, т, J=6,1 Гц).
	35	d6-ДМСО 2,08 (2H, ушир.с), 2,24 (3H, c), 2,34 (3H, c), 2,54 (3H, c), 3,65 (2H, c), 4,31 (2H, д, J=6,1 Гц), 5,14 (2H, c), 6,28 (1H, c), 7,17-7,24 (5H, м), 7,30 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,78 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,02 (1H, т, J=6,0 Гц).
20	36	CD ₃ OD 2,24 (3H, c), 2,55 (3H, c), 3,78 (2H, c), 4,47 (2H, c), 5,18 (2H, c), 6,23 (1H, д, J=0,7 Гц), 6,95 (1H, c), 7,27 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,37-7,40 (1H, м), 7,86 (1H, дт, J=7,8 Гц, 6,1 Гц), 8,10 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,51-8,53 (1H, м).
	37	CD ₃ OD 2,26 (3H, c), 2,56 (3H, c), 3,88 (2H, c), 4,52 (2H, c), 5,21 (2H, c), 6,28 (1H, c), 6,73 (1H, c), 7,34 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,37 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,54-7,59 (2H, м), 7,99 (1H, дд, J=2,8 Гц, 1,4 Гц).
25	38	d6-ДМСО 2,18 (3H, c), 2,48 (3H, c), 3,22-3,36 (2H, ушир.с), 3,68 (2H, c), 4,28 (2H, c), 4,31 (2H, д, J=6,1 Гц), 5,10 (2H, c), 6,25 (1H, д, J=0,6 Гц), 6,98 (1H, c), 7,18-7,28 (5H, м), 7,31-7,35 (4H, м), 8,02 (1H, т, J=6,1 Гц).
	39	d6-ДМСО 2,22 (3H, c), 2,51 (3H, c), 3,78 (2H, c), 4,33 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,72-5,10 (2H, ушир.с), 5,12 (2H, c), 6,29 (1H, c), 6,89 (1H, дд, J=1,1 Гц, 0,9 Гц), 7,05 (1H, c), 7,24 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,82 (1H, дд, J=1,8 Гц, 1,6 Гц), 8,07 (1H, т, J=6,1 Гц), 8,36 (1H, дд, J=1,2 Гц, 1,0 Гц).
30	40	d6-ДМСО 2,26 (3H, c), 2,54 (3H, c), 3,96 (2H, c), 4,35 (2H, д, J=6,1 Гц), 5,22 (2H, c), 6,32 (1H, c), 7,30 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,41 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,46 (1H, c), 7,46-7,70 (2H, ушир.с), 8,17 (1H, т, J=6,1 Гц), 8,71 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,74 (1H, дд, J=14,3 Гц, 1,5 Гц), 9,24 (1H, д, J=1,4 Гц).
35	41	d6-ДМСО 1,34 (3H, т, J=7,0 Гц), 2,25 (3H, c), 2,54 (3H, c), 3,26-3,46 (2H, ушир), 3,69 (2H, c), 4,08 (2H, кв, J=7,0 Гц), 4,32 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,12 (2H, c), 6,28 (1H, c), 7,02 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,15 (1H, c), 7,20 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,24 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,82 (2H, д, J=8,8 Гц), 8,03 (1H, т, J=6,0 Гц).
	42	d6-ДМСО 1,38 (3H, д, J=7,0 Гц), 2,26 (3H, c), 2,33 (3H, т, J=2,0 Гц), 2,67 (1H, т, J=1,7 Гц), 3,28 (2H, д, J=10,5 Гц), 3,37 (1H, c), 3,65 (2H, c), 5,15 (2H, c), 6,39 (1H, c), 7,22-7,28 (5H, м), 7,49 (2H, д, J=1,8 Гц), 7,50 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,88 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,90 (1H, д, J=3,0 Гц).
	43	d6-ДМСО 2,25 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,32 (2H, c, ушир), 3,82 (2H, c), 4,33 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,15 (2H, c), 6,26 (1H, c), 7,25 (1H, c), 7,35 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,47-7,52 (3H, м), 7,63 (1H, дд, J=8,0 Гц, 2,1 Гц), 7,88-7,92 (2H, м), 8,12 (1H, т, J=6,1 Гц), 8,41 (1H, c).
	44	d6-ДМСО 2,10 (2H, ушир.с), 2,24 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,74 (2H, c), 4,37 (2H, д, J=6,4 Гц), 5,16 (2H, c), 6,26 (1H, c), 7,30 (1H, c), 7,34 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,52-7,57 (1H, м), 7,62 (1H, дд, J=8,0 Гц, 2,2 Гц), 7,65-7,75 (2H, м), 8,10 (1H, т, J=6,0 Гц), 8,38 (1H, д, J=1,8 Гц).
40	45	CD ₃ OD 2,23 (3H, c), 2,54 (3H, c), 3,81 (2H, c), 4,46 (2H, c), 5,17 (2H, c), 6,25 (1H, д, J=0,8 Гц), 6,79 (1H, c), 7,06 (1H, дд, J=11,1 Гц, 1,2 Гц), 7,12 (1H, дд, J=7,9 Гц, 1,3 Гц), 7,32 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,42-7,45 (3H, м), 7,89-7,91 (2H, м).
	46	d6-ДМСО 2,27 (3H, c), 2,31 (3H, c), 2,55 (3H, c), 3,99 (2H, кв, J=5,7 Гц), 4,31 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,16 (2H, c), 6,28 (1H, c), 7,14-7,15 (2H, м), 7,26-7,29 (2H, м), 7,49-7,53 (3H, м), 7,89-7,91 (2H, м), 8,03 (2H, c, c, ушир), 8,09 (1H, т, J=6,0 Гц).
45	47	d6-ДМСО 2,27 (3H, c), 2,54 (3H, c), 3,33 (2H, c), 3,89 (2H, c), 4,37 (2H, д, J=5,9 Гц), 5,17 (2H, c), 6,31 (1H, c), 7,17 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,23-7,32 (3H, м), 7,49-7,52 (3H, c), 7,88-7,91 (2H, м), 8,09 (1H, т, J=5,6 Гц).
	48	d6-ДМСО 1,46 (3H, д, J=6,8 Гц), 2,27 (3H, c, ушир), 2,32-2,33 (2H, м), 2,66-2,68 (1H, м), 4,35 (3H, д, J=6,1 Гц), 5,16 (2H, c), 6,28 (1H, c), 7,29 (1H, c), 7,32 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,37 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,50 (3H, дд, J=5,2 Гц, 1,9 Гц), 7,89-7,91 (2H, м), 8,12 (3H, c, c, ушир).

