

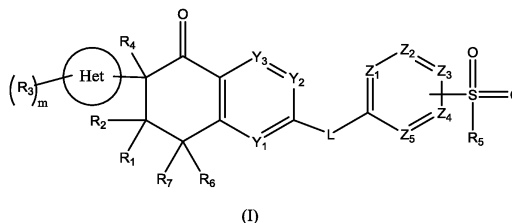
(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036679**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.08(51) Int. Cl. **C07D 215/36 (2006.01)**(21) Номер заявки
201792515(22) Дата подачи заявки
2016.05.13**(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ РЕТИНОИДНЫХ ОРФАНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ГАММА (ROR γ)**(31) **2448/CHE/2015**(56) **WO-A1-2014125426**(32) **2015.05.15****WO-A1-2012027965**(33) **IN****WO-A1-2013166013**(43) **2018.03.30****WO-A1-2005103022**(86) **PCT/IB2016/052773**(87) **WO 2016/185342 2016.11.24**(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АУРИГЕН ДИСКАВЕРИ
ТЕКНОЛОДЖИЗ ЛИМИТЕД (IN)**(72) Изобретатель:
**Котрабасайах Юджинаматада Рави,
Пандит Четан (IN)**(74) Представитель:
**Тагбергенова А.Т., Тагбергенова М.М.
(KZ)**

(57) Изобретение относится к замещенному тетрагидрохинолинону и родственным соединениям формулы (I), которые терапевтически применимы в качестве ингибиторов ретиноидных орфановых рецепторов (RORs), в частности в качестве ингибиторов ROR γ . Эти соединения полезны при лечении и профилактике заболеваний и/или расстройств, в частности заболеваний и/или расстройств, обусловленных рецептором ROR γ . Изобретение также предусматривает получение соединений и лекарственных форм, содержащих по крайней мере один замещенный тетрагидрохинолинон или одно родственное соединение по формуле (I) вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или его вспомогательным веществом.



036679
B1

036679
B1

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет индийской предварительной заявки номер 2448/CHE/2015, поданной 15 мая 2015 г., спецификации которой включены в настоящий документ посредством ссылки в их полном объеме.

Область техники, к которой относится изобретение

Указанное изобретение относится к соединениям, используемым для лечения заболеваний и/или расстройств, связанных с ретиноидными орфановыми рецепторами (ROR) ретиноевой кислоты, в частности к соединениям, которые ингибируют функции ROR γ . Изобретение также предоставляет фармацевтически приемлемые композиции, включающие соединения по настоящему изобретению, и способы использования указанных композиций при лечении заболеваний и/или расстройств, связанных с ROR γ .

Предпосылки создания изобретения

Ретиноидные орфановые рецепторы (ROR) являются факторами транскрипции, принадлежащими к суперсемейству ядерного рецептора стероидного гормона (Jetten & Joo, *Adv. Dev. Biol.* 16:313-355, 2006). Несколько ядерных рецепторов характеризуются как орфановые рецепторы, поскольку идентификация лигандов для данных рецепторов все еще неясна и противоречива. Семейство ROR состоит из трех членов: ретиноидного орфанового рецептора альфа (ROR α), ретиноидного орфанового рецептора бета (ROR β) и ретиноидного орфанового рецептора гамма (ROR γ), каждый из которых закодирован с помощью отдельного гена (RORA, RORB и RORC соответственно). Ретиноидные орфановые рецепторы содержат четыре основных домена, распределенных с помощью большинства ядерных рецепторов: N-терминальный домен A/B, ДНК-связывающий домен, домен с шарнирным участком и лиганд-связывающий домен. Каждый ген ROR генерирует несколько изоформ, которые отличаются только своим N-терминальным доменом A/B. Были идентифицированы две изоформы ROR γ : ROR γ 1 и ROR γ t (также называемая ROR γ 2). ROR γ - это термин, используемый для описания как ROR γ 1, так и ROR γ t.

После активации с помощью антигенпредставляющих клеток примитивные клетки Т-хелперы подвергаются клональному размножению и будут совершенно отличаться в Т-клетках цитокинового секретированного эффектора, например подтипы Th1 и Th2. Была выявлена третья определенная субпопуляция эффекторов, которая играет ключевую роль в обеспечении иммунитета бактериям и грибам на поверхности слизистой оболочки (Kastelein, et al., *Ann. Rev. Immunol.* 25:221-242, 2007). Данная субпопуляция клетки Т-хелпера эффектора может отличаться своей способностью воспроизводить большое количество интерлейкинов IL-17A/F, IL-21 и IL-22; она называется Т-хелпер 17 (Miossec, et al., *New Eng. J. Med.* 361:888-898, 2009).

ROR γ 1 выражена в различных тканях, в том числе вилочковой железе, мышцах, почках и печени, а ROR γ t выражается исключительно в клетках иммунной системы. ROR γ t экспрессируется на высоком уровне в клетках Т-хелперах 17 (He, et al., *Immunity*, 9:797-806, 1998). Исследования демонстрируют, что клетки Т-хелперы 17 являются одними из важных возбудителей воспалительного процесса в тканеспецифичном аутоиммунитете (Steinman, *J. Exp. Med.* 205:1517-1522, 2008; Leung, et al., *Cell. Mol. Immunol.* 7:182-189, 2010). Существует подтверждение того, что клетки Т-хелперы 17 активируются в течение процесса заболевания и ответственны за привлечение других типов воспалительных клеток, особенно нейтрофилов, для связи с патологией в тканях-мишенях (Korn, et al., *Ann. Rev. Immunol.* 27:485-517, 2009). Кроме того, клетки Т-хелперы 17 или их продукты связаны с патологией различных воспалительных и аутоиммунных расстройств человека, в том числе рассеянного склероза, ревматоидного артрита, псориаза, болезни Крона и астмы (Jetten, *Nucl. Recept. Signal.* 7:e003, 2009; Manel, et al., *Nat. Immunol.* 9:641-649, 2008).

Было выявлено, что ROR γ t имеет критически важное значение в лимфоцитах, не являющихся Т-хелперами 17. В данных исследованиях ROR γ t был критически важен во врожденных лимфоцитах, выражающих протеины Thy1, SCA-1 и IL-23R. Генетическое нарушение ROR γ в моделировании колита у мышей, зависящего от данных врожденных лимфоцитов, предотвратило развитие колита (Buonocore, et al., *Nature*, 464:1371-1375, 2010). Кроме того, было выявлено, что ROR γ t играет критически важную роль в других клетках, не являющихся Т-хелперами 17, например лаброцитах (Hueber, et al., *J. Immunol.* 184:3336-3340, 2010). И наконец, о выражении ROR γ t и секреции цитокинов типа Т-хелпер 17 сообщалось для отчетности о клетках-стимуляторах лимфоидной ткани: NK Т-клеток, NK-клеток (Eberl, et al., *Nat. Immunol.* 5:64-73, 2004) и гамма-дельта Т-клеток (Sutton, et al., *Nat. Immunol.* 31:331-341, 2009; Louten, et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* 123:1004-1011, 2009), с предположением о важности функции для ROR γ t в клетках данных подтипов.

На основании роли клеток, продуцирующих IL-17 (Т-хелперов 17 или клеток, не являющихся Т-хелперами 17), ROR γ t был определен как ключевой медиатор при патогенезе ряда заболеваний (Louten, et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* 123:1004-1011, 2009; Annunziato et al., *Nat. Rev. Rheumatol.* 5:325-331, 2009). Это было подтверждено с помощью применения нескольких моделей заболеваний, представляющих аутоиммунные заболевания. Генетическая абляция гена ROR γ у мышей предотвратила развитие экспериментальных аутоиммунных заболеваний, таких как экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ) и колит (Ivanov, et al., *Cell*, 126:1121-33, 2006; Buonocore, et al., *Nature*, 464:1371-1375, 2010).

Поскольку ROR γ t является важным медиатором в клетках Т-хелперах 17 и других клетках, не являющихся Т-хелперами 17, предполагается, что ингибирование ROR γ t будет иметь благоприятное воздействие при аутоиммунных заболеваниях, в том числе ревматоидном артрите, псориазе, рассеянном склерозе, воспалительном заболевании кишечника, болезни Крона и астме (Annunziato, et al., Nat. Rev. Immunol. 5:325-331, 2009; Louten, et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123:1004-1011, 2009). Мыши с дефицитом ROR γ t в организме имеют очень малый объем клеток Т-хелперов 17. Кроме того, дефицит ROR γ t приводил к устранению ЭАЭ. Ингибирование ROR γ t может также оказывать благоприятное воздействие при других заболеваниях, которые характеризуются повышенными уровнями клеток Т-хелперов 17 и/или повышенными уровнями знаковых цитокинов Т-хелперов 17, таких как IL-17, IL-22 и IL-23. Примерами таких заболеваний являются синдром Кавасаки (Jia, et al., Clin. Exp. Immunol. 162:131-137, 2010) и тиреоидит Хашимото (Figueroa-Vega, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 95:953-62, 2010).

Обратным агонистом ROR γ SR2211 является проникающий в клетку пиперазин, содержащий соединение дифенила, который непосредственно связывается с орфанным рецептором, родственным рецептору ретиноевой кислоты, γ (ROR γ) и действует как высокоселективный обратный агонист. Согласно полученной информации он блокирует транскрипционную активность ROR γ и останавливает синтез IL-17 в клеточной линии мышины лимфомы EL-4. SR2211 демонстрирует только минимальное воздействие на активность ретиноидного орфанового рецептора альфа и печеночного X рецептора, что указывает на то, что эффект функционального характера является результатом селективного ингибирования только ROR γ .

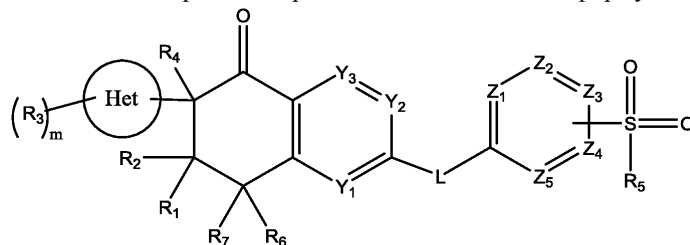
Характер и значение клеток Т-хелперов 17 в мышинных моделях рака и заболеваниях человека известны (Zou et al., Nature Reviews Immunology, 10, 248-256 (апрель 2010 г.)). Опыт показывает, что субпопуляция клетки Т-хелпера эффектора также связана с иммунологией опухолей, что дает новую мишень для лечения рака.

Таким образом, ввиду роли, которую ROR γ играет в патогенезе заболеваний, существует потребность в соединениях, ингибирующих активность ROR γ , которая может быть использована при лечении заболеваний, обусловленных ROR γ . В данном документе рассматриваются замещенный тетрагидрохинолинон и родственные соединения, используемые в качестве ингибиторов активности ROR-гамма.

Краткое изложение сущности изобретения

В данном документе представлены замещенный тетрагидрохинолинон и родственные соединения, а также их фармацевтические композиции, используемые в качестве ингибиторов ROR γ .

В одном аспекте настоящее изобретение представляет соединения формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где кольцо Het представляет собой 3-15 членный гетероцикл с 1-5 гетероатомами, выбранными из N, S и O;

Y_1 , Y_2 и Y_3 представляют собой независимо CR_a или N, где 0-2 Y_1 , Y_2 и Y_3 представляют собой N;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и Z_5 представляют собой независимо CR_a или N, при этом 0-3 Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и Z_5 представляют собой N;

L представляет собой $^*NR_b-C(O)-(CR_bR_c)_n-$ или $^*C(O)-NR_b-(CR_bR_c)_n-$; при этом группа, помеченная знаком *, связана с кольцом, содержащим Y_1 , Y_2 и Y_3 ;

R_1 , R_2 , R_6 и R_7 представляют собой независимо водород, гало, (C_1-C_6) алкил или гало (C_1-C_6) алкил;

R_3 в каждом случае представляет собой независимо гидроксигруппу, гало, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) алкокси, гало (C_1-C_6) алкил, гало (C_1-C_6) алкокси или (C_3-C_{10}) циклоалкил или же два R_3 на одном атоме углерода составляют оксогруппу (=O);

R_4 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил;

R_5 представляет собой (C_1-C_6) алкил;

R_a представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил или гало;

R_b и R_c независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил;

m имеет значение от 0 до 3;

n равно 1.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, в состав которых входит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, и к про-

цессам синтезирования таких композиций.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к синтезированию соединения формулы (I).

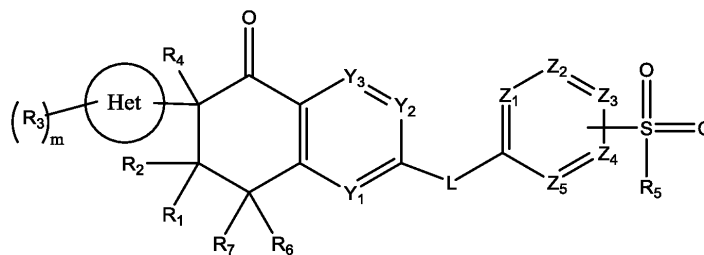
В еще одном аспекте настоящее изобретение представляет замещенный тетрагидрохинолинон и родственные соединения формулы (I), используемые для лечения и профилактики заболеваний или расстройств, в частности их применяют при лечении заболеваний и расстройств, обусловленных ядерными рецепторами стероидного гормона, в частности ROR, а именно ROR γ .

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение предоставляет замещенный тетрагидрохинолинон и родственные соединения, используемые для лечения заболеваний или расстройств, связанных с орфановыми рецепторами (ROR), родственными рецептору ретиноевой кислоты, в частности соединения, которые ингибируют функции ROR γ .

Каждый вариант воплощения предоставляется путем пояснения изобретения, а не путем ограничения изобретения. Фактически, для специалистов в данной отрасли будет очевидно, что различные модификации и вариации могут быть применены к соединениям, композициям и методам, описанным в этом документе, без отклонения от объема или сути изобретения. К примеру, характеристики, продемонстрированные или описанные как часть воплощения, могут применяться к другому воплощению для реализации дальнейшего воплощения. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение включает указанные модификации и вариации и их эквиваленты. Прочие задачи, характеристики и аспекты настоящего изобретения раскрыты в следующем подробном описании или очевидно следуют из него. Специалисту в данной отрасли следует понимать, что настоящее обсуждение является описанием только примера воплощения и не ограничивает более широких аспектов настоящего изобретения.

В определенных воплощениях настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где кольцо Het представляет собой 3-15 членный гетероцикл с 1-5 гетероатомами, выбранными из N, S и O;

Y₁, Y₂ и Y₃ представляют собой независимо CR_a или N, где 0-2 Y₁, Y₂ и Y₃ представляют собой N;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ и Z₅ представляют собой независимо CR_a или N, при этом 0-3 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ и Z₅ представляют собой N;

L представляет собой *-NR_b-C(O)-(CR_bR_c)_n- или *-C(O)-NR_b-(CR_bR_c)_n-; при этом группа, помеченная знаком *, связана с кольцом, содержащим Y₁, Y₂ и Y₃;

R₁, R₂, R₆ и R₇ представляют собой независимо водород, гало, (C₁-C₆)алкил или гало(C₁-C₆)алкил;

R₃ в каждом случае представляет собой независимо гидрокси, гало, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)алкокси, гало(C₁-C₆)алкил, гало(C₁-C₆)алкокси или (C₃-C₁₀)циклоалкил или же два R₃ на одном атоме углерода составляют оксогруппу (=O);

R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил;

R₅ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

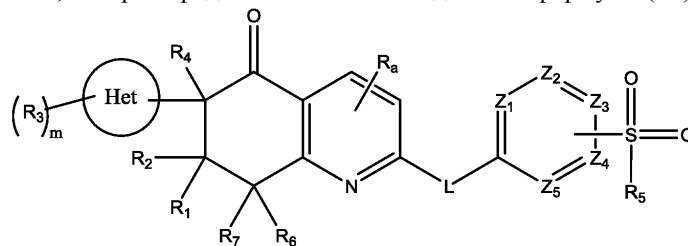
R_a представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил или гало;

R_b и R_c независимо представляют собой водород или (C₁-C₆)алкил;

m имеет значение от 0 до 3;

n равно 1.

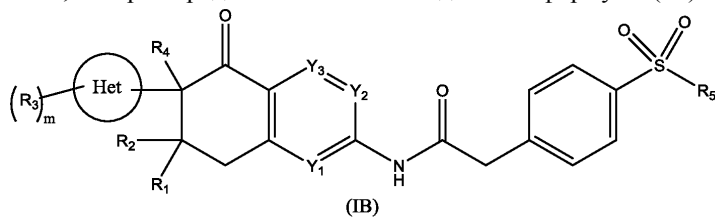
1. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (IA)



(IA)

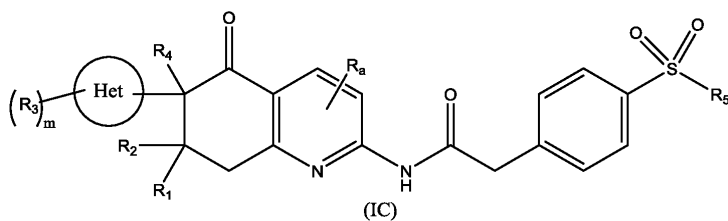
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где кольцо Het, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R_a, L, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ и m имеют значения, указанные в п. 1.

2. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение формулы (IB)



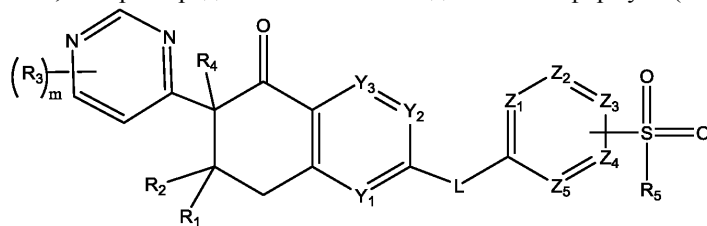
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где кольцо Het, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Y₁, Y₂, Y₃ и m имеют значения, указанные в п. 1.

3. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение формулы (IC)



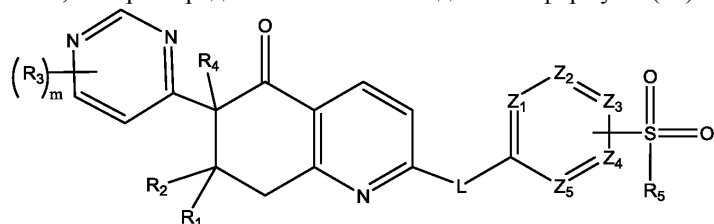
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где кольцо Het, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R_a и m имеют значения, указанные в п. 1.

4. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение по формуле (ID)



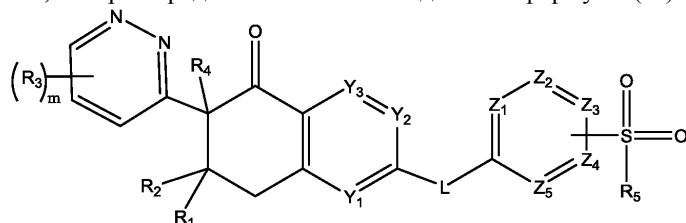
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где L, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Y₁, Y₂, Y₃, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ и m имеют значения, указанные в п. 1.

5. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение формулы (IE)



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где L, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ и m имеют значения, указанные в п. 1.

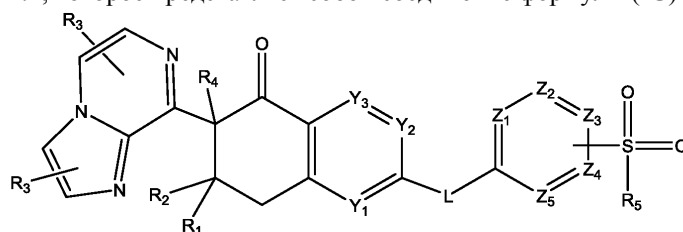
6. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение формулы (IF)



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где L, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Y₁, Y₂, Y₃,

Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 и m имеют значения, указанные в п.1.

7. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (IG)

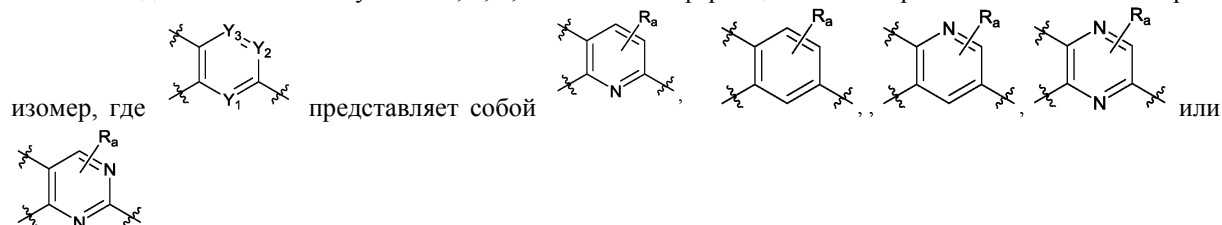


(IG)

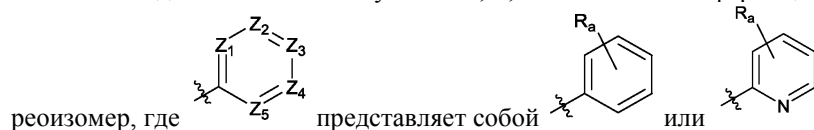
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где $L, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Y_1, Y_2, Y_3, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ и Z_5 имеют значения, указанные в п.1.

8. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где кольцо Het представляет собой пиридил, пиридазинил, пиридазинон, пиримидинил, пиразинил, пиразолил, имидазопиразинил, имидазопиридил, пирролопиразинил, тиенил, бензодиоксолил, бензимидазолил, имидазолил, имидазопиридазинил или тетрагидроизохинолинонил.

9. Соединение по любому из пп.1, 3, 5, 7 и 8 или его фармацевтически приемлемая соль или стерео-



10. Соединение по любому из пп.1, 2, 5-7 и 8 или его фармацевтически приемлемая соль или стерео-



Соединение по любому из пп.1, 2, 5-7 и 8 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где L представляет собой $^*-\text{NHCOCH}_2-$ или $^*-\text{CONHCH}_2-$, где группа, помеченная знаком $*$, связана с кольцом, содержащим Y_1, Y_2 и Y_3 .

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) R_1 и R_2 представляют собой независимо водород.

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) R_1 и R_2 представляют собой независимо (C_1-C_6) алкил (например, метил, этил или изопропил).

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) R_1 представляет собой водород и R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил (например, метил).

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, в другом воплощении (C_1-C_6) алкокси представляет собой метокси или изопропилокси.

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) R_3 представляет собой гало (C_1-C_6) алкил, в другом воплощении гало (C_1-C_6) алкил представляет собой $-\text{CF}_3$.

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) R_3 представляет собой гидрокси.

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил (например, метил, этил или изопропил).

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) R_3 представляет собой гало, в другом воплощении гало представляет собой $-\text{F}$ или $-\text{Cl}$.

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) два R_3 в одном атоме углерода вместе составляют оксогруппу $(=\text{O})$.

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) R_3 представляет собой гало (C_1-C_6) алкокси, в другом воплощении гало (C_1-C_6) алкокси представляет собой $-\text{OCF}_3$.

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) R_3 представляет собой $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ циклоалкил, в другом воплощении $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ циклоалкил представляет собой циклопропил.

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) R_4 представляет собой (C_1-C_6) алкил (например, $-\text{CH}_3$ или $-\text{C}_2\text{H}_5$).

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG), R_4 представляет собой водород.

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) R₅ представляет собой (C₁-C₆)алкил (например, -CH₃ или -C₂H₅).

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) R_a представляет собой водород.

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (III), (IF) или (IG) R_a представляет собой (C₁-C₆)алкил (например, метил или этил).

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (III), (IF) или (IG) R_a представляет собой гало, в другом воплощении гало представляет собой фтор.

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) R₆ и R₇ представляют собой независимо водород.

В определенных воплощениях формулы (I), (IA), (III), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) m имеет значение 1 или 2.

В определенных воплощениях настоящее изобретение представляет соединение или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, выбранное из группы, состоящей из:

Соединение №	Наименование согласно классификации Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC)
1	N-(4,6-диметил-5-оксо-6-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
2	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
3	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-5-оксо-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
4	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-метоксипиридин-2-ил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
5	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(4-метоксипиридин-2-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
6	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(имидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
7	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
8	N-(6-метил-5-оксо-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;
9	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
10	N-(6-(5-хлорпиридин-2-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;
11	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(имидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-3,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
12	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метоксипиридазин-3-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
13	N-(6-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;
14	N-(6-этил-6-(имидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;

15	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-5-оксо-6-(пирроло[1,2-а]пиазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
16	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(6-метилимидазо[1,2-а]пиазин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
17	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
18	N-(4,6-диметил-5-оксо-6-(пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
19	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метоксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
20	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-метоксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
21	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(4-метоксипиримидин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
22	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(4-метоксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
23	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-фторпиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
24	N-(6-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
25	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
26	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(имидазо[1,2-а]пиазин-8-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
27	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-метоксипиазин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
28	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
29	N-(6-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;

30	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-метоксипиримидин-4-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
31	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
32	N-(4,6-диметил-5-оксо-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;
33	N-(6-(имидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;
34	N-(4,6-диметил-6-(6-метилпиридазин-3-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
35	N-(6-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;
36	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(4-гидроксипиримидин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
37	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-гидроксипиридин-4-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
38	N-(6-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
39	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-гидроксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
40	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-гидроксипиридин-3-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
41	N-(6-(6-этилпиридазин-3-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
42	N-(6-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
43	N-(4,6-диметил-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
44	N-(4,6-диметил-6-(2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;

45	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
46	N-(6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
47	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-5-оксо-6-(1H-пиразол-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
48	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(имидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-6,8-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
49	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(3-метилимидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
50	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-изопропилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
51	N-(6-(2,6-диметилимидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
52	N-(4,6-диметил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
53	N-(4,6-диметил-5-оксо-6-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
54	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(имидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-7-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
55	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-5-оксо-6-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
56	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-метоксипиримидин-2-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
57	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-изопропоксипиридазин-3-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
58	2-(4-(этилсульфонил)-2-фторфенил)-N-(6-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
59	N-(6-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;

60	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-изопропилпиразин-2-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
61	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
62	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-изопропилпиридазин-3-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
63	N-(6-(6-этилпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
64	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-метокси-6-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
65	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
66	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
67	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(2-метил-6-(трифторметил)-пиримидин-4-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
68	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(5-метилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
69	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
70	N-(4,6-диметил-6-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
71	N-(6-(3-циклопропилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
72	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-5-оксо-6-(2-(трифторметил)-имидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
73	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-метоксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
74	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-5-оксо-6-(3-(трифторметил)-имидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;

75	N-(4,6-диметил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
76	N-(6-(5-циклопропил-6-метоксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
77	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
78	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(6-метил-2-(трифторметил)-пиримидин-4-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
79	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(5-(этилсульфонил)пиридин-2-ил)ацетамид;
80	2-(5-(этилсульфонил)пиридин-2-ил)-N-(6-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
81	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
82	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-7-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
84	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-гидроксипиридин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
85	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-гидроксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
86	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-гидрокси-4-метилпиридин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
87	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-гидроксипиридин-2-ил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
88	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-гидроксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
89	N-(6-(3-гидроксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;
90	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-гидроксипиридин-2-ил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;

91	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-гидроксипиридин-2-ил)-7-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
92	N-(6-(5-хлоримидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
93	N-(6-(6-хлорпиридазин-3-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
94	3-(2-(2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамидо)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метоксипиридазин 1-оксид;
95	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метокси-4-метилпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
96	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метокси-5-метилпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
97	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-фторимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
98	N-(6-(6-(диметиламино)пиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
99	6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-N-(4-(этилсульфонил)бензил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксамид;
100	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
101	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-гидроксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид; (изомер 1 соединения 85);
102	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-оксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид; (изомер 2 соединения 85);
103	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил) фенил)ацетамид; (изомер 1 соединения 7);
104	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил) фенил)ацетамид; (изомер 2 соединения 7);

105	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид; (изомер 1 соединения 9);
106	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а] пиразин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8 тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид; (изомер 2 соединения 9);
107	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил) фенил)ацетамид; (изомер 1 соединения 28);
108	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид; (изомер 2 соединения 28);
109	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид; (изомер 1 соединения 31);
110	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид; (изомер 2 соединения 31);
111	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-метоксипиримидин-2-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид; (изомер 1 соединения 56);
112	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-метоксипиримидин-2-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид; (изомер 2 соединения 56);
113	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(3-метилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид; (изомер 1 соединения 49)
114	2-(4-(этилсульфонил) фенил)-N-(6-метил-6-(3-метилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид; (изомер 2 соединения 49)
115	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид; (изомер 1 соединения 65);
116	2-(4-(этилсульфонил) фенил)-N-(6-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-6-

	метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид; (изомер 2 соединения 65);
117	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(6-метилимидазо [1,2-а]пирозин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид; (изомер 1 соединения 16);
118	2-(4-(этилсульфонил) фенил)-N-(6-метил-6-(6-метилимидазо [1,2-а]пирозин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид; (изомер 2 соединения 16);
119	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-метокси-6-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид; (изомер 1 соединения 64);
120	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-метокси-6-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид; (изомер 2 соединения 64);
121	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-5-оксо-6-(3-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид; (изомер 1 соединения 74);
122	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-5-оксо-6-(3-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид; (изомер 2 соединения 74);
123	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(5-(этилсульфонил) пиридин-2-ил)ацетамид; (изомер 1 соединения 79);
124	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(5-(этилсульфонил)пиридин-2-ил)ацетамид; (изомер 2 соединения 79);
125	6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-N-(4-(этилсульфонил)бензил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксамид; (изомер 1 соединения 99);
126	6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-N-(4-(этилсульфонил)бензил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксамид; (изомер 2 соединения 99);

129	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
130	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
131	N-(6-(6-этил-2-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
132	N-(6-(2-этил-6-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
133	N-(6-(2,6-диэтилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
135	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-метокси-6-метилпиримидин-4-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
136	N-(7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-7-метил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
137	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
138	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиноксалин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
139	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(2-метил-6-(трифторметокси)-пиримидин-4-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
140	6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-N-(4-(этилсульфонил)бензил)-7-изопропил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксамид;
141	6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-N-(4-(этилсульфонил)бензил)-8-изопропил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксамид; и
142	6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-N-(4-(этилсульфонил)бензил)-7-изопропил-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксамид;

В определенных воплощениях соединения по настоящему изобретению также могут содержать естественные соотношения атомных изотопов одного или более атомов, составляющих такие соединения. К примеру, настоящее изобретение также охватывает изотопно меченые варианты настоящего изобретения, идентичные перечисленным в данном документе, кроме того факта, что один или несколько атомов соединения заменены атомом, атомная масса или массовое число которого отличаются от преобладающей атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе для атома. Все изотопы любого конкретного атома или элемента, как указано, рассмотрены в пределах объема соединений по изобретению и способов их применения. Приводимые в качестве примера изотопы, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, например ^2H ("D"), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Изотопно меченые соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы в соответствии с процедурами, аналогичными раскрытым в схемах и/или примерах, указанных далее, путем замены изотопно меченого реагента реагентом без изотопной метки.

Настоящее изобретение также представляет фармацевтическую композицию, включающую не менее одного соединения, описанного в настоящем документе, и не менее одного фармацевтически приемлемого наполнителя (например, фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя). Предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция состояла из терапевтически эффективного количества не менее чем одного соединения, описанного в настоящем документе. Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть связаны с фармацевтически приемлемым наполнителем (например, носителем или разбавителем), быть разбавлены носителем или закрыты носителем, который может быть в форме капсулы, саше, бумажного или другого контейнера.

Соединения и фармацевтические композиции по настоящему изобретению подходят для ингибирования активности ROR γ , которая, как полагают, связана с различными стадиями заболевания.

Настоящее изобретение также представляет способ ингибирования функции ROR γ у пациента, нуждающегося в нем, путем введения пациенту одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе, в количестве, достаточном для ингибирования указанного рецептора.

Соединения по настоящему изобретению обычно вводятся в форме фармацевтической композиции. Указанные композиции могут быть синтезированы с помощью процедур, которые хорошо известны в фармацевтике и состоят по меньшей мере из одного соединения по настоящему изобретению. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению состоит из одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе, и одного или нескольких фармацевтически приемлемых наполнителей. Обычно фармацевтически приемлемые наполнители утверждаются регулирующими органами или вообще рассматриваются как безопасные для лечения человека или животных. Фармацевтически приемлемые наполнители включают в себя носители, разбавители, вещества, обеспечивающие скольжение, смазывающие вещества, консерванты, буферные вещества, хелатообразующие вещества, полимеры, желирующие вещества, загустители, растворители и т.п.

Примерами подходящих носителей являются среди прочего вода, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, арахисовое масло, оливковое масло, желатин, лактоза, сульфат кальция, сахароза, декстрин, карбонат магния, сахар, амилоза, стеарат магния, тальк, агар, пектин, аравийская камедь, стеариновая кислота, низшие алкиловые эфиры целлюлозы, кремниевая кислота, жирные кислоты, амины жирных кислот, моноглицериды и глицериды жирных кислот, эфиры жирных кислот и полиоксипропилен.

Фармацевтическая композиция также может включать в себя один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных агентов, смачивающих веществ, суспендирующих агентов, консервантов, буферных растворов, подсластителей, ароматизаторов, красителей или любого сочетания вышеуказанных веществ.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в стандартных формах, например таблетках, капсулах, растворах, суспензиях, инъекциях или продуктах для наружного применения. Кроме того, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть изготовлена таким образом, чтобы обеспечить необходимый состав выпуска.

Введение соединений по настоящему изобретению в чистом виде или в подходящей фармацевтической композиции может осуществляться любым приемлемым способом приема фармацевтических композиций. Приемлемым является любой способ приема, который обеспечивает эффективный перенос активного соединения заявки на патент к соответствующему или желаемому месту приложения действия. К подходящим способам приема относятся среди прочего пероральный, назальный, буккальный, дермальный, интрадермальный, трансдермальный, парентеральный, ректальный, подкожный, внутривенный, внутриуретральный, внутримышечный или наружный.

К твердым препаратам для перорального применения относятся среди прочего таблетки, капсулы (мягкий или твердый желатин), драже (содержащие активный ингредиент в форме порошка или гранул), пастилки и леденцы.

К жидким препаратам относятся среди прочего сиропы, эмульсии и стерильные жидкости для инъекции, например суспензии или растворы.

К лекарственным формам соединений для наружного применения относятся среди прочего мази, пасты, кремы, лосьоны, порошки, растворы, глазные или ушные капли, импрегнированные перевязочные материалы, которые могут содержать соответствующие стандартные добавки, например консерванты или растворители для содействия проникновению лекарства.

Фармацевтические композиции настоящей заявки на патент могут быть синтезированы с помощью стандартных технологий, указанных в литературе.

Подходящие дозировки соединений для применения в лечении заболеваний или расстройств, описанные в настоящем документе, могут быть определены специалистами в данной отрасли. Терапевтические дозировки в большинстве случаев устанавливаются с помощью исследования с целью определения оптимальной дозы для человека на основании предварительных результатов, полученных в ходе испытаний на животных. Дозы должны быть достаточными для получения желаемого терапевтического эффекта без нежелательных побочных реакций. Режим приема, лекарственные формы и подходящие фармацевтические наполнители также могут широко использоваться и модифицироваться специалистами в данной отрасли. Все изменения и модификации предусмотрены областью применения настоящей заявки на патент.

Соединения по настоящему изобретению особенно полезны, поскольку они могут ингибировать активность ретиноидного орфанного рецептора гамма ($ROR\gamma$), т.е. они предотвращают, ингибируют или останавливают действие $ROR\gamma$ и/или могут вызывать ингибирующий эффект $ROR\gamma$. Таким образом, соединения по настоящему изобретению полезны при лечении таких заболеваний, которые требуют ингибирования активности ретиноидного орфанного рецептора гамма ($ROR\gamma$).

В определенных воплощениях настоящее изобретение представляет способ лечения расстройства или заболевания, обусловленного $ROR\gamma$, который заключается во введении пациенту, нуждающемуся в нем, соединения по настоящему изобретению.

В определенных воплощениях настоящее изобретение предоставляет способ, заключающийся в совместном введении пациенту второго лекарственного препарата.

В определенных воплощениях настоящее изобретение представляет способ сокращения количества цитокинов IL-17 и других цитокиновых эффекторов клеток Т-хелперов 17 у пациента, заключающийся во введении пациенту соединения по настоящему изобретению.

Предполагается, что соединения, раскрытые в настоящем изобретении, обеспечивают терапевтический эффект пациенту, страдающему иммунным или воспалительным заболеванием или расстройством. Соответственно, воплощение изобретения представляет способ лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы иммунных или воспалительных заболеваний. Способ заключается во введении терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в нем, для улучшения симптома расстройства или заболевания, обусловленного ROR γ .

В определенных воплощениях расстройство или заболевание является иммунным расстройством или заболеванием.

В определенных воплощениях расстройство или заболевание является воспалительным расстройством или заболеванием.

В определенных воплощениях расстройство или заболевание является аутоиммунным расстройством или заболеванием.

В определенных воплощениях расстройство или заболевание является ревматоидным артритом, псориазом, болезнью Крона, воспалительным заболеванием кишечника, рассеянным склерозом, астмой или язвенным колитом.