	49	d6-ДМСО	2,28 (3Н, с), 2,55 (3Н, с), 2,77 (2Н, ушир.с), 3,69 (2Н, с), 4,38 (2Н, д, J=6,0 Гц), 5,18 (2Н, с), 6,34 (1Н, д, J=0,6 Гц), 7,21 (2Н, с), 7,30 (1Н, с), 7,41 (1Н, с), 7,49-7,55 (3Н, м), 7,90-7,92 (2Н, м), 8,07 (1Н, т, J=6,0 Гц).
5	50	d6-ДМСО	2,29 (3Н, с), 2,56 (3Н, с), 3,07 (2Н, ушир.с), 3,78 (2Н, с), 4,51 (2Н, д, J=5,6 Гц), 5,18 (2Н, с), 6,35 (1Н, с), 7,32 (1Н, с), 7,39 (1Н, д, J=8,0 Гц), 7,49-7,55 (4Н, м), 7,69 (1Н, с), 7,90-7,92 (2Н, м), 8,13 (1Н, т, J=5,8 Гц).
	51	d6-ДМСО	1,46 (3Н, д, J=6,8 Гц), 2,27 (3Н, ушир.с), 2,32-2,33 (1Н, м), 2,59-2,60 (1Н, м), 2,66-2,68 (1Н, м), 4,35 (3Н, д, J=6,1 Гц), 5,17 (2Н, с), 6,28 (1Н, с), 7,29 (1Н, с), 7,32 (2Н, д, J=8,3 Гц), 7,38 (2Н, д, J=8,3 Гц), 7,50 (3Н, дд, J=5,1 Гц, 1,9 Гц), 7,89-7,92 (2Н, м), 8,12 (3Н, с, ушир.).
	52	d6-ДМСО	0,85 (2Н, т, J=7,2 Гц), 1,66-1,81 (2Н, м), 2,26 (3Н, с), 3,28 (1Н, д, J=11,0 Гц), 3,65 (2Н, с), 4,79 (1Н, кв, J=8,8 Гц), 5,14 (2Н, с), 6,40 (1Н, с), 7,21-7,27 (5Н, м), 7,48 (2Н, д, J=1,8 Гц), 7,50 (1Н, д, J=2,3 Гц), 7,66 (1Н, д, J=8,4 Гц), 7,88 (1Н, д, J=1,6 Гц), 7,90 (1Н, д, J=2,8 Гц) (3Н, с, неотчетливый из-за ДМСО).
10	53	d6-ДМСО	2,26 (3Н, с), 2,55 (3Н, с), 3,75-3,80 (2Н, с, ушир.с), 3,78 (3Н, с), 4,33-4,35 (2Н, д, J=6,0 Гц), 5,16 (2Н, с), 6,29 (1Н, с), 6,83-6,85 (1Н, д, J=7,6 Гц), 6,95 (1Н, с), 7,22-7,24 (1Н, д, J=7,7 Гц), 7,28 (1Н, с), 7,48-7,52 (3Н, м), 7,89-7,91 (2Н, м), 8,06-8,09 (1Н, т, J=6,0 Гц).
15	54	d6-ДМСО	2,27 (3Н, с), 2,54 (3Н, с), 3,68 (2Н, с, ушир.), 3,81 (3Н, с), 4,29-4,30 (2Н, д, J=5,9 Гц), 5,17 (2Н, с), 6,32 (1Н, с), 6,80-6,82 (1Н, д, J=7,6 Гц), 6,96 (1Н, с), 7,04-7,06 (1Н, д, J=7,6 Гц), 7,27 (1Н, с), 7,48-7,52 (3Н, м), 7,78-7,85 (1Н, м), 7,89-7,92 (2Н, м).
	55	CD ₃ OD	2,18 (3Н, с), 2,46 (3Н, с), 4,14 (2Н, с), 4,57 (2Н, с), 5,18 (2Н, с), 6,31 (1Н, с), 6,96 (2Н, д, J=7,5 Гц), 7,29-7,31 (1Н, м), 7,34-7,39 (2Н, м), 7,44-7,50 (4Н, м).
	56	CD ₃ OD	2,20 (3Н, с), 2,46 (3Н, с), 4,15 (2Н, с), 4,65 (2Н, д, J=5,5 Гц), 5,19 (2Н, с), 6,35 (1Н, д, J=0,6 Гц), 6,97 (2Н, д, J=7,2 Гц), 7,28-7,42 (4Н, м), 7,51 (1Н, д, J=8,0 Гц), 7,58 (1Н, д, J=1,6 Гц).
20	57	CD ₃ OD	2,20 (3Н, с), 3,76 (2Н, с), 4,22 (2Н, с), 4,84 (2Н, с), 6,30 (1Н, д, J=0,7 Гц), 6,70 (2Н, д, J=7,1 Гц), 7,00 (2Н, д, J=8,0 Гц), 7,04-7,26 (10Н, м).
	58	d6-ДМСО	1,29 (3Н, т, J=7,0 Гц), 2,07 (3Н, с), 2,36 (3Н, с), 3,46-3,89 (2Н, ушир.с), 3,74 (2Н, с), 3,95 (2Н, кв, J=7,0 Гц), 4,34 (2Н, д, J=6,0 Гц), 5,04 (2Н, с), 6,33 (1Н, с), 6,37 (1Н, с), 6,44 (1Н, д, J=7,6 Гц), 6,80 (1Н, дд, J=8,1, 2,3 Гц), 7,17-7,29 (5Н, м), 8,12 (1Н, т, J=6,1 Гц).
25	59	d6-ДМСО	1,29 (3Н, т, J=7,0 Гц), 2,07 (3Н, с), 2,37 (3Н, с), 3,74 (2Н, с), 3,74-4,10 (2Н, ушир.с), 3,96 (2Н, кв, J=7,0 Гц), 4,33 (2Н, д, J=6,0 Гц), 4,99 (2Н, с), 6,31 (1Н, с), 6,81 (2Н, д, J=8,8 Гц), 6,87 (2Н, д, J=8,7 Гц), 7,23 (2Н, д, J=8,2 Гц), 7,28 (2Н, д, J=8,2 Гц), 8,10 (1Н, т, J=6,1 Гц).
	60	d6-ДМСО	2,08 (3Н, с), 3,37 (2Н, с), 3,98 (2Н, кв, J=5,6 Гц), 4,35 (2Н, д, J=6,1 Гц), 5,00 (2Н, с), 5,06 (2Н, с), 6,32 (1Н, с), 6,83 (2Н, д, J=8,6 Гц), 6,96 (2Н, д, J=8,6 Гц), 7,28-7,35 (4Н, м), 7,37-7,45 (6Н, м), 8,14 (1Н, т, J=6,1 Гц), 8,27-8,38 (2Н, с, ушир.).
	61	d6-ДМСО	2,08 (3Н, с), 2,37 (3Н, с), 3,71 (3Н, с), 3,99 (2Н, кв, J=5,7 Гц), 4,35 (2Н, д, J=6,1 Гц), 5,00 (2Н, с), 6,31 (1Н, с), 6,83 (2Н, д, J=8,8 Гц), 6,89 (2Н, д, J=8,8 Гц), 7,31 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,40 (2Н, д, J=8,1 Гц), 8,14 (1Н, т, J=6,1 Гц), 8,23-8,35 (2Н, с, ушир.).
30	62	d6-ДМСО	2,08 (3Н, с), 2,37 (3Н, с), 3,98 (2Н, д, J=5,8 Гц), 4,36 (2Н, д, J=6,0 Гц), 5,13 (2Н, с), 6,33 (1Н, с), 7,32 (2Н, д, J=8,2 Гц), 7,35-7,42 (5Н, м), 7,51 (1Н, с), 7,74 (1Н, д, J=7,8 Гц), 7,97 (1Н, с), 8,19 (1Н, т, J=6,0 Гц), 8,20-8,29 (2Н, с, ушир.).
35	63	d6-ДМСО	2,07 (3Н, с), 2,36 (3Н, с), 3,99 (2Н, кв, J=5,8 Гц), 4,24 (2Н, д, J=6,0 Гц), 5,14 (2Н, с), 6,35 (1Н, с), 6,94 (2Н, д, J=8,3 Гц), 7,32 (3Н, д, J=8,1 Гц), 7,40 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,81 (2Н, д, J=8,3 Гц), 7,92 (1Н, с), 8,17 (1Н, т, J=6,0 Гц), 8,19-8,27 (2Н, с, ушир.).
	64	d6-ДМСО	2,07 (3Н, с), 2,36 (3Н, с), 3,99 (2Н, кв, J=5,6 Гц), 4,36 (2Н, д, J=6,0 Гц), 5,17 (2Н, с), 6,36 (1Н, с), 7,19 (1Н, д, J=7,3 Гц), 7,31 (1Н, с), 7,32 (2Н, д, J=8,0 Гц), 7,39 (2Н, д, J=8,0 Гц), 7,56 (1Н, т, J=7,8 Гц), 7,74 (1Н, д, J=7,7 Гц), 8,15-8,28 (3Н, м).
	65	d6-ДМСО	2,05 (3Н, с), 2,34 (3Н, с), 3,99 (2Н, кв, J=5,7 Гц), 4,336 (2Н, д, J=6,0 Гц), 5,21 (2Н, с), 6,36 (1Н, с), 7,04 (2Н, д, J=8,2 Гц), 7,32 (2Н, д, J=8,0 Гц), 7,40 (2Н, д, J=8,0 Гц), 7,81 (2Н, д, J=8,2 Гц), 8,18 (1Н, т, J=6,0 Гц), 8,25-8,34 (2Н, с, ушир.).
40	66	d6-ДМСО	2,10 (3Н, с), 2,39 (3Н, с), 3,98 (4Н, д, J=5,2 Гц), 4,36 (2Н, д, J=6,1 Гц), 5,09 (2Н, с), 6,34 (1Н, с), 6,83-6,87 (1Н, м), 7,13 (1Н, с), 7,31 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,36 (2Н, д, J=3,4 Гц), 7,40 (2Н, д, J=8,1 Гц), 8,17 (1Н, т, J=6,1 Гц), 8,24-8,38 (4Н, с, ушир.).
	67	d6-ДМСО	2,07 (3Н, с), 2,36 (3Н, с), 3,70 (4Н, с), 4,36 (2Н, д, J=6,1 Гц), 5,11 (2Н, с), 6,35 (1Н, с), 6,92 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,31 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,40 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,43 (2Н, д, J=8,1 Гц), 8,17 (1Н, т, J=6,1 Гц), 8,23-8,36 (4Н, с, ушир.).
45	68	d6-ДМСО	1,84 (3Н, с), 2,07 (3Н, с), 2,36 (3Н, с), 3,98 (2Н, дт, J=5,8 Гц, 5,7 Гц), 4,19 (2Н, д, J=5,9 Гц), 4,36 (2Н, д, J=6,0 Гц), 5,06 (2Н, с), 6,32 (1Н, с), 6,84 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,19 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,32 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,40 (2Н, д, J=8,2 Гц), 8,15 (1Н, т, J=6,1 Гц), 8,25 (2Н, с, ушир.), 8,31 (1Н, д, J=6,0 Гц).
	69	d6-ДМСО	2,10 (3Н, с), 2,40 (3Н, с), 2,72 (2Н, с, ушир.), 3,69 (2Н, с), 4,33 (2Н, д, J=6,1 Гц), 5,16 (2Н, с), 6,34 (1Н, с), 6,80 (1Н, д, J=7,7 Гц), 7,20-7,26 (5Н, м), 7,34-7,47 (4Н, м), 7,52-7,63 (3Н, м), 8,08 (1Н, т, J=6,1 Гц).
	70	d6-ДМСО	2,10 (3Н, с), 2,20 (2Н, с, ушир.), 2,40 (3Н, с), 3,67 (2Н, с), 4,33 (2Н, д, J=6,0 Гц), 5,13 (2Н, с), 6,34 (1Н, с), 6,97 (2Н, д, J=8,2 Гц), 7,20-7,26 (4Н, м), 7,32-7,39 (1Н, м), 7,41-7,47 (2Н, м), 7,52-7,63 (4Н, м), 8,08 (1Н, т, J=6,1 Гц).

	71	d6-ДМСО	2,11 (3H, c), 2,41 (3H,c), 3,20-3,40 (2H, c, ушир), 3,69 (2H, c), 4,33 (2H, д, J=6,1 Гц), 5,18 (2H, c), 6,34 (1H, c), 6,82 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,25 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,34 (1H, c), 7,45 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,47-7,50 (1H, м), 7,61 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,99-8,01 (1H, м), 8,09 (1H, т, J=6,1 Гц), 8,57 (1H, дд, J=1,5 Гц, 5,0 Гц), 8,81-8,83 (1H, м).
5	72	d6-ДМСО	2,11 (3H, c), 2,41 (3H, c), 3,20-3,40 (2H, ушир.с), 3,68 (2H, c), 4,33 (2H, д, J=6,1 Гц), 5,19 (2H, c), 6,36 (1H,c), 6,86 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,25 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,43 (1H, c), 7,45 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,62 (2H, дд, J=1,5 Гц, 4,5 Гц), 7,68 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,09 (1H, т, J=6,1 Гц), 8,63 (2H, дд, J=1,5 Гц, 4,5 Гц).
	73	d6-ДМСО	2,08 (3H, c), 2,37 (3H, c), 3,04 (4H, т, J=4,9 Гц), 3,23-3,37 (2H, c, ушир), 3,68 (2H, c), 3,71 (4H, т, J=4,9 Гц), 4,33 (2H, д, J=6,1 Гц), 5,01 (2H, c), 6,19 (1H, 7,6 Гц), 6,31 (1H, c), 6,61 (1H, c), 6,81 (1H, дд, J=2,1 Гц, 9,2 Гц), 7,12-7,15 (1H, м), 7,20 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,25 (2H, д, J=8,2 Гц), 8,05 (1H, т, J=6,1 Гц).
10	74	d6-ДМСО	1,48-1,54 (2H, м), 1,55-1,59 (4H, м), 2,08 (3H, c), 2,37 (3H, c), 3,05-3,09 (4H, м), 3,25-3,36 (2H, c, ушир), 3,72 (2H, c), 4,33 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,00 (2H, c), 6,16 (1H, д, J=7,5 Гц), 6,31 (1H, c), 6,55 (1H, c), 6,78 (1H, дд, J=2,0 Гц, 8,2 Гц), 7,10 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,22 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,26 (2H, д, J=8,2 Гц), 8,06 (1H, т, J=6,0 Гц).
	75	CD ₃ OD	2,05 (3H, c), 3,61 (3H, c), 3,91 (2H, c), 3,97 (2H, c), 4,46 (2H, c), 6,65 (1H, c), 7,03 (2H, д, J=7,2 Гц), 7,15 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,22 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,34 (4H, c).
15	76	d6-ДМСО	1,92 (3H, c), 3,19-3,42 (2H, c, ушир), 3,67 (2H, c), 3,85 (2H, c), 4,36 (2H, д, J=6,1 Гц), 6,57 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,12-7,30 (9H, м), 8,25 (1H, т, J=6,0 Гц), 11,10 (1H, c, ушир).
	77	d6-ДМСО	0,91 (3H, т, J=7,0 Гц), 2,01 (3H, c), 3,69 (2H, c), 3,96 (2H, c), 4,15 (2H, кв, J=7,0 Гц), 4,33 (2H, д, J=6,1 Гц), 6,69 (1H, c), 7,07 (2H, д, J=7,2 Гц), 7,14-7,22 (4H, м), 7,25-7,31 (5H, м), 8,36 (1H, т, J=6,1 Гц).
	78	d6-ДМСО	0,67 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,24-1,34 (2H, м), 2,01 (3H, c), 3,70 (2H, c), 3,95 (2H, c), 4,09 (2H, т, J=7,6 Гц), 4,32 (2H, д, J=6,1 Гц), 6,68 (1H, c), 7,07 (2H, д, J=7,2 Гц), 7,16-7,22 (4H, м), 7,25-7,31 (5H, м), 8,35 (1H, т, J=6,1 Гц).
20	79	d6-ДМСО	1,15 (6H, д, J=7,6 Гц), 3,68-3,74 (1H, м), 4,00 (2H, c), 4,03-4,13 (1H, м), 4,41 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,40 (2H, c), 7,31-7,41 (6H, м), 7,82 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,93 (1H, c), 8,15 (2H, ушир.с + соль HCl), 8,28 (1H, c), 8,69 (1H, т, J=6,0 Гц).
	80	CD ₃ OD	2,68 (3H, c), 3,89 (2H, c), 4,50 (2H, c), 5,46 (2H, c), 7,21 (1H, c), 7,33 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,36 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,39-7,46 (3H, м), 7,89-7,92 (3H, м).
	81	CD ₃ OD	2,40 (3H, c), 3,97 (2H, c), 4,48 (2H, c), 5,40 (2H, c), 7,36 (4H, c), 7,41-7,46 (4H, м), 7,89-7,93 (2H, м), 8,16 (1H, c).
25	82	d6-ДМСО	3,98 (2H, кв, J=5,7 Гц), 4,39 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,61 (2H, c), 7,33 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,41 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,49-7,53 (3H, м), 7,76 (1H, c), 7,91-7,94 (2H, м), 8,15-8,40 (2H, c, ушир), 8,55 (2H, c), 8,94 (1H, т, J=5,8 Гц).
	83	d6-ДМСО	3,98 (2H, кв, J=5,64 Гц), 4,39 (2H, д, J=5,96), 5,61 (2H, c), 7,32 (2H, д, J=8,16), 7,42 (2H, д, J=8,16 Гц), 7,50 (3H, м), 7,76 (1H, c), 7,93 (2H, дд, J=2,44 Гц, 7,16 Гц), 8,33 (2H, c, ушир), 8,56 (1H, c), 8,96 (1H, т).
30	84	CD ₃ OD	4,05 (2H, c), 4,44 (2H, c), 5,25 (2H, c), 6,96-7,03 (2H, м), 7,22-7,36 (4H, м), 7,39-7,57 (7H, м), 7,66-7,68 (1H, м), 8,09 (1H, c).
	85	d6-ДМСО	1,98 (3H, c), 3,98 (2H, кв, J=5,68 Гц), 4,38 (2H, д, J=5,92 Гц), 5,21 (2H, c), 5,31 (2H, c), 7,15 (2H, д, J=5,68 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,16 Гц), 7,22 (2H, д, J=7,60 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,08), 7,39 (2H, д, J=8,04 Гц), 7,51 (1H, c), 7,53 (1H, c), 7,89 (1H, c), 8,25 (1H, c), 8,68 (1H, т, J=6,08 Гц).
35	86	d6-ДМСО	2,08 (3H, c), 2,14 (3H, c), 3,98 (2H, кв, J=5,82 Гц), 4,39 (2H, д, J=6,79 Гц), 5,16 (2H, c), 5,31 (2H, c), 7,07 (2H, д, J=8,01 Гц), 7,22 (2H, д, J=8,01 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,33 Гц), 7,38 (2H, д, J=8,33 Гц), 7,89 (1H, c), 8,08 (3H, c, ушир), 8,24 (1H, c), 8,67 (1H, т, J=5,90 Гц).
40	87	d6-ДМСО	3,23 (2H, c, ушир), 3,55 (2H, c, ушир), 3,88 (6H, c, ушир), 3,98 (2H, кв, J=5,8 Гц), 4,40 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,39 (2H, c), 7,27-7,36 (6H, м), 7,40 (2H, д, 8,1 Гц), 7,94 (1H, c), 8,25 (2H, c, ушир), 8,31 (1H, c), 8,71 (1H, c).
	88	d6-ДМСО	3,99 (2H, кв, J=5,19 Гц), 4,41 (2H, д, J=6,136 Гц), 5,45 (2H, c), 7,00-7,03 (4H, м), 7,14-7,18 (1H, м), 7,33-7,39 (7H, м), 8,07 (3H, c, ушир), 8,81 (1H, c), 9,07-9,10 (1H, м).
	89	d6-ДМСО	0,88-0,95 (2H, м), 0,97-1,04 (2H, м), 2,50-2,70 (2H, ушир.с), 4,33 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,07 (2H, c), 5,31 (2H, c), 6,21 (1H, тд, J=1,4 Гц, 6,7 Гц), 6,40 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,16-7,31 (8H, м), 7,40 (1H, ддд, J=2,1 Гц, 6,6 Гц, 8,8 Гц), 7,75 (1H, дд, J=1,5 Гц, 6,8 Гц), 7,87 (1H, c), 8,23 (1H, c), 8,55 (1H, т, J=6,0 Гц).
	90	d6-ДМСО	2,06 (3H, c), 2,35 (3H, c), 3,86 (2H, c), 4,35 (2H, д, J=6,1 Гц), 5,06 (4H, c), 6,23 (1H, дт, J=1,4 Гц, 6,7 Гц), 6,32 (1H, c), 6,40 (1H, д, J=6,8 Гц), 6,86-6,88 (2H, м), 7,23-7,25 (2H, м), 7,27-7,29 (2H, м), 7,32-7,34 (2H, м), 7,42 (1H, ддд, J=2,1 Гц, 6,6 Гц, 9,2 Гц), 7,75 (1H, ддд, J=0,4 Гц, 2,0 Гц, 6,8 Гц), 8,11 (1H, т, J=6,0 Гц).
45	91	d6-ДМСО	2,07 (3H, c), 2,28 (3H, c), 2,38 (3H, c), 3,67 (2H, c), 4,31 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,07 (4H, c), 6,24 (1H, тд, J=1,4 Гц, 6,7 Гц), 6,32-6,37 (1H, м), 6,42 (1H, дд, J=0,7 Гц, 9,1 Гц), 6,87 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,09 (2H, м), 7,17 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,25 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,42 (1H, ддд, J=2,1 Гц, 6,6 Гц, 8,8 Гц), 7,72-7,79 (1H, м), 7,93 (1H, т, J=5,9 Гц).
	92	d6-ДМСО	0,94 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,98 (3H, c), 2,28 (3H, c), 3,67 (2H, c), 3,92 (2H, c), 4,14 (2H, кв, J=7,0 Гц), 4,31 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,03 (2H, c), 6,21 (1H, тд, J=6,7 Гц, 1,4 Гц), 6,39 (1H, д, J=