В определенных воплощениях расстройство или заболевание является артритом, ювенильным артритом, ювенильным ревматоидным артритом, олигоартикулярным ювенильным ревматоидным артритом, полиартикулярным ювенильным ревматоидным артритом, системным ювенильным идиопатическим артритом, ювенильным анкилозирующим спондилоартритом, ювенильным энтеропатическим артритом, ювенильным реактивным артритом, ювенильным псориазическим артритом, олигоартикулярным ревматоидным артритом, полиартикулярным ревматоидным артритом, системным ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом, энтеропатическим артритом, реактивным артритом, псориазическим артритом, васкулитом, миелитом, полиомиелитом, дерматомиелитом, остеоартритом, узелковым полиартериитом, артериитом, бляшечным псориазом, каплевидным псориазом, обратным псориазом, пустулезным псориазом, эритродермическим псориазом или иммунным расстройством или заболеванием, связанным с деятельностью патогенных лимфоцитов.

В определенных воплощениях псориаз является бляшечным псориазом, каплевидным псориазом, обратным псориазом, пустулезным псориазом или эритродермическим псориазом.

В определенных воплощениях расстройство или заболевание является ревматоидным артритом.

В определенных воплощениях пациентом является млекопитающее, например человек.

В определенных воплощениях настоящее изобретение представляет соединения для использования в качестве лекарственного средства.

В определенных воплощениях изобретение представляет использование соединений настоящего изобретения в производстве лекарственного средства.

В определенных воплощениях изобретение представляет использование соединений по настоящему изобретению в производстве лекарственного средства для лечения иммунного расстройства или воспалительного расстройства или заболевания.

В определенных воплощениях настоящее изобретение представляет соединения для использования в качестве лекарственного средства.

В определенных воплощениях лекарственное средство предназначено для лечения заболевания или расстройства, обусловленного ROR γ .

В определенных воплощениях настоящее изобретение представляет соединения для использования в качестве лекарственного средства с целью лечения иммунного или воспалительного расстройства или заболевания.

Кроме того, предусмотрено, что соединения по настоящему изобретению могут ингибировать активность ROR γ . Соответственно, другое воплощение изобретения представляет способ ингибирования активности ROR γ . Способ заключается в воздействии на ROR γ эффективного количества соединения по настоящему изобретению для ингибирования указанного ROR γ .

Также предусмотрено, что соединения по настоящему изобретению могут снижать количество интерлейкина-17 (IL-17) и других эффекторных цитокинов клеток Т-хелперов 17 у пациента. IL-17 является цитокином, влияющим на различные биологические функции, в том числе индуцирование и опосредование провоспалительных реакций. Соответственно, другой аспект изобретения представляет способ сокращения количества IL-17 и других эффекторных цитокинов клеток Т-хелперов 17 у пациента. Способ заключается во введении пациенту эффективного количества соединения по настоящему изобретению для сокращения количества IL-17 и других эффекторных цитокинов клеток Т-хелперов 17 у пациента.

В определенных воплощениях введение соединения сокращает количество IL-17 и других эффекторных цитокинов, выработанных клетками Т-хелперами 17 у пациента. Изменение количества IL-17 и других эффекторных цитокинов, выработанных, к примеру, клетками Т-хелперами 17, может быть изме-

рено с помощью процедур, описанных в литературе, например иммуноферментного анализа (ELISA) или анализа внутриклеточного окрашивания.

Также предусмотрено, что соединение по настоящему изобретению может ингибировать синтез IL-17 и других эффекторных цитокинов клеток Т-хелперов 17 у пациента.

Соответственно, другой аспект изобретения представляет способ ингибирования синтеза IL-17 и других эффекторных цитокинов клеток Т-хелперов 17 у пациента. Способ заключается во введении пациенту эффективного количества соединения по настоящему изобретению для ингибирования синтеза IL-17 и других эффекторных цитокинов клеток Т-хелперов 17 у пациента.

В определенных воплощениях пациентом является человек.

Способ(ы) лечения в соответствии с настоящей заявкой на патент заключается(ются) во введении безопасного и эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту (в частности, человеку), нуждающемуся в нем.

Соединения по настоящему изобретению показаны как для терапевтического, так и для профилактического лечения упомянутых выше состояний. Разумеется, для указанных выше способов терапевтического применения вводимая дозировка будет отличаться в зависимости от используемого соединения, способа введения, желаемого порядка лечения и указанного расстройства или заболевания.

Определения и сокращения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют одно и то же значение, и значение таких терминов является независимым в каждом случае и, как правило, понятно специалисту в отрасли, к которой относится предмет настоящего документа. Несмотря на это и кроме случаев, когда указано иное, в спецификации и заявке применяются следующие определения. Для описания одной и той же структуры могут попеременно использоваться ее химическое название, общепринятое название и структурная формула. Если то или иное химическое соединение упоминается под своим химическим названием и одновременно в виде структурной формулы и при этом возникает двусмысленность толкования, то первоочередное значение имеет структурная формула. Если не указано иное, эти определения применяются независимо от того, используется ли тот или иной термин в тексте самостоятельно или в сочетании с другими терминами. Исходя из этого, определение "алкил" применяется к алкилу, а также элементам алкила в гидроксипалкиле, галоалкиле, -О-алкиле и т.д.

В рамках настоящего документа термин "соединение(я)" включает в себя соединения, раскрытые в настоящем изобретении. Преимущественно термин "соединение(я)" включает в себя соединения формулы (I) или ее фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

Используемый в настоящем документе термин "необязательно замещенный" означает замену одного или нескольких радикалов водорода в данной структуре с помощью радикала указанного заместителя, включая среди прочего следующие: гало, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, тиол, алкилтио, арилтио, алкилтиоалкил, арилтиоалкил, алкилсульфонил, алкилсульфонилалкил, арилсульфонилалкил, алкокси, арилокси, аралокси, аминокарбонил, алкиламинкарбонил, ариламинокарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, галоалкил, амино, трифторметил, циано, нитро, алкиламино, ариламино, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, аминокиламино, гидроксид, алкоксипалкил, алкоксикарбонилалкил, аминокарбонилалкил, ацил, аралкоксикарбонил, карбоновая кислота, сульфоновая кислота, сульфонил, фосфоновая кислота, арил, гетероарил, гетероциклический и алифатический. Следует понимать, что заместитель также может быть замещен.

В рамках настоящего документа термин "алкил" означает радикал углеводородной цепочки, который включает исключительно атомы углерода и водорода в каркасе, не содержащем ненасыщенности, и присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Радикал алкана может быть неразветвленным или разветвленным. К примеру, термин "C₁-C₆-алкил" означает моновалентную неразветвленную или разветвленную алифатическую группу, в состав которой входит от 1 до 6 атомов углерода (например, метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, s-бутил, трет-бутил, n-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, неопентил, 3,3-диметилпропил, гексил, 2-метилпентил и т.п.).

В рамках настоящего документа термин "алкенил" означает алифатическую группу, в состав которой входит не менее одной двойной связи, включающую как "незамещенные алкенилы", так и "замещенные алкенилы", причем последние означают алкениловые компоненты, заместители которых заменяют водород в одном или нескольких атомах углерода алкениловой группы. Примерами алкениловых групп являются среди прочего этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, изопропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил и изобутенил. Заместители могут встречаться в одном или нескольких атомах углерода, которые входят или не входят в состав одной или нескольких двойных связей. Кроме того, такие заместители включают все заместители, рассматриваемые для алкиловых групп, как описано далее, кроме случаев, когда устойчивость недопустима. К примеру, рассматривается замещение алкениловых групп одним или несколькими группами алкила, карбоциклила, арила, гетероциклила или гетероарила.

В рамках настоящего документа термин "алкинил" означает алифатическую группу, в состав которой входит не менее одной тройной связи, включающую как "незамещенные алкинилы", так и "замещенные алкинилы", причем последние означают алкиниловые компоненты, заместители которых заменяют водород в одном или нескольких атомах углерода алкиниловой группы. Примерами алкиниловых групп

являются среди прочего этинил, пропин-1-ил или пропин-2-ил. Заместители могут встречаться в одном или нескольких атомах углерода, которые входят или не входят в состав одной или нескольких тройных связей. Кроме того, такие заместители включают все заместители, рассматриваемые для алкиловых групп, как описано ранее, кроме случаев, когда устойчивость недопустима. К примеру, рассматривается замещение алкиниловых групп одним или несколькими группами алкила, карбоциклила, арила, гетероциклила или гетероарила.

В рамках настоящего документа термин "алкокси" означает радикал -О-алкил, при этом определение алкила дано выше. Типичными примерами алкокси являются среди прочего метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси и гептилокси. Элемент алкила алкокси может быть необязательно замещенным.

В рамках настоящего документа термин "алкоксиалкил" означает радикал -алкил-О-алкил, при этом алкиловая группа в дальнейшем замещена алкокси. Типичными примерами алкоксиалкила являются среди прочего метоксиметил, метоксиэтил, этоксиметил, изопропоксиметил и этоксиэтил.

В рамках настоящего документа термин "арил", используемый отдельно или в сочетании с другим(и) термином(ами), означает карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно или несколько колец, при этом указанные кольца могут быть конденсированными. Термин "сочлененный" означает, что второе кольцо является связанным или сформированным и имеет два общих смежных атома с первым кольцом. Термин "сочлененный" эквивалентен термину "конденсированный". Если не указано иное, ариловая группа обычно имеет от 6 до 14 атомов углерода, однако в этом отношении изобретение не ограничено. Термин "(C₆-C₁₂)арил" означает ариловую группу, которая имеет от 6 до 12 атомов углерода. Примерами ариловых групп являются среди прочего фенил, нафтил, инданил и т.п. Если не указано иное, все ариловые группы, описанные в настоящем документе, могут быть необязательно замещенными.

В рамках настоящего документа термин "циклоалкил" означает C₃-C₁₀ насыщенное циклическое углеводородное кольцо. Циклоалкил может быть одиночным кольцом, которое обычно содержит от 3 до 7 атомов углеродного кольца. Примерами однокольцевых циклоалкилов являются циклопропил, циклобутыл, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п. Циклоалкил может быть полициклическим или содержать более одного кольца. Примерами полициклических циклоалкилов являются мостиковые, сочлененные и спироциклические карбоциклилы.

В рамках настоящего документа термин "гало" или "галоген", используемый отдельно или в сочетании с другим(и) термином(ами), означает фтор, хлор, бромин или йодин.

В рамках настоящего документа термин "галоалкил" означает алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена, при этом алкиловые группы являются группами, указанными выше. Термин "гало" используется в настоящем документе взаимозаменяемо с термином "галоген" и означает F, Cl, Br или I. Примерами галоалкила являются среди прочего фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил и т.п.

В рамках настоящего документа термин "галоалкокси" означает радикал -О-галоалкил, при этом определение галоалкила дано выше. Типичными примерами галоалкокси являются среди прочего фторметокси, трифторметокси и 2-фторэтокси.

В рамках настоящего документа термин "аминоалкил" означает алкиловую группу, замещенную аминовой группой.

"Гидрокси" или "гидроксил" означает группу -ОН.

В рамках настоящего документа термин "гидроксиалкил" означает алкил, определение которого дано выше, имеющий один или несколько активных атомов водорода алкила, замененного гидроксильной группой. К примеру, гидроксиалкил включает в себя среди прочего -CH₂CH₂ОН, -CH₂CH₂CH₂ОН и -C(ОН)(CH₃)(CH₃).

В рамках настоящего документа термин "гетероциклил" включает в себя определения "гетероциклоалкила" и "гетероарила". Гетероциклил может быть присоединен к основной структуре гетероатома или атома углерода, что приводит к образованию устойчивой структуры. Если не предусмотрено или не указано иное, все группы гетероциклила, описанные или заявленные в настоящем документе, могут быть замещенными или незамещенными.

Термин "гетероциклоалкил" означает неароматическую, насыщенную или частично насыщенную моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, в состав которой входит от 3 до 15 членов, которые имеют не менее одного гетероатома или гетерогруппы, выбранной из O, N, S, S(O), S(O)₂, NH или C(O), при этом остальные атомы кольца независимо выбраны из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота и серы.

Примерами "гетероциклоалкила" являются среди прочего азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, бензодиоксолил, тетрагидроизохинолинонил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, диоксидотиоморфолинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, дигидропиранил, индолинил, индолинилметил, азепанил, 2-азабицикло[2.2.2]октанил, азоцинил, хроманил, ксантенил и их N-оксиды. Гетероциклоалкиловая груп-

па может быть необязательно замещенной с одной или несколькими подходящими группами одной или несколькими указанными выше группами.

Термин "гетероарил" означает систему ароматического гетероциклического кольца, содержащую от 5 до 20 атомов кольца, приемлемо - от 5 до 10 атомов кольца, которые могут быть одиночным кольцом (моноциклическая) или группой колец (бициклическая, трициклическая или полициклическая), сочлененных или ковалентно связанных. Кольца могут содержать от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S, при этом атом N или S является необязательно окисленным или атом N является необязательно кватернизованным. Любая позиция в структуре кольца гетероарилового компонента может быть ковалентно связана с определенной химической структурой. Примерами гетероарила являются среди прочего оксазолил, изоксазолил, имидазолил, фурил, индолил, изоиндолил, пирролил, триазаолил, триазинил, тетразолил, тиенил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиридазинон, имидазопиразинил, имидазопиридил, пирролопиразинил, тетрагидроизохинолинонил, пиразолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензопиранил, карбазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, циннолинил, нафтиридинил, птеридинил, пуринил, хиноксалинил, хинолил, изохинолил, тиадиазолил, индолизинил, акридинил, феназинил и фталазинил. Если не предусмотрено или не указано иное, все группы гетероарила, описанные или заявленные в настоящем документе, могут быть замещенными или незамещенными.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" включает в себя соли, синтезированные из фармацевтически приемлемых оснований или кислот, в том числе неорганических или органических оснований и неорганических или органических кислот. Примерами таких солей являются среди прочего ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуланат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодин, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкамина аммониевая соль, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат, дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сульфат, основной ацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат. Примерами солей, полученных из неорганических оснований, являются среди прочего алюминий, аммоний, кальций, медь, окисные соединения железа, закисные соединения железа, литий, магний, калий, натрий и цинк.

В рамках настоящего документа термин "фармацевтически приемлемый носитель" обозначает любой стандартный фармацевтический носитель, например фосфатно-буферный солевой раствор, воду, эмульсии (например, масляно-водная или водно-масляная эмульсия) и различные виды смачивающих веществ. В их состав также могут входить стабилизаторы и консерванты. В научных публикациях приводятся примеры известных носителей, стабилизаторов и адьювантов.

Термин "стереоизомеры" обозначает любые энантимеры, диастереоизомеры или геометрические изомеры соединений формулы (I), независимо от того, являются ли они хиральными или имеют одну либо две двойные связи. Если соединения формулы (I) и связанных с ней формул являются хиральными, они могут существовать в виде рацемических или оптически активных соединений. Поскольку, в соответствии с настоящим изобретением, фармацевтическая активность рацематов или стереоизомеров может различаться, возможно, целесообразно было бы использовать энантимеры. В таких случаях конечный продукт и даже промежуточные продукты можно разделить на энантиомерические соединения по химическим или физическим величинам, известным специалисту в данной области или сотруднику, принятому в этом качестве для работы в области синтеза.

Термин "SEA-синдром" обозначает синдром серонегативной энтезопатии и артропатии.

Термин "лечение" (состояния, расстройства или патологии) включает в себя (a) предотвращение или отсрочку появления клинических симптомов состояния, расстройства или патологии, развивающейся у пациента, который может страдать от наличия того или иного состояния, расстройства или патологии либо иметь предрасположенность к ним, но который еще не испытал или у которого еще не проявились клинические или субклинические симптомы этого состояния, расстройства или патологии; (b) угнетение состояния, расстройства или патологии, т.е. остановку или сдерживание развития заболевания или хотя бы одного из его клинических или субклинических симптомов; или (c) ликвидацию заболевания, т.е. регрессию состояния, расстройства или патологии либо ослабление одного из его клинических или субклинических симптомов.

Термин "пациент" обозначает млекопитающих (в особенности людей) и прочих животных, таких как домашние животные (например, домашних питомцев - кошек и собак), и животных, не живущих с человеком (диких животных).

В рамках настоящего документа термин "терапевтически эффективное количество" обозначает количество лекарственного препарата, которого достаточно для осуществления назначенного пациенту лечения того или иного состояния, расстройства или патологии. "Терапевтически эффективное количество" различается в зависимости от препарата, заболевания и степени его тяжести, а также от возраста, веса, физического состояния и восприимчивости пациента, подвергающегося лечению.

В рамках настоящего документа термин "состоять из" или "состоящий из", как правило, используется в значении "включать в себя", т.е. подразумевается наличие одного или нескольких свойств либо компонентов.

В рамках настоящего документа термин "композиция" указывает на продукт, включающий в себя определенные ингредиенты в определенном количестве, а также на любой продукт, прямо или косвенно полученный в результате комбинации определенных ингредиентов в определенном количестве. Термин "фармацевтически приемлемый" означает, что носитель, разбавитель или наполнитель должны сочетаться с другими ингредиентами, входящими в состав лекарственного средства, и не должны наносить вред получателю этого лекарственного средства.

В рамках настоящего документа термин "включая", а также другие его формы, например "включать", "включает" и "включенный", не имеют ограничительного характера.

Ниже приводятся сокращения, используемые во всем документе, с расшифровкой значения каждого из них:

Xantphos - 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен;

K₂CO₃ - углекислый калий;

NATU - 1-[бис-(диэтиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиниум-3-оксид гексафторофосфат;

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин;

°C - градусы по шкале Цельсия;

M⁺ - молекулярный ион;

m - мультиплет;

мл - миллилитр;

ч - час(ы);

δ - дельта;

Pd/C - палладиевый катализатор на основе активированного угля;

МС (MS) - масс-спектрометрия;

DMF - N,N-диметилформамид;

PC (RM) - реакционная смесь;

КТ (RT) - комнатная температура;

КДК (RB/RBF) - круглодонная колба;

THF - тетрагидрофуран;

конц. - концентрированный;

ЖХ-МС (LC-MS) - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия;

¹H или H - протон;

ЯМР (NMR) - ядерный магнитный резонанс;

МГц (MHz) - мегагерц (частота);

CDCl₃ - дейтерированный хлороформ;

CD₃OD - дейтерированный метанол;

Гц (Hz) - герц;

s - синглет;

br s - широкий синглет;

d - дублет;

dd - дублет дублетов;

td - триплет дублетов;

ddd - дублет дублетов-дублетов;

dt - дублет триплетов;

q - квартет;

t - триплет;

J - константа связи;

DMSO-d₆ - дейтерированный диметилсульфоксид;

% - процентный показатель;

H₂ - водород;

M - молярность;

N - нормальность;

г (g) - грамм;

мин (min) - минуты;

mol - моль;

wt - вес.

Описанные здесь методы приготовления лекарственных препаратов наглядно показаны в следующих примерах. Эти схемы приводятся в целях наглядной демонстрации изобретения и не призваны ограничивать содержание или сущность изобретения. Исходные материалы, упоминаемые в схемах, можно

приобрести в торговых предприятиях или приготовить, используя процедуры, описанные в литературе. Также при упоминании определенных кислот, щелочей, реактивов, связующих веществ, растворителей и т.д. подразумевается, что могут быть использованы другие подходящие кислоты, щелочи, реактивы, связующие вещества, растворители и т.д., которые включены в объем данного изобретения. В рамках настоящего изобретения предусмотрены изменения условий химической реакции, например температуры, продолжительности реакции или этих двух условий вместе. В рамках изобретения предусмотрены все возможные стереоизомеры.