		9,1 Гц), 6,70 (1Н, с), 7,03 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,06-7,16 (3Н, м), 7,20 (2Н, д, J=8,2 Гц), 7,40 (1Н, ддд, J=8,9 Гц, 6,6 Гц, 2,1 Гц), 7,73 (1Н, дд, J=6,8 Гц, 1,6 Гц), 8,23 (1Н, т, J=5,9 Гц).
93	d6-ДМСО	0,80-0,88 (2Н, м), 0,88-0,98 (5Н, м), 1,98 (3Н, с), 3,92 (2Н, с), 4,13 (2Н, кв, J=6,9 Гц), 4,31 (2Н, д, J=6,1 Гц), 5,03 (2Н, с), 6,21 (1Н, тд, J=6,7 Гц, 1,4 Гц), 6,39 (1Н, д, J=9,1 Гц), 6,67 (1Н, с), 7,02 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,11-7,28 (6Н, м), 7,40 (1Н, ддд, J=8,9 Гц, 6,6 Гц, 2,1 Гц), 7,73 (1Н, дд, J=6,8 Гц, 1,6 Гц), 8,32 (1Н, т, J=6,1 Гц).
94	d6-ДМСО	1,87 (1Н, с), 1,96 (1Н, т, J=1,2 Гц), 2,01 (3Н, с), 2,32-2,35 (8Н, м), 3,69 (1Н, с), 4,28 (1Н, с), 4,34 (2Н, д, J=4,8 Гц), 5,03-5,04 (4Н, м), 6,22 (1Н, дт, J=1,4 Гц, 6,7 Гц), 6,28-6,29 (1Н, м), 6,38-6,40 (1Н, м), 6,83-6,85 (2Н, м), 6,92-6,93 (1Н, м), 6,98 (1Н, с), 7,21-7,23 (2Н, м), 7,40 (1Н, ддд, J=2,1 Гц, 6,6 Гц, 9,2 Гц), 7,75 (1Н, ддд, J=0,4 Гц, 2,0 Гц, 6,8 Гц) м.д. NH2 не наблюдается.
95	d6-ДМСО	0,95 (3Н, т, J=6,8 Гц), 1,87 (2Н, с), 1,94 (3Н, с), 1,96 (2Н, т, J=1,24 Гц), 2,31 (6Н, с), 3,91 (2Н, с), 4,15 (2Н, кв, J=6,8 Гц), 4,35 (2Н, д, J=4,9 Гц), 5,04 (2Н, с), 6,21 (1Н, дт, J=1,4 Гц, 6,7 Гц), 6,38-6,41 (1Н, м), 6,21-6,22 (1Н, м), 6,89-6,96 (2Н, м, 7,01-7,03 (2Н, м), 7,19-7,21 (2Н, м), 7,41 (1Н, ддд, J=2,1 Гц, 6,6 Гц, 9,1 Гц), 7,73-7,78 (2Н, м).
96	d6-ДМСО	1,98 (3Н, с), 2,07 (3Н, с), 2,35 (3Н, с), 2,69-3,03 (2Н, ушир.с), 3,69 (2Н, с), 4,34 (2Н, д, J=6,1 Гц), 5,06 (2Н, с), 5,19 (2Н, с), 6,26-6,36 (1Н, м), 6,85 (2Н, д, J=8,2 Гц), 7,15 (2Н, д, J=8,2 Гц), 7,18-7,31 (5Н, м), 7,46-7,55 (1Н, м), 8,07 (1Н, т, J=6,2 Гц).
97	d6-ДМСО	2,04 (3Н, с), 2,11 (3Н, с), 2,34 (3Н, с), 2,41 (3Н, с), 3,23 (2Н, ушир.с), 3,70 (2Н, с), 4,36 (2Н, д, J=5,8 Гц), 5,11 (2Н, с), 5,25 (2Н, с), 6,40 (1Н, с), 6,91 (2Н, д, J=8,0 Гц), 7,08-7,15 (2Н, м), 7,19-7,22 (3Н, м), 7,29 (1Н, с), 7,58 (1Н, с), 7,98 (1Н, т, J=5,5 Гц).
98	d6-ДМСО	0,82-0,90 (2Н, м), 0,90-0,96 (2Н, м), 1,97 (3Н, с), 2,05 (3Н, с), 2,35 (3Н, с), 2,55 (2Н, ушир.с), 4,31 (2Н, д, J=6,1 Гц), 5,05 (2Н, с), 5,19 (2Н, с), 6,31 (1Н, с), 6,84 (2Н, д, J=8,2 Гц), 7,11-7,21 (4Н, м), 7,21-7,27 (3Н, м), 7,52 (1Н, с), 8,05 (1Н, т, J=6,1 Гц).
99	d6-ДМСО	0,94 (3Н, т, J=7,0 Гц), 1,82 (2Н, с, ушир), 1,98 (6Н, м), 2,27 (3Н, с), 3,64 (2Н, с), 3,92 (2Н, с), 4,14 (2Н, кв, J=6,9 Гц), 4,30 (2Н, д, J=5,9 Гц), 5,17 (2Н, с), 6,70 (1Н, с), 7,02 (2Н, д, J=8,2 Гц), 7,04-7,17 (5Н, м), 7,22 (1Н, с), 7,49 (1Н, с), 8,21 (1Н, т, J=5,9 Гц).
100	d6-ДМСО	0,82-0,88 (2Н, м), 0,88-0,98 (5Н, м), 1,98 (6Н, с), 3,92 (2Н, с), 4,13 (2Н, кв, J=6,9 Гц), 4,31 (2Н, д, J=6,1 Гц), 5,17 (2Н, с), 6,67 (1Н, с), 7,01 (2Н, д, J=8,2 Гц), 7,11 (2Н, д, J=8,2 Гц), 7,16 (2Н, д, J=8,4 Гц), 7,19-7,26 (3Н, м), 7,49 (1Н, с), 8,32 (1Н, т, J=6,1 Гц).
101	d6-ДМСО	1,98 (3Н, с), 2,01 (3Н, с), 2,02-2,14 (2Н, с, ушир), 2,32 (6Н, с), 2,34 (3Н, с), 3,61 (2Н, с), 4,33 (2Н, д, J=5,0 Гц), 5,03 (2Н, с), 5,18 (2Н, с), 6,29 (1Н, с), 6,83 (2Н, д, J=8,2 Гц), 6,95 (2Н, с), 7,14 (2Н, д, J=8,2 Гц), 7,22 (1Н, с), 7,42 (1Н, т, J=5,0 Гц), 7,51 (1Н, с).
102	d6-ДМСО	0,94 (3Н, т, J=7,0 Гц), 1,94 (3Н, с), 1,98 (3Н, с), 2,32 (6Н, с), 3,66 (2Н, с), 3,90 (2Н, с), 4,14 (2Н, кв, J=6,9 Гц), 4,35 (2Н, д, J=5,0 Гц), 5,17 (2Н, с), 6,61 (1Н, с), 6,97-7,01 (м, 4Н), 7,10 (2Н, д, J=8,2 Гц), 7,22 (1Н, с), 7,49 (1Н, с), 7,78 (1Н, т, J=5,0 Гц).
103		0,79-0,95 (4Н, м), 1,98 (3Н, с), 2,36 (2Н, ушир.с), 4,34 (2Н, д, J=5,9 Гц), 5,20 (2Н, с), 5,30 (2Н, с), 7,12-7,27 (9Н, м), 7,51 (1Н, с), 7,87 (1Н, с), 8,22 (1Н, с), 8,53 (1Н, т, J=6,0 Гц).
104		1,98 (3Н, с), 3,20-3,40 (2Н, ушир.с), 3,70 (2Н, с), 4,35 (2Н, д, J=6,4 Гц), 5,19 (2Н, с), 5,21 (2Н, с), 7,12-7,32 (9Н, м), 7,52 (1Н, д, J=0,7 Гц), 7,67 (1Н, д, J=1,3 Гц), 7,81 (1Н, д, J=1,3 Гц), 8,38 (1Н, т, J=6,4 Гц).
105		0,81-0,89 (2Н, м), 0,89-0,96 (2Н, м), 1,98 (3Н, с), 2,66 (2Н, ушир.с), 4,32 (2Н, д, J=6,4 Гц), 5,17 (2Н, с), 5,21 (2Н, с), 7,13-7,24 (7Н, м), 7,27 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,51 (1Н, с), 7,67 (1Н, д, J=1,3 Гц), 7,82 (1Н, д, J=1,2 Гц), 8,35 (1Н, т, J=6,4 Гц).
106		1,98 (3Н, с), 2,27 (3Н, с), 3,32 (2Н, ушир.с), 3,65 (2Н, с), 4,34 (2Н, д, J=5,6 Гц), 5,21 (2Н, с), 5,30 (2Н, с), 7,05-7,25 (8Н, м), 7,52 (1Н, с), 7,89 (1Н, с), 8,24 (1Н, с), 8,38 (1Н, т, J=5,7 Гц).
107		1,98 (3Н, с), 2,27 (3Н, с), 2,19-2,41 (2Н, ушир.с), 3,64 (2Н, с), 4,34 (2Н, д, J=6,2 Гц), 5,19 (2Н, с), 5,21 (2Н, с), 7,05 (1Н, д, J=7,9 Гц), 7,08-7,14 (2Н, м), 7,18 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,23 (1Н, с), 7,28 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,52 (1Н, с), 7,69 (1Н, д, J=1,2 Гц), 7,82 (1Н, д, J=1,2 Гц), 8,17 (1Н, т, J=6,2 Гц).
108		1,98 (3Н, с), 2,89 (2Н, ушир.с), 3,70 (2Н, с), 4,39 (2Н, д, J=6,3 Гц), 5,22 (2Н, с), 5,61 (2Н, с), 7,11-7,36 (9Н, м), 7,52 (1Н, с), 8,61 (1Н, с), 9,02 (1Н, т, J=6,2 Гц).
109		1,91 (2Н, ушир.с), 1,98 (3Н, с), 2,28 (3Н, с), 3,63 (2Н, с), 4,38 (2Н, д, J=6,1 Гц), 5,22 (2Н, с), 5,61 (2Н, с), 7,01-7,16 (3Н, м), 7,17-7,26 (3Н, м), 7,31 (2Н, д, J=8,2 Гц), 7,52 (1Н, с), 8,62 (1Н, с), 8,85 (1Н, т, J=6,1 Гц).
110		0,87-1,11 (4Н, м), 1,99 (3Н, с), 4,39 (2Н, д, J=6,3 Гц), 4,80 (2Н, с), 5,22 (2Н, с), 5,62 (2Н, с), 7,12-7,38 (9Н, м), 7,53 (1Н, с), 8,62 (1Н, с), 9,03 (1Н, т, J=6,3 Гц).
111	d6-ДМСО	1,97 (3Н, с), 2,14-2,30 (2Н, с, ушир), 2,29 (6Н, с), 3,62 (2Н, с), 4,36 (2Н, д, J=4,8 Гц), 5,20 (2Н, с), 5,27 (2Н, с), 6,97 (2Н, с), 7,16 (2Н, д, J=8,3 Гц), 7,20 (2Н, д, J=8,3 Гц), 7,22 (1Н, с), 7,51 (1Н, с), 7,86 (1Н, с), 7,95 (1Н, т, J=4,7 Гц), 8,23 (1Н, с).
112	d6-ДМСО	1,82-2,00 (2Н, с, ушир), 1,98 (3Н, с), 2,31 (6Н, с), 3,60 (с, 2Н), 4,39 (2Н, д, J=5,5 Гц), 5,17 (2Н, с), 5,20 (2Н, с), 6,95 (2Н, с), 7,17 (2Н, д, J=8,3 Гц), 7,22 (с, 1Н), 7,25 (2Н, д, J=8,2 Гц), 7,45 (1Н, т, J=5,4 Гц), 7,51 (1Н, м), 7,69 (1Н, д, J=1,3 Гц), 7,77 (1Н, д, J=1,3 Гц).
113	d6-ДМСО	1,91-2,04 (2Н, с, ушир), 1,98 (3Н, с), 2,32 (6Н, с), 3,60 (2Н, с), 4,43 (2Н, д, J=5,3 Гц), 5,21 (2Н, с), 5,59 (2Н, с), 6,95 (2Н, с), 7,18 (2Н, д, J=8,2 Гц), 7,22 (1Н, с), 7,28 (2Н, д, J=8,2 Гц), 7,52 (1Н, с), 8,29 (1Н, т, J=5,2 Гц), 8,59 (1Н, с).