Промежуточные соединения, необходимые для синтеза, имеются в продаже. В качестве варианта их можно приготовить, используя известные процедуры, описанные в литературе. Для более подробного описания изобретения используются конкретные примеры.

Если не указано иное, процесс выделения продукта реакции включает в себя распределение реакционной смеси между органической и водной фазами, указанными в скобках, разделение слоев и сушку органического слоя серноокислым натрием, фильтрацию и выпаривание растворителя. Очистка (если не указано иное) представляет собой хроматографическую очистку на силикагеле, как правило, с использованием в качестве подвижной фазы смеси этилацетата и гексана соответствующей полярности. Использование других элюентов указывается в скобках.

Следует иметь в виду, что некоторые промежуточные соединения, указанные в настоящем изобретении, используются на последующем этапе без предоставления каких-либо характеристик.

Данные МС, приводимые в примерах ниже, были получены следующим образом:

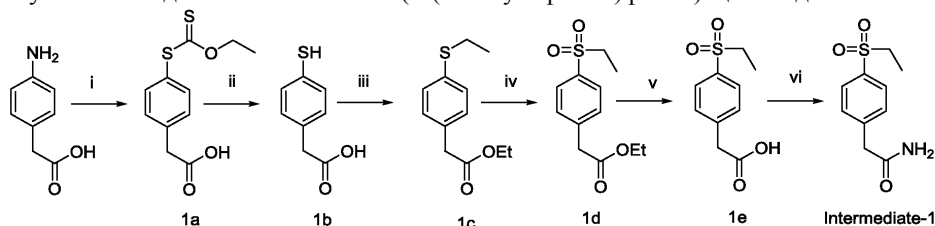
Масс-спектрометр: Shimadzu LCMS 2020, Agilent 1100, LCMSD VL и Agilent 1100, API 2000.

Данные ЯМР, приводимые в примерах ниже, были получены следующим образом:

ЯМР-спектрометр на ядрах ^1H : Varian 300 и 400 МГц.

Промежуточные соединения

Промежуточное соединение 1. Синтез 2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамида



Этап I. 2-(4-((Этоксикарбонотиоил)тио)фенил)уксусная кислота.

В круглодонную колбу емкостью 250 мл поместили 4-аминофенилуксусную кислоту (8,5 г, 52,0 ммоль), воду (28 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (11,5 мл), после чего содержимое охладил до 0°C . Затем в эту же колбу по каплям добавили водный раствор азотистокислого натрия (3,9 г, 56,2 ммоль на 28 мл воды) и перемешивали реагирующую массу при температуре 0°C в течение 45 мин. Полученный холодный раствор соли диазония по каплям добавили в смесь этилксантогената калия (10,4 г, 648 ммоль), воды (16,8 мл) и 2 М карбоната натрия (42 мл). Реакционную смесь выдержали при температуре 45°C в течение 2 ч. Затем ее охладил до 0°C , окислили до pH 1,0 с помощью концентрированной хлороводородной кислоты и экстрагировали с помощью диэтилового эфира. Образовавшийся в результате реакции объединенный органический слой промыли водой, а затем - соляным раствором. Органический слой высушили безводным сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили при пониженном давлении для получения сырого титульного соединения (19 г). Сырой продукт незамедлительно использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

Этап II. 2-(4-Меркпатофенил)уксусная кислота.

В круглодонную колбу емкостью 250 мл поместили 2-(4-((этоксикарбонотиоил)тио)фенил)уксусную кислоту (19 г, 74,1 ммоль) и этанол (72 мл). Затем в эту же колбу добавили раствор гидроксида калия (15 г, 267,0 ммоль) в воде (72 мл) и нагревали содержимое в колбе с обратным холодильником в течение 20 ч. Основное количество этанола выпаривали при пониженном давлении до образования осадка. Осадок окислили до pH 2,0 с помощью концентрированной хлороводородной кислоты при температуре 0°C . Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой промыли водой, а затем - соляным раствором. Органический слой высушили безводным сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили при пониженном давлении для получения сырого продукта (7 г). Сырой продукт использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ/МС: 166,9 [M-H] $^+$.

Этап III. Этил 2-(4-(этилтио)фенил)ацетат.

В круглодонную колбу емкостью 100 мл поместили 2-(4-меркпатофенил)уксусную кислоту (7 г, 41,6 ммоль), карбонат калия (23 г, 166,4 ммоль) и N,N-диметилформамид (50 мл). Затем в эту же колбу по каплям добавили бромистый этил (13,6 г, 124,8 ммоль), после чего содержимое перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь распределили между этилацетатом и водой. Органическую фазу отделили и промыли соляным раствором, высушили безводным сульфатом натрия и

выпарили при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очистили с помощью колоночной хроматографии с использованием 10% этилацетата в гексане в качестве элюента для получения титульного соединения (6 г, 65%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.30 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 4.18 (q, $J'=7.2$ Гц, $J''=14.4$ Гц, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.96 (q, $J'=7.6$ Гц, $J''=14.8$ Гц, 2H), 1.33 (t, $J=7.6$ Гц, 3H), 1.25 (t, $J=7.6$ Гц, 3H).

Этап IV. Этил 2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетат.

В круглодонную колбу емкостью 250 мл поместили 2-(4-(этилтио)фенил)ацетат (5,5 г, 24,5 ммоль) и дихлорметан (82,5 мл). Реакционную смесь охладил до 0°C . Затем в эту же колбу добавили *m*-хлорпербензойную кислоту (12,6 г, 73,0 ммоль) при температуре 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученную взвесь профильтровали через слой целита. Фильтрат промыли водой, а затем - насыщенным раствором бикарбоната натрия и соляным раствором. Органический слой высушили безводным сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очистили с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля с размером частиц 60-120 меш и 50% этилацетата в гексане в качестве элюентов для получения титульного соединения (5,1 г, 82%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.84 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.56 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 4.10 (q, $J'=7.2$ Гц, $J''=14.4$ Гц, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.31 (q, $J'=7.2$ Гц, $J''=14.8$ Гц, 2H), 1.07-1.21 (m, 6H);

LC-MS: 257.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап V. 2-(4-(Этилсульфонил)фенил)уксусная кислота.

В круглодонную колбу емкостью 50 мл поместили этил 2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетат (2,5 г, 9,8 ммоль) и этанол (18 мл). Затем в эту же колбу добавили водный раствор гидроксида натрия (1,42 г, 35,5 ммоль на 18 мл воды), после чего содержимое перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Летучие компоненты выпарили при пониженном давлении для получения осадка. Осадок окислили до pH 5,0 с помощью 1,0н. хлороводородной кислоты и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой отделили и промыли соляным раствором, высушили сульфатом натрия и выпарили при пониженном давлении для получения титульного соединения (2,4 г, 91%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12.5 (brs, 1H), 7.84 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.56 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.13 (q, $J'=7.2$ Гц, $J''=14.8$ Гц, 2H), 1.20 (t, $J=7.6$ Гц, 3H).

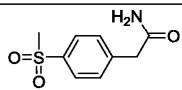
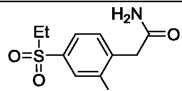
Этап VI. 2-(4-(Этилсульфонил)фенил)ацетамид.

В круглодонную колбу емкостью 50 мл поместили 2-(4-(этилсульфонил)фенил)уксусную кислоту (0,5 г, 2,3 ммоль) и тионилхлорид (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Летучие компоненты выпарили при пониженном давлении для получения твердого вещества. Твердое вещество растворили в дихлорметане (10 мл) и обрабатывали водным аммиаком (5 мл) при комнатной температуре в течение 12 ч. Летучие компоненты выпарили для получения неочищенного осадка. Неочищенный осадок экстрагировали с помощью смеси 10% метанола с хлороформом. Образовавшуюся в результате реакции комбинированную органическую фазу промыли водой, высушили безводным сульфатом натрия и выпарили при пониженном давлении для получения титульного соединения (0,36 г, 72%).

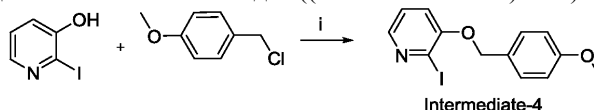
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 7.80-7.83 (m, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.00 (br s, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.33 (q, $J'=9.6$ Гц, $J''=16.8$ Гц, 2H), 1.21 (t, $J=7.5$ Гц, 3H);

LC-MS: 228.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточные соединения, указанные ниже, были приготовлены в соответствии с протоколом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1; при этом были внесены соответствующие изменения, касающиеся реагирующих веществ, количества реагентов, растворителей и условий реакции.

№ промежуточного соединения	Структурная формула	Характеристики
2		LC-MS: 214.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
3		LC-MS: 245.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 4. Синтез 2-йод-3-((4-метоксибензил)окси)пиридина



В смесь 2-йодпиридин-3-ол (1,5 г, 6,7 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (1,27 г, 8,1 ммоль) с DMF (10 мл) добавили карбонат калия (1,87 г, 13,5 ммоль), после чего содержимое нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до КТ, разбавили водой, экстрагировали введением в этилацетат; органическую часть промыли водой, а затем - солевым раствором, высушили сульфатом натрия и концентрировали для получения титального соединения (2,2 г, 95%).

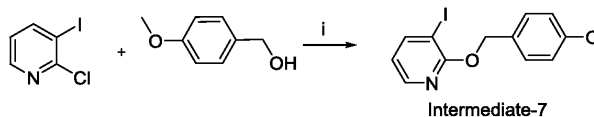
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 7.98-7.99 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 6.89-7.03 (m, 3H), 5.1 (s, 2H), 3.81-3.80 (s, 3H);

LC-MS: 342.2 [M+H] $^+$.

Промежуточные соединения, указанные ниже, были приготовлены в соответствии с описанной процедурой синтеза промежуточного соединения 4; при этом были внесены соответствующие изменения, касающиеся реагирующих веществ, количества реагентов, растворителей и условий реакции.

№ промежуточного соединения	Структурная формула	Характеристики
5		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.42 (m, 2H), 6.96 – 6.99 (m, 2H), 5.2 (s, 2H), 3.81-3.76 (s, 3H).
6		LC-MS: 264.2 [M+H] $^+$

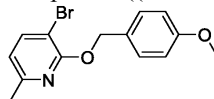
Промежуточное соединение 7. Синтез 3-йод-2-((4-метоксибензил)окси)пиридина



В смесь 2-хлор-3-йодопиридина (1 г, 4,1 ммоль) и (4-метоксифенил)метанола (0,57 г, 4,1 ммоль) с THF (10 мл) добавили трет-бутоксид калия (0,7 г, 6,2 ммоль), после чего содержимое нагревали до 100°C в запаянной трубке в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили этилацетатом и промыли водой. Органический слой отделили, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения титального соединения (1,75 г). Это соединение использовалось на следующем этапе без дополнительной очистки.

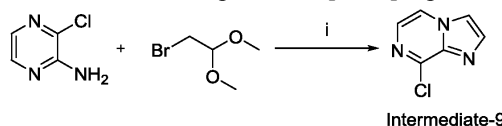
ЖХ/МС: 342,1 [M+H] $^+$.

Промежуточное соединение 8. Синтез 3-бром-2-((4-метоксибензил)окси)-6-метилпиридина



Данное промежуточное соединение было получено с использованием протокола, аналогичного описанному для синтеза промежуточного соединения 7.

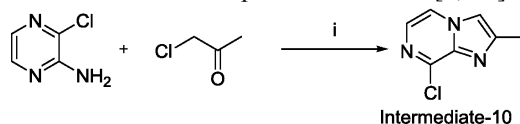
Промежуточное соединение 9. Синтез 8-хлоримидазо[1,2-a]пиразина



2-Бром-1,1-диметоксиэтан (3,7 г, 19,3 ммоль) добавили в смесь 48% бромистоводородной кислоты с водой (0,5 мл + 5 мл) и нагревали содержимое в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой отделили, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения осадка. Этот осадок растворили в 1,2-диметоксиэтаноле и добавили его в смесь 3-хлорпиразина-2-амин (1 г, 7,7 ммоль) и 48% водного раствора HBr (0,15 мл), после чего нагревали содержимое в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охладили, а образовавшееся твердое вещество темного цвета отфильтровали, промыли водой и высушили для получения титального соединения.

ЖХ/МС: 154,2 [M+H]⁺.

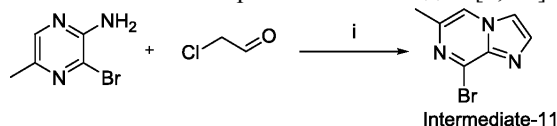
Промежуточное соединение 10. Синтез 8-хлор-2-метилмидазо[1,2-а]пиразина



Смесь 3-хлорпиразин-2-амина (2 г, 15,4 ммоль) и 1-хлорпропан-2-он (4 мл) нагревали в запаянной трубке до 90°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры, а образовавшееся твердое вещество отфильтровали, промыли эфиром и высушили для получения титульного соединения (1,4 г, 53%).

ЖХ/МС: 168,3 [M+H]⁺.

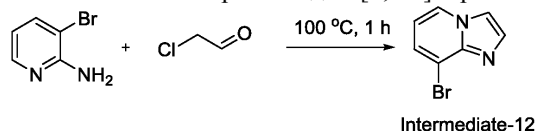
Промежуточное соединение 11. Синтез 8-бром-6-метилимидазо[1,2-а]пиразина



Смесь 3-бром-5-метилпиразин-2-амина (1 г, 5,3 ммоль) с хлоруксусным альдегидом (5 мл) нагревали до 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили этилацетатом и промыли водой. Органический слой высушили сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения осадка. Осадок очистили с помощью флэш-хроматографии с использованием 20% этилацетата в гексане для получения очищенного титульного соединения (0,6 г, 53%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8.40 (d, J=0.9 Гц, 1H), 8.02 (d, J=0.6 Гц, 1H), 7.79 (d, J=0.9 Гц, 1H), 2.37 (s, 3H).

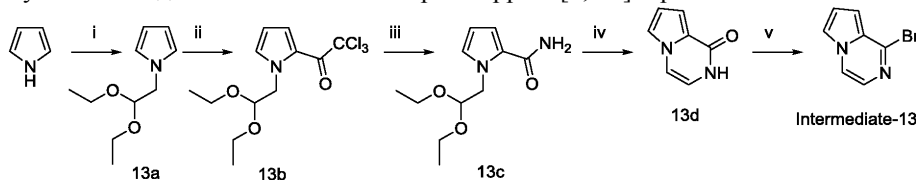
Промежуточное соединение 12: Синтез 8-бромимидазо[1,2-а]пиразина



8-Бромимидазо[1,2-а]пиразин был приготовлен с использованием процедуры, аналогичной процедуре синтеза промежуточного соединения 10; при этом были внесены соответствующие изменения, касающиеся реагирующих веществ, количества реагентов, растворителей и условий реакции.

ЖХ/МС: 197,2 [M]⁺.

Промежуточное соединение 13. Синтез 1-бромпирроло[1,2-а]пиразина



Этап I. Синтез 1-(2,2-диэтоксиэтил)-1H-пиррола.

В раствор 1H-пиррола (20 г, 298 ммоль) в DMF (200 мл) добавили 60% гидрид натрия (10,7 г, 447 ммоль) при температуре 0°C, после чего содержимое нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 10-15 мин при этой температуре, а затем снова охладили до 0°C. В эту смесь по каплям добавили 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (58,5 г, 298 ммоль). Реакционную смесь постепенно подогрели до комнатной температуры, а затем нагревали до 70°C в течение 6 ч. Реакцию гасили ледяной водой, экстрагировали этилацетатом. Органическую часть высушили сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения осадка, из которого при очистке с помощью колоночной хроматографии с использованием 10% этилацетата в гексане в качестве элюента для получения титульного соединения (25 г, 45.8%).

LC-MS: 184.0 [M+H]⁺.

Этап II. Синтез 2,2,2-трихлор-1-(1-(2,2-диэтоксиэтил)-1H-пиррол-2-ил)этан-1-он.

В перемешанную смесь 1-(2,2-диэтоксиэтил)-1H-пиррола (25 г, 136,6 ммоль) и 2,6-лютидина (16 г, 150 ммоль) с хлороформом (250 мл) добавили хлорангидрид трихлоруксусной кислоты (27 г, 150 ммоль), оставив содержимое на 6 ч. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Летучие компоненты выпарили при пониженном давлении для получения сырого компонента, из которого при очистке с помощью колоночной хроматографии с использованием 10% этилацетата в гексане в качестве элюента было выделено титульное соединение (25 г, 56%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.54-7.56 (m, 1H), 7.09-7.10 (m, 1H), 6.22-6.25 (m, 1H), 4.63-4.66 (m, 3H), 4.39-4.40 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.41-3.49 (m, 2H), 1.12-1.16 (t, J=6.9 Гц, 6H).

Этап III. Синтез 1-(2,2-диэтоксиэтил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида.

2,2,2-Трихлор-1-(1-(2,2-диэтоксиэтил)-1Н-пиррол-2-ил)этан-1-он (25 г, 76 ммоль) медленно добавили в смесь гидроокиси аммония (125 мл) с этилацетатом (270 мл) при температуре 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали в этилацетат. Органический слой высушили сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения осадка, из которого при очистке методом колоночной хроматографии с использованием 30% этилацетата в гексане в качестве элюента выделили титульное соединение (8 г, 46,2%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 7.47 (br s, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 5.96-5.98 (m, 1H), 4.59-4.63 (m, 3H), 4.30-4.32 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.29-3.21-3.29 (m, 2H), 0.9-1.02 (m, 6H).

Этап IV. Синтез пирроло[1,2-а]пиазин-1(2H)-он.

Смесь 1-(2,2-диэтоксиэтил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида (3 г, 13,2 ммоль) с уксусной кислотой (30 мл) нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, а летучие компоненты выпарили для получения осадка. Для получения твердого вещества в эту смесь добавили диэтиловый эфир. Твердое вещество отфильтровали и промыли эфиром для получения очищенного титульного соединения (1,7 г, 96,5%).

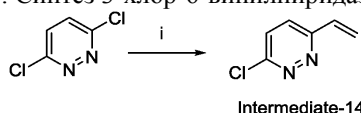
ЖХ/МС: 135,4 [M+H]⁺.

Этап V. Синтез 1-бромпирроло[1,2-а]пиазина.

В смесь пирроло[1,2-а]пиазин-1(2H)-он (2,5 г, 18,6 ммоль) с ацетонитрилом (25 мл) добавили POBr₃ (10,5 г, 37 ммоль), после чего содержимое нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь медленно вылили в ледяную воду, нейтрализовали водным раствором гидроксида аммония и экстрагировали в этилацетат. Органический слой высушили безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения осадка, из которого при очистке методом колоночной хроматографии с использованием 30% этилацетата в гексане в качестве элюента получили титульное соединение (1,8 г, 50%).