5	114	d6-ДМСО	1,98 (3H, c), 2,28 (3H, c), 2,36 (6H, c), 3,93 (2H, д, J=5,5 Гц), 4,37 (2H, д, J=5,0 Гц), 5,18 (2H, c), 5,20 (2H, c), 7,09 (2H, c) 7,14-7,20 (4H, м) 7,23 (1H, c), 7,52 (1H, c), 7,86 (1H, т, J=4,9 Гц), 8,08 (3H, ушир.с), 8,14 (1H, c).
	115	d6-ДМСО	1,98 (3H, c), 2,38 (6H, c), 2,43 (3H, c), 3,94 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,40 (2H, д, J=5,0 Гц), 5,20 (2H, c), 5,27 (2H, c), 7,06-7,09 (4H, м), 7,15-7,18 (2H, м) 7,23 (1H, c), 7,52 (1H, c), 7,89 (1H, c), 7,99 (1H, т, J=4,9 Гц), 8,08 (2H, ушир.с), 8,14 (1H, c).
	116	d6-ДМСО	1,98 (3H, c), 2,38 (6H, c), 2,43 (3H, c), 3,94 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,40 (2H, д, J=5,0 Гц), 5,20 (2H, c), 5,27 (2H, c), 7,06-7,09 (4H, м), 7,15-7,18 (2H, м) 7,23 (1H, c), 7,52 (1H, c), 7,89 (1H, c), 7,99 (1H, т, J=4,9 Гц), 8,08 (2H, ушир.с), 8,14 (1H, c).
10	117	d6-ДМСО	1,99 (3H, c), 2,09 (2H, ушир.с), 3,71 (2H, c), 4,36 (2H, д, J=5,9 Гц), 5,23 (2H, c), 5,41 (2H, c), 7,02 (1H, д, J=11,2 Гц), 7,08 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,24 (1H, c), 7,29 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,42 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,54 (1H, c), 8,44 (1H, c), 8,80 (1H, т, J=5,9 Гц).
	118	d6-ДМСО	1,98 (3H, c), 2,30 (6H, c), 3,61 (2H, c), 4,36 (2H, д, J=4,7 Гц), 5,21 (2H, c), 5,36 (2H, c), 6,98 (2H, c), 7,17-2,26 (5H, м), 7,53 (1H, c), 8,20 (1H, т, J=4,6 Гц), 8,38 (1H, c).
	119	d6-ДМСО	1,70-2,20 (2H, ушир.с), 1,99 (3H, c), 2,18 (3H, д, J=1,6 Гц), 3,71 (2H, c), 4,36 (2H, д, J=5,2 Гц), 5,23 (2H, c), 5,40 (2H, c), 7,05 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,21-7,29 (6H, м), 7,54 (1H, c), 8,44 (1H, c), 8,65 (1H, т, J=5,2 Гц).
15	121	d6-ДМСО	0,94 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,98 (8H, м), 3,67 (2H, c), 3,92 (2H, c), 4,14 (2H, кв, J=6,9 Гц), 4,33 (2H, д, J=6,1 Гц), 5,17 (2H, c), 6,68 (1H, c), 7,01 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,11 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,15-7,29 (5H, м), 7,49 (1H, c), 8,34 (1H, т, J=6,1 Гц).
	122	d6-ДМСО	0,94 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,98 (3H, c), 3,71 (2H, c), 3,92 (2H, c), 4,13 (2H, кв, J=6,9 Гц), 4,33 (2H, д, J=6,1 Гц), 5,03 (2H, c), 6,21 (1H, тд, J=6,7 Гц, 1,4 Гц), 6,39 (1H, д, J=9,1 Гц), 6,68 (1H, c), 7,02 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,17-7,23 (4H, м), 7,26 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,40 (1H, ддд, J=8,8 Гц, 6,6 Гц, 2,1 Гц), 7,70-7,76 (1H, м), 8,35 (1H, т, J=6,2 Гц).
	123	d6-ДМСО	1,11 (3H, т, J=6,9 Гц), 2,05 (3H, c), 3,67 (2H, c), 4,10 (2H, c), 4,34 (2H, д, J=6,1 Гц), 4,40 (2H, кв, J=6,9 Гц), 6,66 (1H, c), 7,15-7,28 (5H, м), 7,44-7,53 (3H, м), 7,86-7,93 (2H, м), 8,34 (1H, т, J=6,2 Гц).
20	124	d6-ДМСО	2,31 (3H, c), 2,36 (6H, c), 2,80 (3H, c), 3,92 (2H, д, J=5,72 Гц), 4,39 (2H, д, J=5,0 Гц), 5,46 (2H, c), 7,09 (2H, c), 7,68-7,75 (2H, м), 7,91-7,92 (1H, м), 7,98-8,07 (1H, м), 8,27 (1H, c), 8,37 (3H, c), 8,62 (1H, д, J=7,56 Гц).
	126	d6-ДМСО	2,36 (6H, c), 2,87 (3H, c), 3,91 (2H, д, J=5,6 Гц), 4,41 (2H, д, J=4,8 Гц), 5,68 (2H, c), 7,13 (2H, c), 7,81 (1H, c), 7,86 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,17-8,34 (4H, м), 8,39 (1H, c), 8,53 (1H, c), 8,78 (1H, ушир.с).
	127	d6-ДМСО	2,37 (6H, c), 2,89 (3H, c), 3,92 (2H, д, J=5,36 Гц), 4,43 (2H, д, J=4,9 Гц), 5,80 (2H, c), 7,14 (2H, c), 7,76-7,82 (1H, м), 7,92 (1H, c), 7,99 (1H, c), 8,27 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,37 (3H, c), 8,64 (1H, c), 8,81 (1H, ушир.с).
25	128	d6-ДМСО	2,07 (3H, c), 2,35 (6H, c), 2,41 (3H, c), 2,63 (3H, c), 3,65 (2H, c), 4,35 (2H, д, J=4,7 Гц), 5,25 (2H, c), 6,35 (1H, c), 6,97 (2H, c), 7,30-7,34 (2H, м), 7,38 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,51 (1H, ушир.с), 7,89 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,15 (1H, д, J=8,1 Гц).
	129	d6-ДМСО	2,01 (4H, c), 2,37 (6H, c), 3,65-3,72 (4H, м), 3,91 (2H, д, J=5,6 Гц), 4,41 (2H, д, J=4,9 Гц), 5,55 (2H, c), 6,55 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,03 (1H, c), 7,16 (2H, c), 7,92 (1H, д, J=6,5 Гц), 8,42 (2H, c), 8,49 (1H, c), 8,58 (1H, c).
	30		