ЖХ/МС: 198,9 [M+2H]⁺.

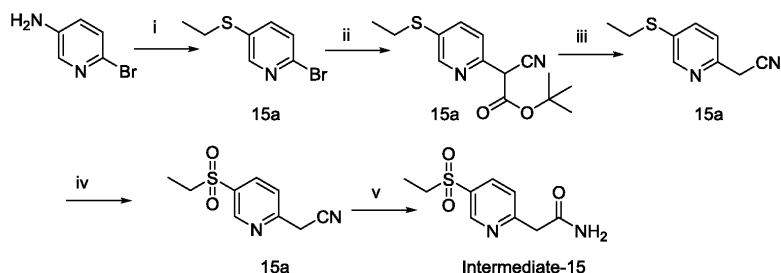
Промежуточное соединение 14. Синтез 3-хлор-6-винилпиридазина



Смесь 3,6-дихлорпиридазина (5 г, 33,5 ммоль), сложного пинаколового эфира винилбориновой кислоты (5,1 г, 40,3 ммоль) и карбоната калия (13,8 г, 100,5 ммоль), перемешанную со смесью 1,4-диоксана (50 мл) и воды (20 мл), дегазировали с помощью газообразного азота в течение 15 мин. Затем в смесь добавили Pd(dppf)Cl₂ (1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II) хлорид) (245,1 мг, 0,4 ммоль) и нагревали смесь в течение 3 ч до температуры 80°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, а водный слой отделили. Органическую часть высушили с помощью Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали для получения осадка. Осадок очистили методом флэш-хроматографии (SiO₂) с использованием 40% этилацетата в гексане для получения титульного соединения.

ЖХ/МС: 140,9 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 15. Синтез 2-(5-(этилсульфонил)пиридин-2-ил)ацетамида



Этап I. Синтез 2-бром-5-(этилтио)пиридина.

В раствор 3-амино-6-бромпиридина (5,5 г, 31,8 ммоль) и диэтил дисульфида (5,83 г, 47,7 ммоль) с EDC (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидом) (50 мл) при температуре 60°C по каплям добавили 90% трет-бутил нитрит (5,5 г, 47,7 ммоль) и продолжали перемешивать содержимое в течение 1 ч при температуре 60°C. Реакционную смесь промыли водой и соляным раствором, высушили безводным сульфатом натрия и выпарили при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очистили методом колоночной хроматографии (с использованием силикагеля с размером частиц 60-120 меш и 0-12% этилацетата в гексане) для получения 2-бром-5-(этилтио)пиридина (3,5 г, 51%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.30 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 2H), 1.34 (t, J=7.2 Гц, 3H);

LC-MS: 220.0 [M+2H]⁺.

Этап II. Синтез трет-бутил 2-циан-2-(5-(этилтио)пиридин-2-ил)ацетата.

В дегазированную смесь 2-бром-5-(этилтио)пиридина (7,0 г, 25,1 ммоль), трет-бутил 2-цианацетата (6,49 г, 50,2 ммоль) и карбоната цезия (24,53 г, 75,3 ммоль) с диоксаном (100 мл), находящуюся в запаянной трубке, добавили йодид меди (0,96 г, 5,02 ммоль) и пиридин-2-карбоновую кислоту (1,24 г, 10,04 ммоль). Запаянную трубку закрыли навинчивающейся крышкой. Содержимое запаянной трубки перемешивали при температуре 110°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат выпарили при пониженном давлении до сухого состояния и очистили методом колоночной хроматографии (с использованием силикагеля с размером частиц 60-120 меш и 10-30% этилацетата в гексане) для получения трет-бутил 2-циан-2-(5-(этилтио)пиридин-2-ил)ацетата (5 г, 71%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 14.02 (br s, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.23-7.24 (m, 1H), 2.76-2.83 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.28 (t, $J=7.2$ Гц, 3H);

LC-MS: 222.9 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$.

Этап III. Синтез 2-(5-(этилтио)пиридин-2-ил)ацетонитрила.

В раствор трет-бутил 2-циан-2-(5-(этилтио)пиридин-2-ил)ацетата (5 г, 17,9 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавили трифторуксусную кислоту (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок распределили между водой и дихлорметаном. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очистили методом колоночной хроматографии (с использованием силикагеля с размером частиц 60-120 меш и 20-50% этилацетата в гексане) для получения 2-(5-(этилтио)пиридин-2-ил)ацетонитрила (1.4 г, 44%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.51 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.36 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 1.35 (t, $J=7.2$ Гц, 3H);

LC-MS: 178.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап IV. Синтез 2-(5-(этилсульфонил)пиридин-2-ил)ацетонитрила.

В раствор 2-(5-(этилтио)пиридин-2-ил)ацетонитрила (1,3 г, 7,3 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при температуре 0°C медленно добавили *m*-хлорпербензойную кислоту (~77%, 3,6 г, 16,1 ммоль). Реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры, а затем перемешивали ее при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат промыли водой, а затем - насыщенным водным бикарбонатом натрия и соляным раствором. После этого органический слой высушили безводным сульфатом натрия и выпарили при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очистили методом колоночной хроматографии (с использованием силикагеля с размером частиц 60-120 меш и 10-30% этилацетата в гексане) для получения 2-(5-(этилсульфонил)пиридин-2-ил)ацетонитрила (1.14 г, 75%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.08 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.4-8.27 (m, 1H), 7.70 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.15-3.26 (m, 2H), 1.36 (t, $J=7.2$ Гц, 3H);

LC-MS: 211.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

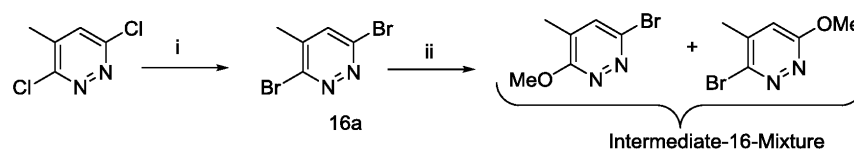
Этап V. Синтез 2-(5-(этилсульфонил)пиридин-2-ил)ацетамида.

Смесь 2-(5-(этилсульфонил)пиридин-2-ил)ацетонитрила (1,05 г, 5,0 ммоль) с 90% водной серной кислотой (5,0 мл) перемешивали в течение 1,5 часа при температуре 70°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, нейтрализовали насыщенным водным бикарбонатом натрия и экстрагировали с помощью смеси 10% метанола с хлороформом. Органический слой высушили безводным сульфатом натрия и выпарили при пониженном давлении для получения 2-(5-(этилсульфонил)пиридин-2-ил)ацетамида (0.7 г, 61%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.92 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 1.55 (t, $J=7.2$ Гц, 3H);

LC-MS: 229.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 16 (смесь). Синтез 6-бром-3-метокси-4-метилпиридазина и 3-бром-6-метокси-4-метилпиридазина



Этап I. Синтез 3,6-дибром-4-метилпиридазина.

Взвесь 3,6-дихлор-4-метилпиридазина (10 г, 61,3 ммоль) и 30-33% бромоводорода в уксусной кислоте (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Выпавшую фазу собрали фильтрацией. Выпавшую фазу суспендировали в дихлорметане и нейтрализовали насыщенным водным бикарбонатом натрия. Органический слой отделили, промыли соляным раствором, высушили безводным сульфатом натрия и выпарили при пониженном давлении для получения 3,6-дибром-4-метилпиридазина

(6,8 г, 44%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.50 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 2.41 (d, $J=0.6$ Гц, 3H);

LC-MS: 253.1 $[\text{M}+3\text{H}]^+$.

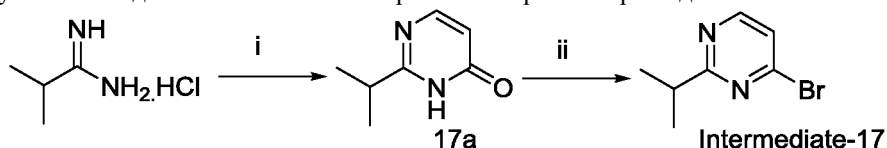
Этап II. Синтез 6-бром-3-метокси-4-метилпиридазина и 3-бром-6-метокси-4-метилпиридазина.

В смесь 3,6-дибром-4-метилпиридазина (4,7 г, 18,7 ммоль) с тетрагидрофураном (25 мл) и метанолом (25 мл) добавили метилат натрия (2,35 г, 37,4 ммоль), после чего содержимое перемешивали при температуре 25°C в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделили, промыли соляным раствором, высушили безводным сульфатом натрия и выпарили при пониженном давлении для получения смеси 6-бром-3-метокси-4-метилпиридазина и 3-бром-6-метокси-4-метилпиридазина (3,5 г, 89%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.31 (d, $J=0.9$ Гц, 1H), 6.80 (d, $J=0.6$ Гц, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 2.34 (d, $J=1.2$ Гц, 3H), 2.20 (d, $J=0.9$ Гц, 1H);

LC-MS: 205.1 $[\text{M}+3\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 17. Синтез 4-бром-2-изопропилпиримидина



Этап I. Синтез 2-изопропилпиримидин-4(3H)-он.

Смесь метил 3-метоксиакрилата (4,0 г, 34,4 ммоль), гидрохлорида изобутиримид-амида (12,64 г, 103,2 ммоль) и карбоната калия (15,2 г, 110,1 ммоль) с этанолом (50 мл) перемешивали при температуре 85°C в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат выпарили при пониженном давлении для получения 2-изопропилпиримидин-4(3H)-она (4.0 г, 84%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12.37 (br s, 1H), 7.84 (d, $J=6.6$ Гц, 1H), 6.14 (d, $J=6.6$ Гц, 1H), 2.71-2.83 (m, 1H), 0.97 (d, $J=6.9$ Гц, 6H);

LC-MS: 138.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

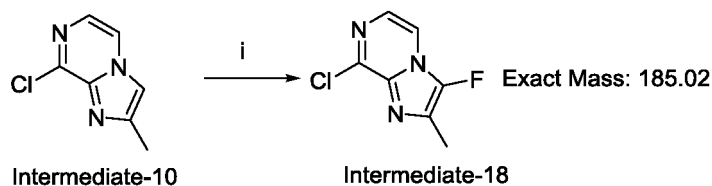
Этап II. Синтез 4-бром-2-изопропилпиримидина.

К взвеси 2-изопропилпиримидин-4(3H)-он (2,0 г, 14,5 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавили бромид фосфора (6,24 г, 21,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 1 ч. Полученный чистый раствор выпарили при пониженном давлении для получения осадка. Осадок распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очистили методом колоночной хроматографии (с использованием силикагеля с размером частиц 60-120 меш и 10-30% этилацетата в гексане) для получения 4-бром-2-изопропилпиримидина (1.85 г, 59%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.34 (d, $J=5.4$ Гц, 1H), 7.34 (d, $J=5.1$ Гц, 1H), 3.15-3.24 (m, 1H), 1.35 (d, $J=6.6$ Гц, 6H);

LC-MS: 203.2 $[\text{M}+2\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 18. Синтез 8-хлор-3-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиразина

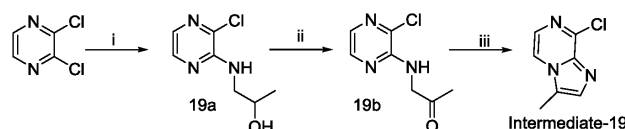


В раствор 8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиразина (2,5 г, 14,9 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) при 0°C в течение 20 мин добавляли раствор электрофильного фторирующего реагента Selectfluor (5,3 г, 14,9 ммоль) в тетрагидрофуране с водой (в пропорции 1:1, 25 мл). Реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры, а затем перемешивали ее при комнатной температуре в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очистили методом колоночной хроматографии (с использованием силикагеля с размером частиц 60-120 меш и 0-30% этилацетата в гексане) для получения 8-хлор-3-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиразина (0,8 г, 27%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.82 (d, $J=4.5$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=4.5$ Гц, 1H), 2.51 (s, 3H);

LC-MS: 186.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 19. Синтез 8-хлор-3-метилмидазо[1,2-а]пиразина



Этап I. Синтез 1-((3-хлорпиразин-2-ил)амино)пропан-2-ол.

Смесь 2,3-дихлорпиразина (29 г, 194 ммоль) и 2-гидрокси-1-пропанамина (29 г, 400 ммоль) с диоксаном (100 мл) нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 7 ч в атмосфере азота; растворитель выпарили в вакууме. Осадок распределили между хлороформом и водой, а затем слой хлороформа промыли водой, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали в вакууме для получения 1-((3-хлорпиразин-2-ил)амино)пропан-2-ола в масляной форме, который очистили методом колоночной хроматографии (с использованием силикагеля с размером частиц 230-400 меш и 10-30% этилацетата в гексане) для получения 1-((3-хлорпиразин-2-ил)амино)пропан-2-ола (29 г, 80,5%).

ЖХ/МС: 188,3 [M+H]⁺.

Этап II. Синтез 1-((3-хлорпиразин-2-ил)амино)пропан-2-он.

Раствор оксалил хлорида (23,3 г, 140 ммоль) в дихлорметане (100 мл) охладили до -78°C в атмосфере азота. В реакционную смесь добавили DMSO (28,5 г, 366 ммоль) при температуре -78°C, после чего содержимое перемешивали в течение 10 мин. Раствор 1-((3-хлорпиразин-2-ил)амино)пропан-2-ол (26,4 г, 140 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавили в реакционную смесь при температуре -78°C, содержимое перемешивали в течение 45 мин, добавили триэтиламин (71,0 г, 700 ммоль), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь обработали 300 г льда и экстрагировали с помощью дихлорметана. Экстракт дихлорметана промыли водой, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении для получения 1-((3-хлорпиразин-2-ил)амино)пропан-2-она (22 г, 84%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.93 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.64 (d, J=3.0 Гц, 1H), 6.00 (bars, 1H), 4.34 (t, J=4.8 Гц, 2H), 2.29 (s, 3H);

LC-MS: 186.2 [M+H]⁺.

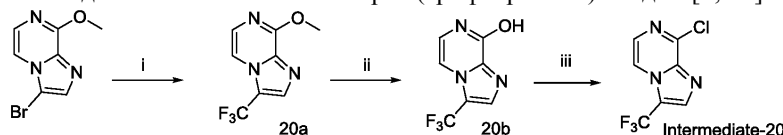
Этап III. Синтез 8-хлор-3-метилмидазо[1,2-а]пиразина.

Смесь 1-((3-хлорпиразин-2-ил)амино)пропан-2-он (11 г, 59 ммоль), трифторуксусной кислоты (22,5 мл) и трифторметансульфонового ангидрида (35 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч. Летучие компоненты выпарили при пониженном давлении для получения осадка. Осадок экстрагировали с помощью дихлорметана, а экстракт дихлорметана промыли водой, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали в вакууме для получения 8-хлор-3-метилмидазо[1,2-а]пиразина (7,9 г, 80%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.46 (d, J=4.8 Гц, 1H), 7.76 (d, J=4.4 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 2.23 (s, 3H);

LC-MS: 168.2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 20. Синтез 8-хлор-3-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразина



Этап I. Синтез 8-метокси-3-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразина.

В хорошо перемешанный раствор фторида серебра (I) (3,4 г, 26,5 ммоль) в DMF (20 мл) добавили (трифторметил)триметилсилан, после чего содержимое перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавили медь (2,4 г, 39,0 ммоль), а затем содержимое перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После этого добавили 3-бром-8-метоксиимидазо[1,2-а]пиразин (5,5 г, 24,1 ммоль) и содержимое перемешивали при температуре 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охладили и распределили между этилацетом и водой. Органический слой промыли водой и соляным раствором, высушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очистили методом колоночной хроматографии (с использованием силикагеля с размером частиц 60-120 меш и 10-20% этилацетата в гексане) для получения 8-метокси-3-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразина (1,5 г, 29%).

ЖХ/МС: 218,3 [M+H]⁺.

Этап II. Синтез 3-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-8-ол.

8-Метокси-3-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин (1,5 г, 7,0 ммоль) растворили в 48% водном растворе (HBr) бромоводорода (10 мл), затем содержимое перемешивали при температуре 60°C в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок нейтрализовали 10% раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промыли водой и соляным раствором, высушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для получения 3-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-8-ола (0,85 г, 57%).

ЖХ/МС: 204,2 [M+H]⁺.

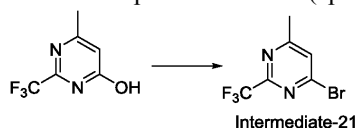
Этап III. Синтез 8-хлор-3-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразина.

Смесь 3-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразина-8-ол (0,8 г, 3,9 ммоль) с хлорокисью фосфора (10 мл) и N,N-диметиланилином (0,1 мл) перемешивали при температуре 130°C в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок нейтрализовали 10% раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промыли водой и соляным раствором, высушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для получения 8-хлор-3-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразина (0,54 г, 63%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8.70 (d, J=4.5 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.98 (d, J=4.8 Гц, 1H);

LC-MS: 222.2 [M+2H]⁺.

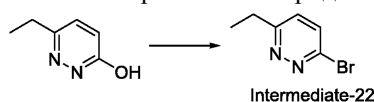
Промежуточное соединение 21. Синтез 4-бром-6-метил-2-(трифторметил)пиримидина



Взвес 6-метил-2-(трифторметил)пиримидина-4-ола (0,4 г, 2,3 ммоль) и бромокси фосфора (3,9 г, 0,013.8 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) перемешивали при температуре 90°C в течение 2 ч. Летучие компоненты концентрировали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок нейтрализовали 10% раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический промыли водой и соляным раствором, высушили безводным сульфатом натрия и выпарили при пониженном давлении для получения 4-бром-6-метил-2-(трифторметил)пиримидина (0,38 г, 70%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.59 (s, 1H), 2.62 (s, 3H).

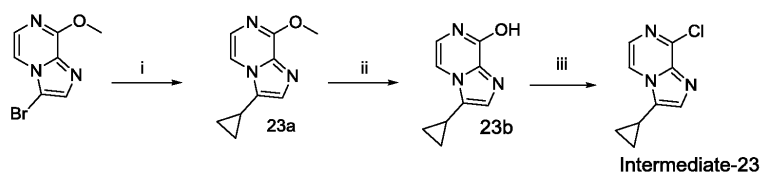
Промежуточное соединение 22. Синтез 3-бром-6-этилпиридазина



Взвес 6-этилпиридазина-3-ол (6,0 г, 48,3 ммоль) и бромокси фосфора (28 г, 9,7 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) перемешивали при температуре 90°C в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок нейтрализовали 10% раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промыли водой и соляным раствором, высушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очистили методом колоночной хроматографии (с использованием силикагеля с размером частиц 230-400 меш и 0-15% этилацетата в гексане) для получения 3-бром-6-этилпиридазина (3,8 г, 42%).