Биологические методы

Способность соединений формулы (I) ингибировать плазменный калликреин можно определить с использованием следующих биологических анализов:

35 Определение ИК₅₀ для плазменного калликреина

In vitro активность ингибирования плазменного калликреина определяли с использованием стандартных опубликованных методов (см., например, Johansen et al., Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori et al., Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Stürzebecher et al., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). Человеческий плазменный калликреин (Протоген) инкубировали при 37°C с фторогенным субстратом H-DPro-Phe-Arg-AFC и различными концентрациями испытываемого соединения. Остаточную ферментативную активность (начальная скорость реакции) определяли путем измерения изменения оптического поглощения при 410 нм и определяли ИК₅₀ значение для испытываемого соединения.

45 Данные, полученные из этих анализов, представлены в таблице 15 ниже. Как правило, но не исключительно, предпочтительные соединения демонстрируют значение ИК₅₀ меньше чем 200 нМ.

Таблица 15	
Пример №	ИК ₅₀ (человеческий РКаI) нМ
1	63
2	15
3	6
4	121
8	348
9	543
19	571
11	2419
12	5119
13	2383
14	2295
15	5694
16	186
17	492
18	435
19	768
20	4947
21	4522
22	3269
23	1596
24	431
25	1327
26	437
27	848
28	1326
29	140
30	773
31	251
32	732
33	919
34	3599
35	2100
36	203
37	170
38	2311
39	1092
40	1661
41	4704
42	953
43	196
44	355
45	135
46	1164
47	74
48	624
49	89
50	56
51	341
52	475
53	677
54	30
55	3267
56	3856

RU 2 660 421 C2

5

57	7178
58	4915
59	2742
60	3115
61	2990
62	6034
63	7338
64	6253
65	4558
66	5383
67	3503
68	2093
69	689
70	4593
71	702
72	3021
73	7580
74	1584
75	4499
76	8767
77	3722
78	4133
79	5546

10

15

20

25

30

35

40

45

80	2340
81	695
82	488
83	452
84	8379
85	11
86	7
87	5480
88	6989
89	226
90	114
91	29
92	40
93	2845
94	11
95	16
96	63
97	28
98	701
99	38
100	2321
101	4
102	11
103	694
104	30
105	941
106	2
107	3
108	33
109	5
110	2584
111	1
112	2

113	2
114	0,6
115	8
116	11699
117	51
118	1
119	9
121	155
122	151
123	2149
124	2
125	3
126	3
127	731
128	934
129	24

Выбранные соединения далее скринировали на ингибиторную активность против соответствующего фермента KLK1. Способность соединений формулы (I) ингибировать KLK1 можно определить с использованием следующего биологического анализа:

Определение ИК₅₀ для KLK1

In vitro активность ингибирования KLK1 определяли с использованием стандартных опубликованных методов (см., например, Johansen et al., Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori et al., Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Stürzebecher et al., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). Человеческий KLK1 (Callbiochem) инкубировали при 37°C с фторогенным субстратом H-DVal-Leu-Arg-AFC и различными концентрациями испытываемого соединения. Остаточную ферментативную активность (начальная скорость реакции) определяли путем измерения изменения оптического поглощения при 410 нм и определяли ИК₅₀ значение для испытываемого соединения.