ЖХ/МС: 186,8 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 23. Синтез 8-хлор-3-циклопропилимидазо[1,2-а]пиразина



Этап I. Синтез 3-циклопропил-8-метоксиимидазо[1,2-а]пиразина.

В дегазированную смесь 3-бром-8-метоксиимидазо[1,2-а]пиразина (1,4 г, 6,2 ммоль), циклопропилбориновой кислоты (0,8 г, 9,3 ммоль) и фосфата калия (4,6 г, 21,5 ммоль) с водой (5 мл) и толуолом (30 мл) добавили ацетат палладия(II) и трициклогексинфосфил. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охладили и распределили между этилацетом и водой. Органический слой промыли соляным раствором, высушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очистили методом колоночной хроматографии (с использованием силикагеля с размером частиц 230-400 меш и 10-30% этилацетата в гексане) для получения 3-циклопропил-8-метоксиимидазо[1,2-а]пиразина (1,0 г, 91%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.79 (d, J=4.8 Гц, 1H), 7.41 (d, J=4.8 Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.84-1.83 (m, 1H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.77-0.73 (m, 2H);

LC-MS: 190.3 [M+H]⁺.

Этап II. Синтез на этапе II. Синтез 3-циклопропилимидазо[1,2-а]пиразина-8-ол.

3-Циклопропил-8-метоксиимидазо[1,2-а]пиразин (1,2 г, 6,0 ммоль) растворили в 48% водном растворе HBr (бромоводорода) (10 мл); затем содержимое перемешивали при температуре 60°C в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок подвергли азеотропной перегонке с толуолом для получения 3-циклопропилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ола (1,0 г,

91%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 12.25 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, J=4.2 Гц, 1H), 7.36 (t, J=5.7 Гц, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.82-0.77 (m, 2H);

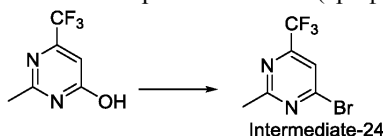
LC-MS: 176.3 [M+H]⁺.

Этап III. Синтез 8-хлор-3-циклопропилимидазо[1,2-а]пиразина.

Смесь 3-циклопропилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ол (1,0 г, 5,7 ммоль) с хлорокисью фосфора (15 мл) и N,N-диметиланилином (0,1 мл) перемешивали при температуре 130°C в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок нейтрализовали 10% раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промыли водой и соляным раствором, высушили безводным сульфатом натрия и выпарили при пониженном давлении для получения 8-хлор-3-циклопропилимидазо[1,2-а]пиразина (0,42 г, 38%).

ЖХ/МС: 194,3 [M+H]⁺.

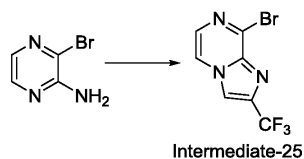
Промежуточное соединение 24. Синтез 4-бром-2-метил-6-(трифторметил)пиримидина



Взвесь 6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ол (3,0 г, 16,8 ммоль) и бромокси фосфора (19,3 г, 67,3 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) перемешивали при температуре 80°C в течение 6 ч. Летучие компоненты концентрировали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок нейтрализовали 10% раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью этилацетата. Затем органическую часть промыли водой и соляным раствором, высушили безводным сульфатом натрия и выпарили при пониженном давлении для получения 4-бром-2-метил-6-(трифторметил)пиримидина (2,5 г, 62,5%);

LC-MS: 243.2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 25. Синтез 8-бром-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразина

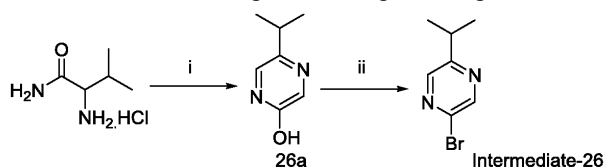


К взвеси 2-амино-3-бромпиразина (2,5 г, 19,3 ммоль) в диметоксиэтаноле (20 мл) добавили 3-бром-1,1,1-трифторацетон (13,7 г, 72,0 ммоль) и молекулярные сита размером 4Å (1,0 г). Затем реакционную смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 4 ч, после чего охладили путем добавления ледяной воды (25 мл). Эту смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Образовавшиеся в результате реакции объединенные органические слои промыли соляным раствором (10 мл), высушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для получения 8-хлор-2-трифторметилимидазо[1,2-а]пиразина (0,8 г, 25%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.13-8.10 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H);

LC-MS: 268.3.0 [M+2H]⁺.

Промежуточное соединение 26. Синтез 2-бром-5-изопропилпиразина



Этап I. Синтез 5-изопропилпиразина-2-ол.

В раствор 2-амино-3-метилбутанамид гидрохлорида (14,5 г, 95,3 ммоль) в 140 мл метанола и 140 мл воды при температуре -40°C по каплям добавили 15 мл водного раствора глиоксаля (40% по весу). Смесь перемешивали при температуре -40°C в течение 5 мин, а затем добавили 14,5 мл 50% водного раствора гидроксида натрия. Получившуюся смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор охладили до 0°C и добавили 17,5 мл концентрированной хлороводородной кислоты, а затем - 21,8 г бикарбоната натрия. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, а затем добавили еще 21,8 г бикарбоната натрия. После перемешивания в течение 20 мин смесь отфильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промыли водой и соляным раствором, высушили безводным сульфатом натрия и выпарили при пониженном давлении для получения 5-изопропилпиразин-2-ола (4,5 г, 34%).

LC-MS: 139.0 [M+H]⁺.

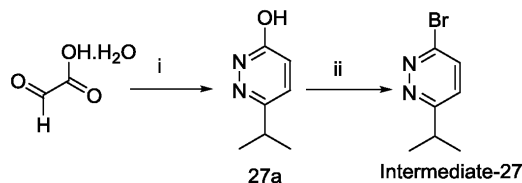
Этап II. Синтез 2-бром-5-изопропилпиразина.

Взвесь 5-изопропилпиразин-2-ол (4,5 г, 32,0 ммоль) и бромокси фосфора (27 г, 94,0 ммоль) в аце-

тонитриле (45 мл) перемешивали при температуре 90°C в течение 3 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок нейтрализовали 10% раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промыли водой и соляным раствором, высушили безводным сульфатом натрия и выпарили при пониженном давлении для получения 2-бром-5-изопропилпириазина (4,2 г, 64%);

LC-MS: 200,9 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 27. Синтез 3-бром-6-изопропилпиридазина



Этап I. Синтез 6-изопропилпиридазин-3-ол.

Смесь глиоксиловой кислоты моногидрата (15,0 г, 163,0 ммоль) с метилизопропилкетонем (52 мл) нагревали до 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до 40°C, после чего в нее добавили 60 мл воды и 100 мл водного раствора аммиака. Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана. В водную фазу добавили гидрат гидразина (8,2 г, 0,163,0 ммоль), нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 18 ч, а затем охладили до комнатной температуры. Реакционную массу экстрагировали введением в дихлорметан; затем органический слой промыли соляным раствором, высушили безводным сульфатом натрия и выпарили при пониженном давлении для получения сырого продукта (6,5 г, 30%).

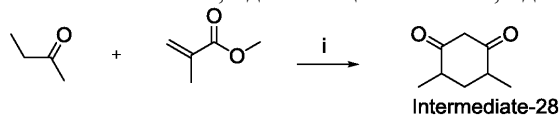
ЖХ/МС: 139,2 [M+H]⁺.

Этап II. Синтез 3-бром-6-изопропилпиридазина.

Взвесь 6-изопропилпиридазин-3-ол (6,5 г, 47,0 ммоль) и бромокси фосфора (25 г, 87,0 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) перемешивали при температуре 130°C в течение 2 ч. Затем ее влили в ледяную воду и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промыли водой и соляным раствором, высушили безводным сульфатом натрия и выпарили при пониженном давлении для получения 3-бром-6-изопропилпиридазина (2,5 г, 26,5%).

ЖХ-МС: 203,1 [M+2H]⁺.

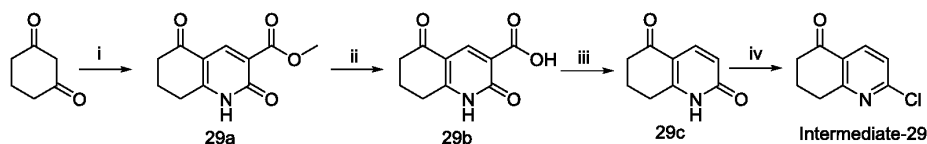
Промежуточное соединение 28. Синтез 4,6-диметилциклогесан-1,3-диона



Раствор трет-бутоксид калия (15,45 г, 13,8 ммоль) в сухом THF (500 мл) охладили до 0°C и на протяжении 30 мин добавляли в него бутан-2-он (10,0 г, 13,8 ммоль) и метилметакрилат (11,6 г, 13,8 ммоль) в сухом тетрагидрофуране. Затем реакционную смесь постепенно нагрели до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию гасили ледяной водой, а уровень pH отрегулировали до 4 с помощью 2н. HCl. Эту смесь экстрагировали с помощью этилацетата, а образовавшуюся в результате реакции объединенную органическую часть высушили безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения соединения (8 г).

ЖХ/МС: 141,1 [M] +

Промежуточное соединение 29. Синтез 2-хлор-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она



Этап I. Синтез метил 2,5-диоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксилата.

Раствор циклогексан-1,3-диона (200 г, 1785 ммоль) и диметилацеталь диметилформаида (201,8 г, 1785 ммоль) в дихлорметане (2 л) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, а летучие компоненты выпарили при пониженном давлении для получения твердого вещества. Твердое вещество растворили в метаноле, добавили метил 2-цианоацетат (130 г, 1149 ммоль) и нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, а твердое вещество отфильтровали и промыли холодным метанолом для получения титульного соединения (160 г, 54%).

ЖХ/МС: 222,0 [M+H]⁺.

Этап II. Синтез 2,5-диоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты.

В смесь метил 2,5-диоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксилата (10 г, 45,2 ммоль) с 200 мл MeOH/THF (1:1) добавили раствор гидроксида лития (9,4 г, 226 ммоль) в воде (100 мл). Затем реакцион-

ную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч для получения прозрачного раствора. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, а растворители выпарили при пониженном давлении. Водную часть подкислили с помощью разбавленного HCl до pH 4. Образовавшееся твердое вещество отфильтровали, промыли водой и высушили для получения титального соединения (8,5 г, 91,3%).

ЖХ/МС: 208,2 [M+H]⁺.

Этап III. Синтез 7,8-дигидрохинолин-2,5(1H,6H)-диона.

2,5-Диоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновую кислоту (8,5 г, 41 ммоль) поместили в КДК с конденсатором и нагревали на колбонагревателе до состояния расплава. Затем расплавленную реакционную смесь охладили до комнатной температуры и растворили в смеси 10% метанола с дихлорметаном. Этот раствор отфильтровали, а фильтрат концентрировали для получения титального соединения (5 г, 74,7%).

ЖХ/МС: 164,0 [M+H]⁺.

Этап IV. Синтез 2-хлор-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она.

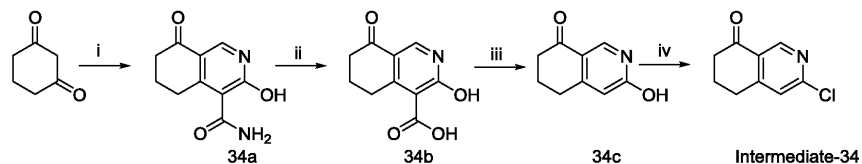
В раствор 7,8-дигидрохинолин-2,5(1H,6H)-диона (5 г, 27,6 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) по каплям добавили POCl₃ (12,6 г, 82,5 ммоль) при температуре 0°C. Затем охлаждающую ванну убрали, а реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, а летучие компоненты выпарили при пониженном давлении для получения осадка, который нейтрализовали с помощью гидроксида аммония и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой высушили сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения титального соединения (5 г, 90,9%).

ЖХ/МС: 181,9 [M+H]⁺.

Промежуточные продукты, указанные ниже, были приготовлены в соответствии с протоколом, описанным для синтеза промежуточного соединения 29; при этом были внесены соответствующие изменения, касающиеся реагирующих веществ, количества реагентов, растворителей и условий реакции.

№ промежуточного соединения	Структурная формула	Характеристики
30		LC-MS: 210.2 [M+H] ⁺ .
31		LC-MS: 196.1 [M+H] ⁺ .
32		-
33		LC-MS: 210.0 [M] ⁺

Промежуточное соединение 34. Синтез 3-хлор-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-она



Этап I. Синтез 3-гидрокси-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамид.

Раствор циклогексан-1,3-диона (3 г, 26 ммоль) и диметилацеталь диметилформамида (3,35 г, 28,1 ммоль) в дихлорметане (30 л) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, а летучие компоненты выпарили для получения твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество растворили в этаноле (78 мл), добавили 2-цианоацетамид (2,18 г, 84,08 ммоль), пиперидин (1,3 мл) и DMF (26 мл) и нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, а образовавшееся твердое вещество отфильтровали и промыли холодным этанолом для получения титального соединения (2,06 г, 37,3%).

ЖХ/МС: 207,1 [M+H]⁺.

Этап II. Синтез 3-гидрокси-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбоновой кислоты.

Смесь метил 3-гидрокси-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбоксамид (2,06 г, 1,0 ммоль) с конц. HCl (10 мл) нагревали до 100°C в течение 6 ч для получения прозрачного раствора. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, а образовавшееся твердое вещество отфильтровали, промыли водой и высушили для получения титульного соединения (1,2 г, 58%).

ЖХ/МС: 207,8 [M+H]⁺.

Этап III. Синтез 3-гидрокси-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-она.

3-Гидрокси-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбоновую кислоту (8,5 г, 41 ммоль) поместили в КДК с конденсатором и нагревали на колбонагревателе до состояния расплава. Затем расплавленную реакцию смесь охладили до комнатной температуры и измельчили в порошок для получения титульного соединения (0,7 г, количественный выход).

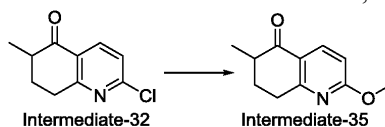
ЖХ/МС: 164,3 [M+H]⁺.

Этап IV. Синтез 3-хлор-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-она.

В раствор 3-гидрокси-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-она (1 г, 5,5 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавили POCl₃ (2 мл) при КТ. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем ее охладили до комнатной температуры, а летучие компоненты выпарили при пониженном давлении для получения осадка, который нейтрализовали с помощью гидроксида аммония и разбавили этилацетатом. После этого органическую часть высушили сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения титульного соединения (0,7 г, 64%).

ЖХ/МС: 182,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 35. Синтез 2-метокси-6-метил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она

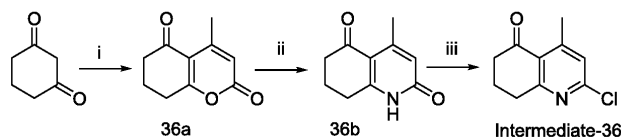


В раствор 2-хлор-6-метил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она (1,5 г, 7,7 ммоль) в метаноле (25 мл) добавили метоксид натрия (8,4 ммоль), после чего содержимое перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок растворяли в этилацетате и промывали водой. Органический слой отделили, промыли соляным раствором, высушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для получения 2-метокси-6-метил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она (1,2 г, 86%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.17 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.65 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.03-3.06 (m, 2H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.19-2.24 (m, 1H), 1.88-1.91 (m, 1H), 2.27 (d, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ-МС: 192,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 36. Синтез 2-хлор-6-(4-метоксифенил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она



Этап I. Синтез 4-метил-7,8-дигидро-2H-хромен-2,5(6H)-диона.

Смесь циклогексан-1,3-диона (5 г, 44 ммоль), этилацетоацетата (6,9 г, 53 ммоль) и ДМАП (1,09 г, 89 моль) нагревали до температуры 120°C в течение 10 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, а летучие компоненты выпарили при пониженном давлении для получения осадка. Осадок растворили в этилацетате и промыли водой, а затем - соляным раствором. Отделенный органический слой высушили сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения осадка, который очистили методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля (с размером частиц 230-400 меш) и 5-10% этилацетата в гексане в качестве элюента для получения титульного соединения (3,2 г, 40,2%).

ЖХ/МС: 179,2 [M+H]⁺.

Этап II. Синтез 4-метил-7,8-дигидрохинолин-2,5(6H)-диона.

Смесь 4-метил-7,8-дигидро-2H-хромен-2,5(6H)-диона (3,1 г, 17,4 ммоль) с метанольным аммиаком (50 мл) поместили в стальную бомбу и нагревали до 180°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, а летучие компоненты выпарили при пониженном давлении для получения продукта (3 г, 97%).

ЖХ/МС: 178,3 [M+H]⁺.

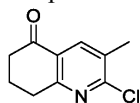
Этап III. Синтез 2-хлор-4-метил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она.

В раствор 4-метил-7,8-дигидрохинолин-2,5(1H,6H)-диона (3 г, 0,0169 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавили хлорокись фосфора (12,9 г, 84 ммоль), после чего содержимое нагревали до 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, а летучие компоненты выпарили

при пониженном давлении для получения осадка, который очистили методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля (с размером частиц 100-200 меш) и 5% этилацетата в гексане для получения титульного соединения (4,8 г, 66,6%).

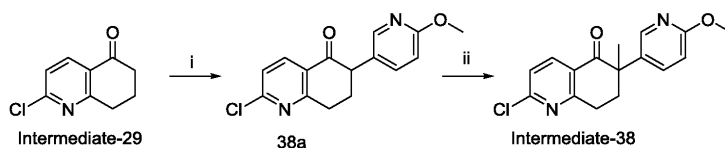
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.11 (s, 1H), 3.11-3.13 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 4H), 2.08-2.16 (m, 2H);
LC-MS: 196.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 37. Синтез 2-хлор-3-метил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она



Это промежуточное соединение было приготовлено в соответствии с протоколом, описанным для синтеза промежуточного соединения 36; при этом были внесены соответствующие изменения, касающиеся реагирующих веществ, количества реагентов, растворителей и условий реакции.

Промежуточное соединение 38. 2-Хлор-6-(6-метоксипиридин-3-ил)-6-метил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он



Этап I. Синтез 2-хлор-6-(6-метоксипиридин-3-ил)-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она.

Смесь 2-хлор-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он (0,4 г, 2,2 ммоль), 5-бром-2-метоксипиридина (0,45 г, 2,4 ммоль) и трет-бутоксид натрия (0,42 г, 4,4 ммоль) в толуоле (20 мл) поместили в запаянную трубку, дегазировали и добавили в нее PdCl_2 (amphos - ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин) (0,0155 г, 0,02 ммоль) при комнатной температуре. После этого реакционную смесь нагревали до температуры 70°C в течение 2 ч, охладили до комнатной температуры, охладили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органическую часть промыли водой, а затем - соляным раствором. Отделенный органический слой высушили сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения осадка, который очистили методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля (с размером частиц 230-400 меш) и 10% этилацетата в гексане в качестве элюента для получения титульного соединения (0,2 г, 33%).