Данные, полученные из этого анализа, представлены в таблице 16 ниже:

Таблица 16 (KLK1 Активность)	
Пример №	ИК ₅₀ (человеческий KLK1) нМ
1	>10,000
2	>10,000
3	>10,000
4	>10,000
8	6360
9	>10,000
10	>10,000
11	>10,000
12	>10,000
13	>10,000
14	6370
15	>10,000
16	>10,000
17	>10,000
18	>10,000
19	>10,000
20	2400
21	7500
22	>10,000
23	>10,000

RU 2 660 421 C2

5

24	>10,000
25	>10,000
26	>10,000
27	>10,000
28	>10,000
29	>10,000
30	>10,000
31	8080
32	>10,000
33	>10,000
34	>10,000

10

15

20

25

30

35

40

45

35	>10,000
36	>10,000
37	>10,000
38	>10,000
39	>10,000
40	>10,000
41	>10,000
43	>10,000
44	>10,000
45	>10,000
46	4890
47	>10,000
48	>10,000
49	>10,000
50	>10,000
51	>10,000
52	>10,000
53	>10,000
54	>10,000
56	5480
57	>10,000
58	>10,000
59	>10,000
60	>10,000
61	>10,000
62	>10,000
63	>10,000
64	>10,000
65	>10,000
66	4230
67	6970
68	>10,000
69	>10,000
70	>10,000

71	>10,000
72	>10,000
73	>10,000
74	>10,000
75	>10,000
76	>10,000
77	>10,000
78	>10,000
79	>10,000
80	>10,000

5

10

15

20

81	>10,000
82	>8660
83	>10,000
84	>10,000
85	>8510
86	>10,000
87	>10,000
88	>10,000
89	>10,000
90	>10,000
91	>10,000
92	10,000
93	>10,000
94	10900
95	3900
96	>10,000
97	>10,000
98	>10,000
99	>10,000
100	>10,000
101	6310
102	4270
103	>10000
104	>10000

25

30

35

40

105	>10000
106	>10000
107	>10000
108	>10000
109	>10000
110	>10000
111	>10000
112	>10000
113	>10000
114	>10000
115	>10000
116	>10000
117	>10000
118	>10000
119	>10000
121	>10,000
122	>10,000
123	>10,000
124	301
125	657
126	566
127	>10,000
128	2660
129	>10,000

Выбранные соединения далее скринировали на ингибиторную активность против соответствующих ферментов плазмينا, тромбина, трипсина, Фактора Ха и Фактора XIIa. Способность соединений формулы (I) ингибировать эти ферменты можно определить с использованием следующих биологических анализов:

Определение селективности в отношении фермента

Человеческие серинпротеазные ферменты плазмин, тромбин, трипсин, Фактор Ха

и Фактор XIIa анализировали на ферментативную активность с использованием подходящего фторогенного субстрата. Протеазную активность измеряли путем мониторинга аккумуляции высвобождаемой флуоресценции из субстрата в течение 5 минут. Линейную скорость увеличения флуоресценции в минуту выражали как процент (%) активности. Км для расщепления каждого субстрата определяли путем стандартного преобразования уравнения Михаэлиса-Ментен. Анализы ингибиторной активности соединений осуществляли при Км концентрации субстрата и активности рассчитывали как концентрацию ингибитора, обеспечивающую 50% ингибирование (ИК₅₀) активности ингибируемого фермента (100%).

Данные, полученные из этих анализов, представлены в Таблице 17 ниже:

Таблица 17 (Данные селективности)				
Пример №	ИК50 (нМ)			
	Тромбин	Трипсин	Плазмин	Фактор XIIa
1	>40000	>40000	>40000	>10000
2	>40000	>40000	24805	>10000
83	>40000	26565	27242	>8510
84	>40000	>40000	>40000	>10000
101				>10000
119				>40000
124				>40000
125				>40000
126				>40000
127				>40000

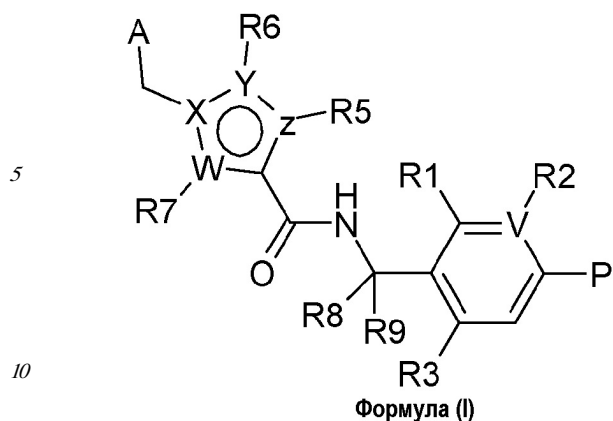
Фармакокинетика

Фармакокинетические исследования выбранных примеров осуществляли для оценки фармакокинетики после введения одной пероральной дозы самцам крыс Sprague-Dawley. Типично, двум или трем крысам вводили разовую п/о дозу 5 мл/кг номинальной 2 мг/мл (10 мг/кг) композиции испытываемого соединения либо в 5% кремофора:5% этанола:90% фосфатно-буферного солевого раствора, либо в 20% Labrasol:80% воды. После введения брали образцы крови в течение 8 часов. Типичные точки времени взятия проб включают 5, 15 и 30 минут, затем 1, 2, 4, 6 и 8 часов. После сбора образцов, образцы крови центрифугировали и фракцию плазмы анализировали на концентрацию испытываемого соединения методом ЖХМС. Данные пероральной активности, полученные из этих исследований, представлены ниже:

Таблица 18 (Данные пероральной активности)			
Пример №	Доза п/о (мг/кг)	С _{max} (нг/мл)	Т _{max} (мин)
1	11	81	280
2	11	59	300
37	10	171	210
43	8,9	71	240
45	10	228	155
101	9,7	67	300

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I),



где

V выбран из C и N так, что ароматическое кольцо, содержащее V, представляет собой фенил или пиридин;

R2 отсутствует, когда V представляет собой N; или, когда присутствует, R2 выбран из H, алкила, алкокси и галогена;

R1 и R3 независимо выбраны из H, алкила, алкокси, галогена и CF₃;

W, X, Y и Z независимо выбраны из C и N, так, что кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пятичленный ароматический гетероцикл;

где

R5, R6 и R7 независимо отсутствуют или независимо выбраны из H, алкила, арила и CF₃;

P представляет собой -C(R10)(R11)NH₂;

R8 и R9 независимо выбраны из H и алкила, или могут вместе образовывать циклоалкильное кольцо;

R10 и R11 независимо выбраны из H и алкила, или могут вместе образовывать циклоалкильное кольцо;

A выбран из арила и гетероарила;

алкил представляет собой линейный насыщенный углеводород, содержащий до 6 атомов углерода (C₁-C₆), или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 6 атомов углерода (C₃-C₆); алкил, необязательно, может быть замещен -NR₁₂R₁₃;

циклоалкил представляет собой моноциклический насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 7 атомов углерода;

алкокси представляет собой линейный O-связанный углеводород, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C₁-C₆), или разветвленный O-связанный углеводород, содержащий от 3 до 6 атомов углерода (C₃-C₆); алкокси, необязательно, может быть замещен арилом;

арил представляет собой фенил; арил, необязательно, может быть замещен заместителем, выбранным из алкила, алкокси, галогена, CN, -морфолинила, -пиперидинила, гетероарила, арила^b, -O-арила^b, -CH₂-арила^b, -(CH₂)₁₋₃-гетероарила, -CONR₁₂R₁₃, -(CH₂)₁₋₃-NR₁₄R₁₅ и NR₁₂R₁₃;

арил^b представляет собой фенил;

гетероарил представляет собой 5, 6, 9 или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, где это возможно, 1 или 2 кольцевых члена, независимо выбранных из N, S и O; гетероарил, необязательно, может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, морфолинила,

арила, $-(CH_2)_{1-3}$ -арила, гетероарила^b и NR12R13;

гетероарил^b представляет собой 5 или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее, где это возможно, 1 или 2 кольцевых члена, независимо выбранных из N, S и O; при этом гетероарил^b, необязательно, может быть замещен алкилом;

R12 и R13 независимо выбраны из H; или R12 и R13 вместе с азотом, с которым они связаны, образуют 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо;

R14 и R15 вместе с азотом, с которым они связаны, образуют 5- или 6-членное ненасыщенное гетероциклическое кольцо с 2 двойными связями, и необязательно может быть оксо-замещенным;

где

когда R5, R6 и R7 отсутствуют или представляют собой H, тогда:

или

R10 и R11 вместе образуют циклоалкильное кольцо;

или

A представляет собой арил, и арил представляет собой фенил, замещенный заместителем, независимо выбранным из гетероарила, арила^b, -O-арила^b, $-CH_2$ -арила^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -гетероарила, -CONR12R13 и $-(CH_2)_{1-3}$ -NR14R15; где

арил^b представляет собой фенил; и

гетероарил представляет собой 5, 6, 9 или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, где это возможно, 1 или 2 кольцевых члена, независимо выбранных из N, S и O, при этом гетероарил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, арила, морфолина, $-(CH_2)_{1-3}$ -арила, гетероарила^b и -NR12R13;