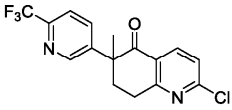
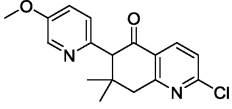
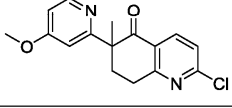
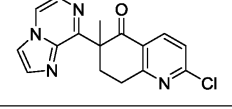
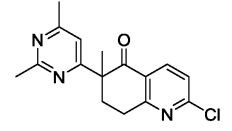
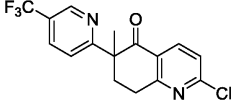
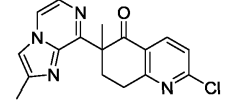
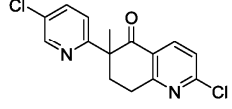
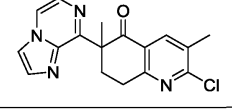
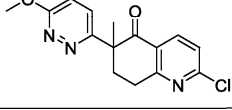
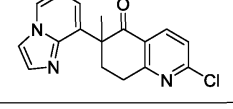
Этап II. Синтез 2-хлор-6-(6-метоксипиридин-3-ил)-6-метил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она.

В раствор 2-хлор-6-(6-метоксипиридин-3-ил)-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она (0,2 г, 0,69 ммоль) в DMF (10 мл) добавили гидрид натрия (0,17 г, 0,76 ммоль) при температуре 0°C , содержимое перемешивали в течение 10 мин. Затем добавили йодистый метил (0,12 г, 0,83 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охладили ледяной водой и экстрагировали введением в этилацетат. Органический слой промыли соляным раствором, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения осадка, который очистили методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля (с размером частиц 230-400 меш) и 5% этилацетата в гексане в качестве элюента для получения титульного соединения (0,165 г, 79%).

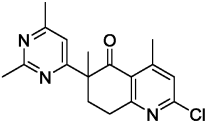
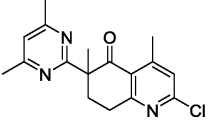
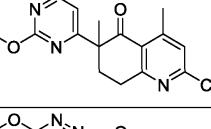
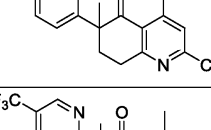
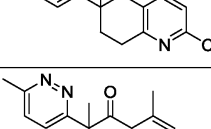
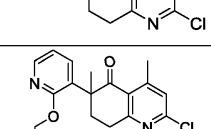
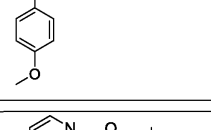
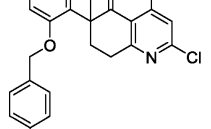
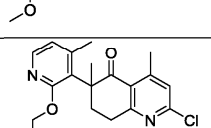
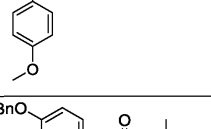
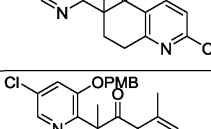
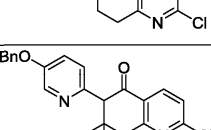
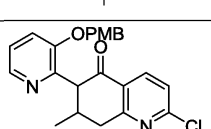
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.30-8.33 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.47-7.43-7.47 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.69-6.72 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.97-3.11 (m, 3H), 2.62-2.67 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 1.51 (s, 3H);

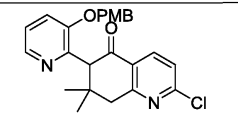
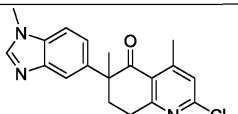
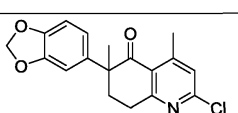
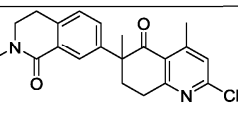
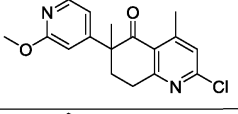
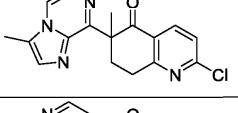
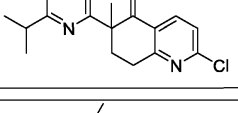
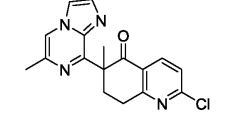
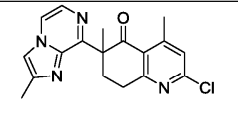
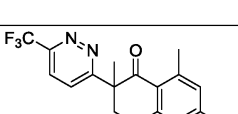
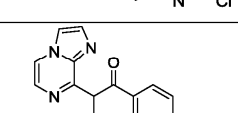
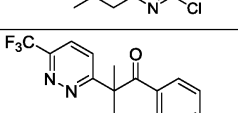
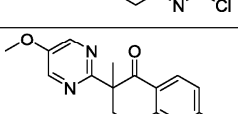
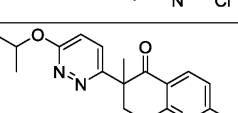
LC-MS: 303.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

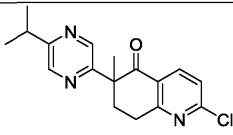
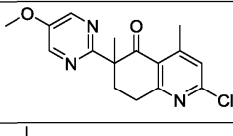
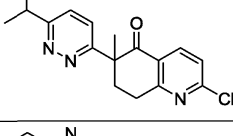
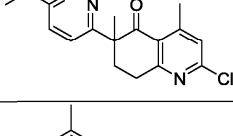
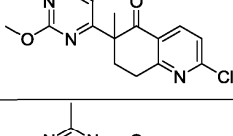
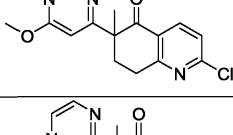
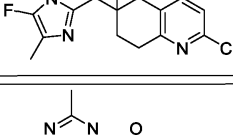
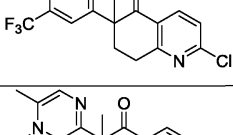
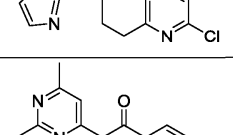
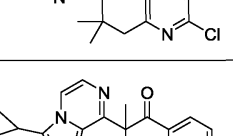
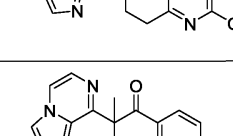
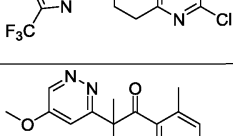
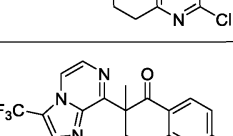
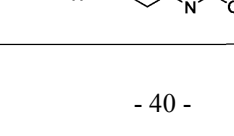
Промежуточные соединения, указанные ниже, были приготовлены в соответствии с протоколом, описанным для синтеза промежуточных соединений 38 и 38a; при этом были внесены соответствующие изменения, касающиеся реагирующих веществ, количества реагентов, растворителей и условий реакции.

№ промежуточного соединения	Структурная формула	Характеристики
39		LC-MS: 341.3 [M+H] ⁺ .
40		LC-MS: 317.1 [M+H] ⁺ .
41		LC-MS: 303.3 [M+H] ⁺ .
42		LC-MS: 313.2 [M+H] ⁺ .
43		LC-MS: 301.9 [M+H] ⁺ .
44		LC-MS: 341.0 [M+H] ⁺ .
45		LC-MS: 326.9 [M+H] ⁺ .
46		LC-MS: 307.0 [M+H] ⁺ .
47		LC-MS: 327.0 [M+H] ⁺ .
48		LC-MS: 303.9 [M+H] ⁺ .
49		LC-MS: 312.2 [M+H] ⁺ .

50		LC-MS: 326.9 [M+H] ⁺ .
51		LC-MS: 312.2 [M+H] ⁺ .
52		LC-MS: 327.4 [M+H] ⁺ .
53		LC-MS: 317.3 [M+H] ⁺ .
54		LC-MS: 287.1 [M+H] ⁺ .
55		LC-MS: 317.1 [M+H] ⁺ .
56		LC-MS: 316.9 [M+H] ⁺ .
57		LC-MS: 318.1 [M+H] ⁺ .
58		LC-MS: 317.3 [M+H] ⁺ .
59		LC-MS: 305.1 [M+H] ⁺ .
60		Без ионизации
61		LC-MS: 318.2 [M+H] ⁺ .
62		LC-MS: 327.3 [M+H] ⁺ .
63		-
64		LC-MS: 286.8 [M+H] ⁺ .

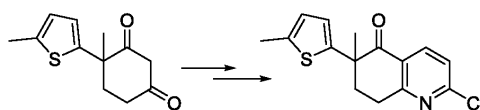
65		LC-MS: 316.3 [M+H] ⁺ .
66		LC-MS: 316.3 [M+H] ⁺ .
67		LC-MS: 317.9 [M+H] ⁺ .
68		LC-MS: 318.3 [M+H] ⁺ .
69		LC-MS: 355.1[M+H] ⁺ .
70		LC-MS: 302.0 [M+H] ⁺ .
71		LC-MS: 423.3 [M+H] ⁺ .
72		LC-MS: 423.2 [M+H] ⁺ .
73		LC-MS: 437.3 [M+H] ⁺ .
74		LC-MS: 393.3 [M+H] ⁺ .
75		LC-MS: 456.9 [M+H] ⁺ .
76		LC-MS: 393.2 [M+H] ⁺ .
77		LC-MS: 409.3 [M+H] ⁺ .

78		LC-MS: 423.3 [M+H] ⁺ .
79		LC-MS: 340.3 [M+H] ⁺ .
80		LC-MS: 329.8 [M+H] ⁺ .
81		LC-MS: 369.0 [M+H] ⁺ .
82		LC-MS: 316.3 [M+H] ⁺ .
83		LC-MS: 327.2 [M+H] ⁺ .
84		LC-MS: 315.7 [M+H] ⁺ .
85		LC-MS: 340.9 [M+H] ⁺ .
86		LCMS: 341.0[M+H] ⁺ .
87		LCMS: 356.0[M+H] ⁺ .
88		-
89		LCMS: 342.3[M+H] ⁺
90		LC-MS: 303.6 [M+H] ⁺ .
91		LC-MS: 332.0 [M+H] ⁺ .

92		LC-MS: 317.0 [M+2H] ⁺ .
93		LC-MS: 318.0 [M+H] ⁺ .
94		LC-MS: 316.2 [M+H] ⁺ .
95		LC-MS: 316.3 [M+H] ⁺ .
96		LC-MS: 317.9 [M+H] ⁺ .
97		LC-MS: 318.2 [M+H] ⁺ .
98		LC-MS: 345.2 [M+H] ⁺ .
99		LC-MS: 356.2 [M+H] ⁺ .
100		LC-MS: 327.0 [M+H] ⁺ .
101		LC-MS: 316.4 [M+H] ⁺ .
102		LC-MS: 353.2 [M+H] ⁺ .
103		LC-MS: 381.3 [M+H] ⁺ .
104		LC-MS: 318.2 [M+H] ⁺ .
105		LC-MS: 381.3 [M+H] ⁺ .

106		LC-MS: 341.3 [M+H] ⁺ .
107		LC-MS: 358.4 [M+H] ⁺ .
108		LC-MS: 327.1 [M+H] ⁺ .
109		LC-MS: 356.3 [M+H] ⁺ .
110		LC-MS: 316.3 [M+H] ⁺ .
111		LC-MS: 302.2 [M+H] ⁺ .
112		LC-MS: 302.3 [M+H] ⁺ .

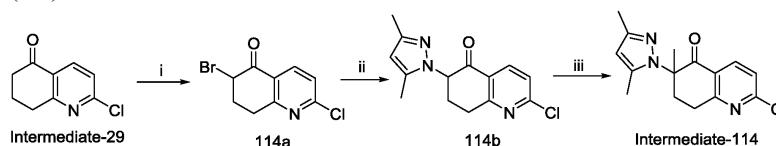
Промежуточное соединение 113. Синтез 2-хлор-6-метил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она



Промежуточное соединение 2-хлор-4,6-диметил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он (промежуточное соединение-113) синтезировали с использованием той же процедуры, которая описана в этапах I-IV синтеза промежуточного соединения 29.

ЖХ/МС: 292,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 114. Синтез 2-хлор-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-метил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она



Этап I. 6-Бром-2-хлор-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он.

К раствору 2-хлор-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она (2 г, 11,2 ммоль) в HBr (20 мл) добавляли Br₂ (1,79 г, 11,2 ммоль) в ДХМ (20 мл) при КТ и перемешивали в течение 2 ч при той же температуре. Реакцию гасили ледяной водой, экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили над безводным сульфатом натрия, потом фильтровали и концентрировали для получения титального соединения (1,8 г, 64%).

ЖХ/МС: 260,1 [M]⁺, 262,1 [M+2H]⁺.

Этап II. 2-Хлор-6-(3,5-диметил-1 H-пиразол-1-ил)-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он.

К раствору 6-бром-2-хлор-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она (0,6 г, 2,32 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли 3,5-диметил-1 H-пиразол (1,13 г, 11,6 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 6 ч. Реакцию гасили ледяной водой, экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до получения остатка, который при очистке с помощью колоночной хроматографии с использованием 30% этилацетата в гексане в качестве элюента для получения титального соединения (0,24 г, 37,1%).

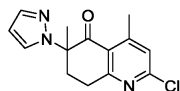
ЖХ/МС: 276,2 [M+H]⁺.

Этап III. 2-Хлор-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-6-метил-7,8-дигидрохиолин-5(6Н)-он.

Алкилирование 2-хлор-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-7,8-дигидрохиолин-5(6Н)она проводили с использованием протокола, сходного с тем, который описан на этапе II синтеза промежуточного соединения 38, для получения титульного соединения (0,16 г, 60%).

ЖХ/МС: 290,1 [M+H]⁺.

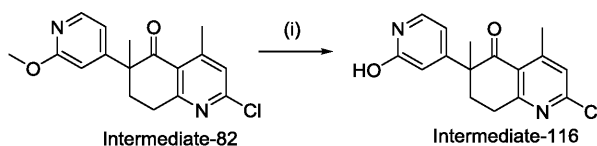
Промежуточное соединение 115. Синтез 2-хлор-4,6-диметил-6-(1Н-пиразол-1-ил)-7,8-дигидрохиолин-5(6Н)-она



Данное промежуточное соединение получают в соответствии с тем же протоколом, который описан для синтеза промежуточного соединения 114 (0,13 г, 49,4%).

ЖХ/МС: 276,3 [M+H]⁺.

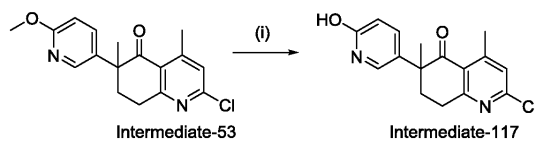
Промежуточное соединение 116. Синтез 2-хлор-6-(2-гидроксипиридин-4-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохиолин-5(6Н)-она



Смесь 2-хлор-6-(2-метоксипиридин-4-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохиолин-5(6Н)-он (промежуточное соединение 82, 0,2 г, 0,63 ммоль) и 48% водного раствора НВг (1 мл) в уксусной кислоте (2 мл) нагревали до 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали гидроксидом аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали для получения титульного соединения (0,11 г, 57,9%).

ЖХ/МС: 303,2 [M+H]⁺.

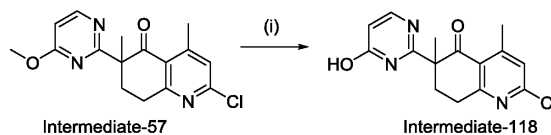
Промежуточное соединение 117. Синтез 2-хлор-6-(6-гидроксипиридин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохиолин-5(6Н)-она



2-хлор-6-(6-гидроксипиридин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохиолин-5(6Н)-он получали с использованием протокола, описанного для синтеза промежуточного соединения 116, с соответствующими изменениями реагентов, количества реагентов, растворителей и условий реакции.

ЖХ/МС: 303,2 [M+H]⁺.

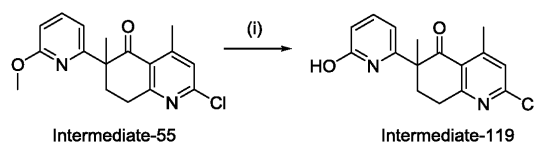
Промежуточное соединение 118. Синтез 2-хлор-6-(4-гидроксиимидин-2-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохиолин-5(6Н)-она



Смесь 2-хлор-6-(4-метоксиимидин-2-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохиолин-5(6Н)-он (промежуточное соединение-57, 0,45 г, 1,46 ммоль), натрий йодид (0,32 г, 2,12 ммоль) и триметилсилилхлорид (0,23 г, 2,12 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) нагревали до 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат подкисляли лимонной кислотой и экстрагировали этилацетатом. После этого органическую фазу промывали водой, а затем - соляным раствором. Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали для получения титульного соединения (0,15 г, 35%).

ЖХ/МС: 304,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 119. Синтез 2-хлор-6-(6-гидроксиимидин-2-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохиолин-5(6Н)-она

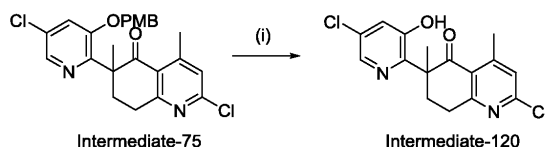


2-Хлор-6-(6-гидроксиимидин-2-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохиолин-5(6Н)-он получали с использованием протокола, описанного для синтеза промежуточного соединения 118, с соответствующими из-

менениями реагентов, количества реагентов, растворителей и условий реакции.

ЖХ/МС: 303,2 [M+H]⁺.

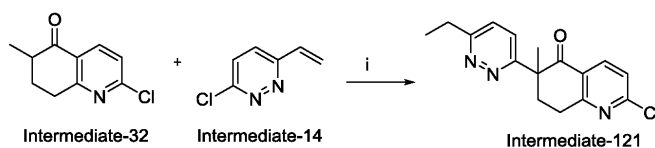
Промежуточное соединение 120. Синтез 2-хлор-6-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она



Смесь 2-хлор-6-(5-хлор-3-((4-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он (0,35 г, 0,76 ммоль) в ТФУ нагревали до 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием 20% этилацетата в гексане для получения титального соединения (0,3 г, 85,6%).

ЖХ/МС: 337,2 [M+H]⁺.

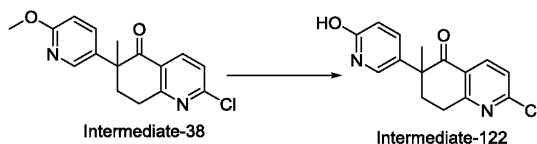
Промежуточное соединение 121. Синтез 2-хлор-6-(6-этилпиридазин-3-ил)-6-метил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она



2-Хлор-6-метил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он (0,2 г, 1,1 ммоль) соединяли с 3-хлор-6-винилпиридазином (0,185 г, 1,32 ммоль), используя ту же процедуру, которая описана на этапе I синтеза промежуточного соединения 38. Осадок, полученный после реакции соединения, растворяли в метаноле, осторожно добавляли 10% ДХП в атмосфере азота и взбалтывали при повышенном давлении водорода с использованием герметичной камеры в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали для получения титального соединения в виде сырого продукта (0,4 г).