или

A представляет собой гетероарил, и гетероарил представляет собой 5, 6, 9 или 10-членное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее, где это возможно, 1 или 2 кольцевых члена, независимо выбранных из N, S и O, при этом гетероарил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из арила, $-(CH_2)_{1-3}$ -арила и гетероарила^b; где

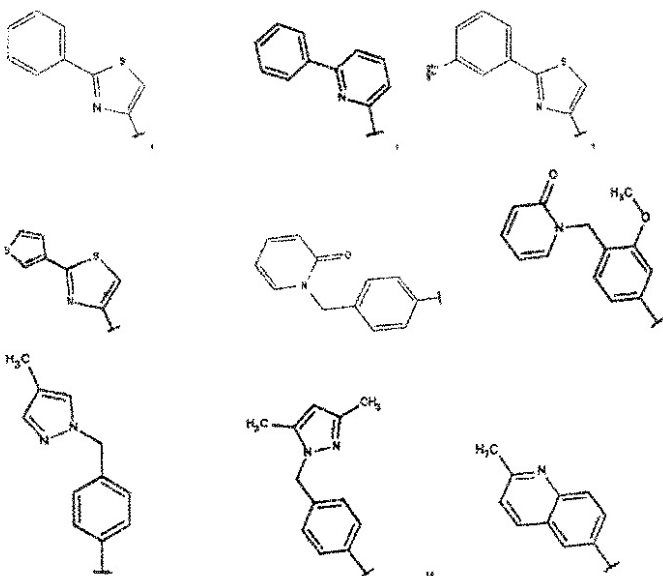
арил представляет собой фенил, при этом арил замещен заместителем, выбранным из алкила, алкокси, галогена, CN, морфолина, пиперидинила, гетероарила, арила^b, -O-арила^b, $-CH_2$ -арила^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -гетероарила, $-(CH_2)_{1-3}$ -NR14R15 и -NR12R13; и

гетероарил^b представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее, где это возможно, 1 или 2 кольцевых члена, независимо выбранных

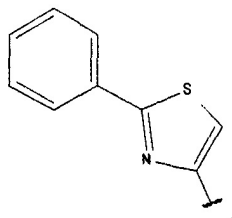
из N, S и O, при этом гетероарил^b замещен алкилом; и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где по меньшей мере один из R5, R6 и R7 выбран из алкила, арила и CF₃.

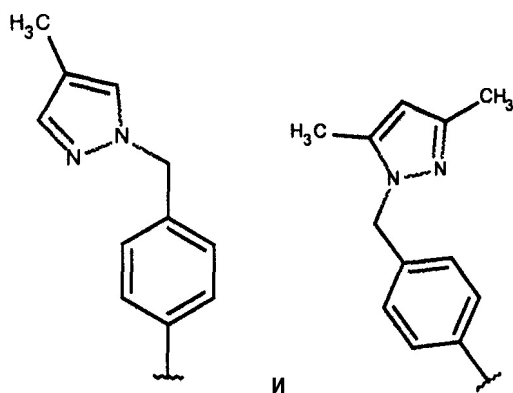
3. Соединение по п.1 или 2, где A выбран из:



4. Соединение по п.1 или 2, где А представляет собой:



5. Соединение по п.1, где R5, R6 и R7 отсутствуют или представляют собой Н; и А выбран из:



6. Соединение по п.1 или 2, где Х представляет собой N, и W, Y и Z представляют собой С.

7. Соединение по п.6, где R5 представляет собой Н, и R6 и R7 представляют собой метил.

8. Соединение по п.1 или 2, где Х и Y представляют собой N, и W и Z представляют собой С.

9. Соединение по п.1 или 2, где Х, Y и Z представляют собой N, и W представляет собой С.

10. Соединение по п.1 или 2, где R8 и R9 представляют собой Н.

11. Соединение п.1 или 2, где:

W представляет собой С;

X представляет собой N;

Y представляет собой С;

Z представляет собой C;
 R5 представляет собой H;
 R6 и R7 представляют собой CH₃;

R8 и R9 представляют собой H; и

R10 и R11 оба представляют собой H или вместе образуют циклопропановое кольцо.

12. Соединение по п.1 или 2, где V представляет собой C.

13. Соединение по п.1 или 2, где R1 выбран из алкила, алкокси, галогена и CF₃.

14. Соединение по п.1 или 2, где R1 представляет собой алкил.

15. Соединение по п.1 или 2, где R3 представляет собой алкил.

16. Соединение по п.1, выбранное из следующих:

4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2-метил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-(1-амино-циклопропил)бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-(6-фенил-пиридин-2-илметил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 1-[2-(3-фтор-фенил)тиазол-4-илметил]-2,5-диметил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-тиофен-3-ил-тиазол-4-илметил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

(6-аминометил-пиридин-3-илметил)амид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-3-фтор-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2-фтор-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2-хлор-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2-трифторметил-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2-метокси-бензиламид 2,5-диметил-1-(2-фенил-тиазол-4-илметил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 1-[4-(3,5-диметил-пиразол-1-илметил)бензил]-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-[4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2-метил-бензиламид 2,5-диметил-1-[4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2-метил-бензиламид 1-этил-4-метил-5-[4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 2,5-диметил-1-[4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 1-этил-4-метил-5-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 2,5-диметил-1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

5 4-аминометил-2-метил-бензиламид 2,5-диметил-1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил) бензил]-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2-метил-бензиламид 1-этил-4-метил-5-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 2,5-диметил-1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил) бензил]-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 1-этил-4-метил-5-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты;

15 4-аминометил-2-метил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-
пиразол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2-метил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-[1,2,3]триазол-
20 4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2-метил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)-бензил]-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

25 4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 1-этил-4-метил-5-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]
30 -1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты;

4-аминометил-бензиламид 1-этил-4-метил-5-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 5-метил-1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил) бензил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

35 4-аминометил-3-фтор-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-3-
трифторметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]-3-трифтомметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-3-фтор-2-метил-бензиламид 1-[4-(4-метил-пиразол-1-илметил)бензил]
40 -3-трифтометил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 3-метил-1-(2-метил-хинолин-6-илметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 5-метил-1-(2-метил-хинолин-6-илметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

45 4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 1-(2-метил-хинолин-6-илметил)-3-
трифторметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

4-аминометил-2,6-диметил-бензиламид 1-(2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-илметил)-3-трифторметил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты;

и их фармацевтически приемлемых солей.

17. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать плазменный калликреин, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-16 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

18. Применение соединения по любому из пп.1-16 в медицине для лечения или профилактики заболевания или состояния, в которое вовлечена активность плазменного калликреина.

19. Применение соединения по любому из пп.1-16 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или состояния, в которое вовлечена активность плазменного калликреина.

20. Способ лечения заболевания или состояния, в которое вовлечена активность плазменного калликреина, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-16.

21. Применение соединения по любому из пп.1-16 в способе лечения заболевания или состояния, в которое вовлечена активность плазменного калликреина.

22. Применение по п.19 или 21, где заболевание или состояние, в которое вовлечена активность плазменного калликреина, выбрано из ухудшения остроты зрения, диабетической ретинопатии, диабетического макулярного отека, наследственной ангиоэдемы, диабета, кровоизлияния в мозг, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, свертывания крови при хирургической операции с искусственным кровообращением и кровотечения, вызванного пост-оперативным вмешательством.

23. Применение по п.19 или 21, где заболевание или состояние, в которое вовлечена активность плазменного калликреина, представляет собой ретинальную сосудистую проницаемость, связанную с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком.

24. Применение по п.19 или 21, где заболевание или состояние, в которое вовлечена активность плазменного калликреина, представляет собой диабетический макулярный отек.

25. Применение по п.19 или 21, где заболевание или состояние, в которое вовлечена активность плазменного калликреина, представляет собой наследственную ангиоэдему.

26. Способ по п.20, где заболевание или состояние, в которое вовлечена активность плазменного калликреина, выбрано из ухудшения остроты зрения, диабетической ретинопатии, диабетического макулярного отека, наследственной ангиоэдемы, диабета, кровоизлияния в мозг, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, свертывания крови при хирургической операции с искусственным кровообращением и кровотечения, вызванного пост-оперативным вмешательством.

27. Способ по п.20, где заболевание или состояние, в которое вовлечена активность плазменного калликреина, представляет собой ретинальную сосудистую проницаемость, связанную с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком.

28. Способ по п.20, где заболевание или состояние, в которое вовлечена активность плазменного калликреина, представляет собой диабетический макулярный отек.

29. Способ по п.20, где заболевание или состояние, в которое вовлечена активность плазменного калликреина, представляет собой наследственную ангиоэдему.