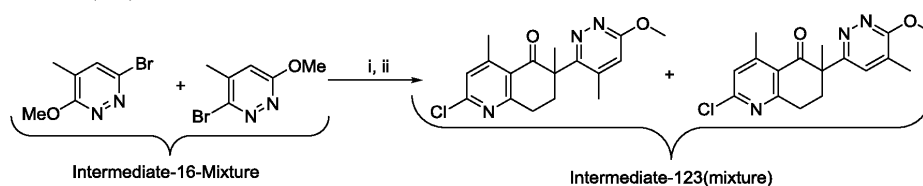
ЖХ/МС: 302,0,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 122. Синтез 2-хлор-6-(6-гидроксипиридин-3-ил)-6-метил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она



2-Хлор-6-(6-гидроксипиридин-3-ил)-6-метил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он получали с использованием протокола, описанного для синтеза промежуточного соединения 116, с соответствующими изменениями реагентов, количества реагентов, растворителей и условий реакции.

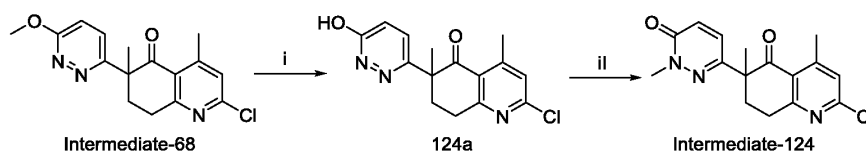
Промежуточное соединение 123 (смесь). Синтез 2-хлор-6-(6-метокси-4-метилпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она и 2-хлор-6-(6-метокси-5-метилпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она



Промежуточное соединение 2-хлор-6-(6-метокси-4-метилпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он и 2-хлор-6-(6-метокси-5-метилпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он (смесь) получали с использованием того же протокола, который описан для синтеза промежуточного соединения 38, и выделяли в виде смеси позиционных изомеров.

ЖХ/МС: 332,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 124. Синтез N-(4,6-диметил-6-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамида



Этап I. Синтез 2-хлор-6-(6-гидроксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она.

Смесь 2-хлор-6-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она (0,4 г, 1,2 ммоль) и массовой доли 48% бромистоводородной кислоты в воде (4 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 10%-ным водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для получения 2-хлор-6-(6-гидроксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она (0,3 г, 79%).

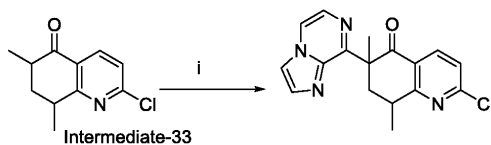
ЖХ/МС: 304,3 [M+H]⁺.

Этап II. Синтез 2-хлор-4,6-диметил-6-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она.

К раствору 2-хлор-6-(6-гидроксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она (0,3 г, 0,9 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 60% гидрид натрия в минеральном масле (0,045 г, 0,18 ммоль) и затем реакционную смесь нагревали до 60°C. В этот момент добавляли йодметан (0,7 г, 4,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную массу гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали для получения 2-хлор-4,6-диметил-6-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она (0,26 г, 83%).

ЖХ/МС: 317,9 [M+H]⁺.

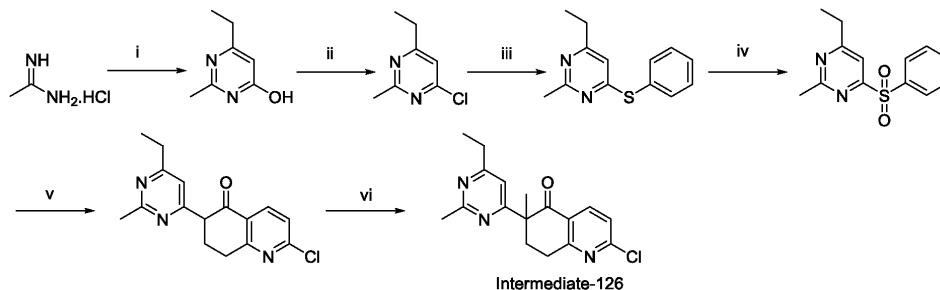
Промежуточное соединение 125. Синтез 2-хлор-6-(имидазо[1,2-a]пирозин-8-ил)-6,8-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она



2-хлор-6-метил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он (0,2 г, 1,1 ммоль) соединяли с 3-хлор-6-винилпиридазином (0,185 г, 1,32 ммоль), используя ту же процедуру, которая описана для этапа I синтеза промежуточного соединения 38.

ЖХ/МС: 327,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 126. Синтез 2-хлор-6-(6-этил-2-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она



Этап I. Синтез 6-этил-2-метилпиримидин-4-ола.

В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли сухой метанол (100 мл), затем осторожно добавляли металлический натрий (1,77 г, 76,84 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре до полного растворения металла. К полученному метоксиду натрия в метаноле добавляли гидрохлорид ацетамида (10,0 г, 76,84 ммоль) и метил-3-оксопентаноат (7,27 г, 76,84 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок экстрагировали горячим хлороформом. Органический слой выпаривали при пониженном давлении для получения 6-этил-2-метилпиримидин-4-ола (7,0 г, 66%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.93 (br s, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.5 Гц, 3H);

LC-MS: 139.3 [M+H]⁺.

Этап II. Синтез 4-хлор-6-этил-2-метилпиримидина.

К суспензии 6-этил-2-метилпиримидин-4-ола (7,0 г, 50,7 ммоль) в ацетонитриле (14 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл добавляли оксихлорид фосфора (14 мл) и перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, медленно добавляли в ледяную воду и подщелачивали до pH 7-8 водным раствором аммиака, поддерживая температуру ниже 0°C. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенный органический слой промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для получения 4-хлор-6-этил-2-метилпиримидина (6,1 г, 77%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.03 (s, 1H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.5 Гц, 3H);

LC-MS: 157.0 [M+H]⁺.

Этап III. Синтез 4-этил-2-метил-6-(фенилтио)пиримидина.

В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли метанол (50 мл), затем осторожно добавляли металлический натрий (0,97 г, 42,1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре до полного растворения металла. К полученному этоксиду натрия в этаноле добавляли тиофенол (4,64 г, 42,1 ммоль) и нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 4-хлор-6-этил-2-метилпиримидин (6,6 г, 42,1 ммоль) и нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (2 мл) и выпаривали летучие вещества при пониженном давлении для получения осадка. Осадок растворяли в водной 20% HCl и промывали диэтиловым эфиром. Водный слой подщелачивали до pH 7-8 твердым карбонатом калия и экстрагировали хлороформом. Объединенный органический слой промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме для получения 4-этил-2-метил-6-(фенилтио)пиримидина (6,1 г, 63%).

ЖХ/МС: 231,0 [M+H]⁺.

Этап IV. Синтез 4-этил-2-метил-6-(фенилсульфонил)пиримидина.

В 100 мл круглодонную колбу добавляли 4-этил-2-метил-6-(фенилсульфонил)пиримидин (6,0 г, 26,1 ммоль) и дихлорметан (100 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C, а часть порции смеси постепенно добавляли к 77% МХПБК (11,7 г, 52,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C, а часть порции смеси постепенно добавляли к 77% МХПБК (2,33 г, 10,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Слой промывали с помощью ДХМ. Объединенный фильтрат промывали 30% водным раствором карбоната калия. Объединенный органический слой промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме для получения сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш, 5-15% этилацетат в гексане) для получения 4-этил-2-метил-6-(фенилсульфонил)пиримидина (4,1 г, 60%).

ЖХ/МС: 263,0 [M+H]⁺.

Этап V. Синтез 2-хлор-6-(6-этил-2-метилпиримидин-4-ил)-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она.

В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли тетрагидрофуран (15 мл). В эту же колбу добавляли 60% гидрид натрия в минеральном масле (0,88 г, 22,0 ммоль), 2-хлор-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он (1,0 г, 5,5 ммоль) и 4-этил-2-метил-6-(фенилсульфонил)пиримидина (2,89 г, 11,0 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для получения 2-хлор-6-(6-этил-2-метилпиримидин-4-ил)-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она (1,65 г, сырой продукт). Полученный сырой продукт использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

ЖХ/МС: 302,2 [M+H]⁺.

Этап VI. Синтез 2-хлор-6-(6-этил-2-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она.

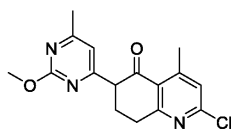
Этот этап выполнялся с использованием того же протокола, который описан для этапа II синтеза промежуточного соединения 38.

ЖХ/МС: 316,3 [M+H]⁺.

Полученные промежуточные соединения (127-128) получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре синтеза промежуточного соединения 126, с соответствующими изменениями реагентов, количества реагентов, растворителей и условий реакции.

№ промежуточного соединения	Структурная формула	Характеристики
127		LC-MS: 316.3 [M+H] ⁺ .
128		LC-MS: 330.3 [M+H] ⁺ .

Промежуточное соединение 129. Синтез 2-хлор-6-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-4-метил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она



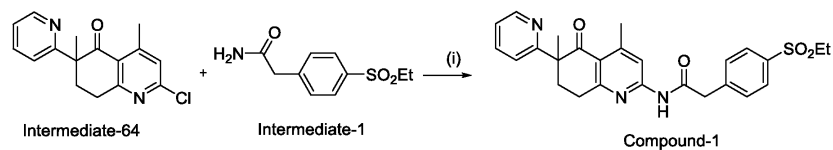
Данное промежуточное соединение получают с использованием того же протокола, который описан для синтеза промежуточного соединения 38.

ЖХ/МС: 318,2 [M+H]⁺.

Примеры

Для иллюстрации процесса получения соединений по настоящему изобретению приводятся следующие примеры, не имеющие ограничительного характера.

Пример 1. Синтез N-(4,6-диметил-5-оксо-6-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамида (соединение 1)



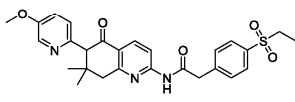
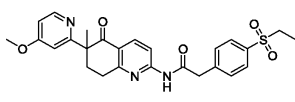
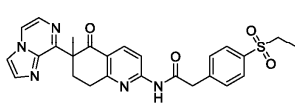
Перемешанную смесь 2-хлор-4,6-диметил-6-(пиридин-2-ил)-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она (0,25 г, 0,83 ммоль) и 2-(4-этилсульфонил)фенил)ацетамида (0,245 г, 1,07 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и K₂CO₃ (0,344 г, 2,49 ммоль) поместили в запаянную пробирку с резьбовой крышкой и дегазировали с использованием аргона. К этой смеси добавили ацетат палладия(II) (0,093 г, 0,041 ммоль), ксантфос (0,048 г, 0,08 ммоль) и нагревали до 110°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, промывали водой, соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали для получения осадка. Осадок очищали с помощью препаративного ТСХ-анализа с использованием 50% этилацетата в гексане для получения титульного соединения (0,127 г, 32,22%).

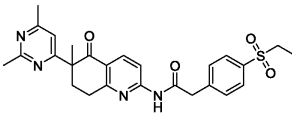
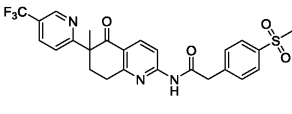
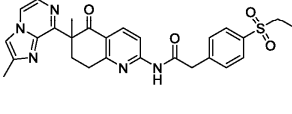
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.48 (d, J=3.63 Гц, 1H), 7.84-7.96 (m, 4H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.06-7.14 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.11 (q, J=7.58 Гц, 2H), 2.81-2.95 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.08-2.28 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.42 Гц, 3H);

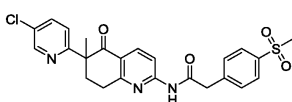
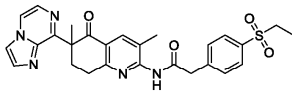
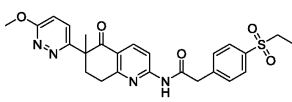
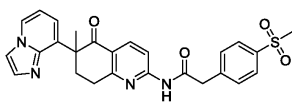
LC-MS: 478.3 [M+H]⁺.

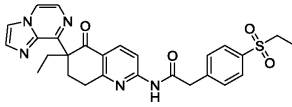
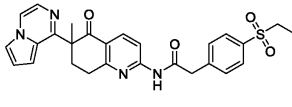
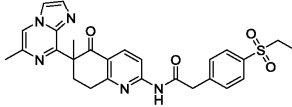
Указанные ниже соединения (2-83) получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре в Примере 1, с соответствующими изменениями реагентов, количества реагентов, растворителей и условий реакции.

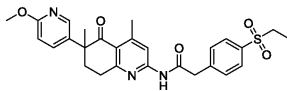
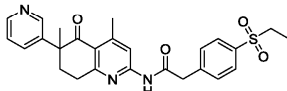
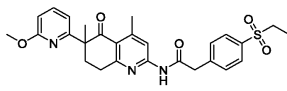
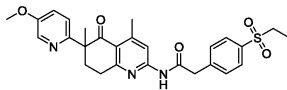
Соединение №	Структурная формула	Характеристики
2		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 - 8.00 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.07 - 3.17 (m, 2H), 2.77 - 2.93 (m, 2H), 2.54 - 2.66 (m, 1H), 2.18 - 2.32 (m, 1H), 1.49 - 1.53 (m, 3H), 1.26 - 1.32 (m, 3H); LC-MS: 494.3 [M+H] ⁺ .
3		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.64 (br s, 1H), 8.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.99 (m, 3H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.95 (br s, 1H), 2.75 - 2.87 (m,

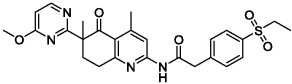
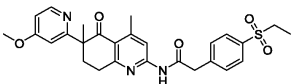
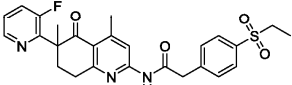
		1H), 2.69 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.57 (br s, 3H), 1.26 - 1.32 (m, 3H); LC-MS: 532.3 [M+H] ⁺ .
4		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 - 8.22 (m, 3H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 3.28 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC-MS: 508.3 [M+H] ⁺ .
5		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.92-7.90 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.61 - 6.68 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.74 - 3.01 (m, 3H), 2.10 - 2.28 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); LC-MS: 494.3 [M+H] ⁺ .
6		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 - 7.99 (m, 1H), 7.90 - 7.94 (m, 2H), 7.68 - 7.72 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.59 - 3.71 (m, 1H), 3.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.96 - 3.07 (m, 1H), 2.69 - 2.81 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LC-MS: 504.3 [M+H] ⁺ .

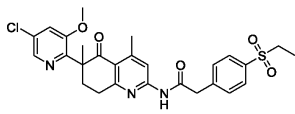
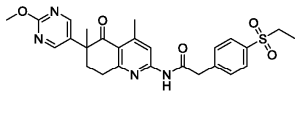
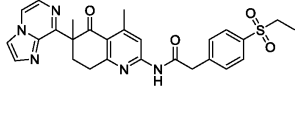
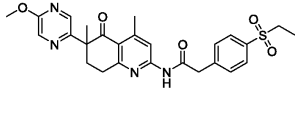
7		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.38 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.89 - 7.98 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.32 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 4.39 Hz, 1H), 2.85 - 2.93 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.08 - 2.19 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); LC-MS: 492.9 [M+H] ⁺ .
8		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.33 Hz, 3H), 7.77 - 7.84 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.46 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.78 - 2.96 (m, 3H), 2.15 - 2.27 (m, 1H), 1.15 - 1.35 (m, 2H); LC-MS: 518 [M+H] ⁺ .
9		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.23 (s, 1H), 8.42 (d, J = 4.57 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 3.76 Hz, 3H), 7.58 - 7.64 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.49 - 3.61 (m, 1H), 3.37 (br s, 1H), 3.27 (d, J = 7.52 Hz, 2H), 2.96 - 3.06 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.06 - 2.14 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.25 Hz, 3H); LC-MS: 517.8 [M+H] ⁺ .

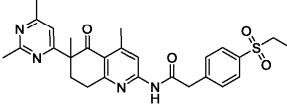
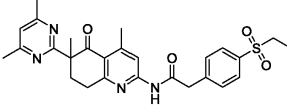
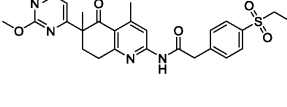
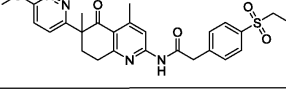
10		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.45 (d, J = 2.45 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.07 Hz, 3H), 7.51 - 7.58 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.48 (q, J = 7.09 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.84 - 2.88 (m, 2H), 1.55 (s, 3H); LC-MS: 484.1 [M+H] ⁺ .
11		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.24 (s, 1H), 7.98 (d, J = 4.57 Hz, 1H), 7.78 - 7.88 (m, 3H), 7.67 - 7.73 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.05 Hz, 2H), 4.16 (br s, 2H), 3.56 - 3.69 (m, 1H), 2.99 - 3.16 (m, 3H), 2.81 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 4.76, 8.14, 13.45 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); LC-MS: 518.2 [M+H] ⁺ .
12		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.37 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 8.01 - 8.18 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.33 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.81 - 3.22 (m, 5H), 2.20 - 2.38 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.41 Hz, 3H); LC-MS: 494.9 [M+H] ⁺ .
13		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.44 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 8.11 - 8.22 (m, 2H), 8.05 (d, J = 6.77 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.14 Hz, 4H), 6.87 (d, J = 6.95 Hz, 1H), 6.63 - 6.72 (m, 1H), 3.83 (s, 2H),

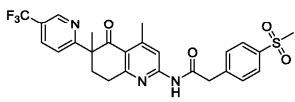
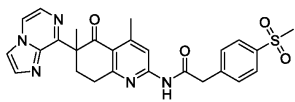
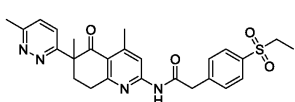
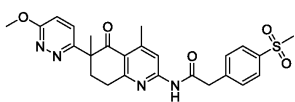
		3.79 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.95 - 3.04 (m, 1H), 2.69 - 2.86 (m, 1H), 1.90 - 2.08 (m, 1H), 1.76 (s, 3H); LC-MS: 488.7 [M+H] ⁺ .
14		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.98 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.39 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.42 Hz, 1H), 7.81 - 7.90 (m, 3H), 7.69 - 7.75 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.70 (q, J = 6.95 Hz, 2H), 3.21 - 3.28 (m, 2H), 2.82 - 3.01 (m, 4H), 1.08 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 6.95 Hz, 3H); LC-MS: 518 [M+H] ⁺ .
15		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.37 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 4.57 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 6.72 - 6.81 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.11 (q, J = 7.43 Hz, 3H), 2.96 - 3.06 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.12 - 2.26 (m, 1H), 1.28 (s, 3H); LC-MS: 503.1 [M+H] ⁺ .
16		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.43 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.56 - 3.67 (m, 1H), 3.12 (q, J = 7.52 Hz, 2H), 2.96 - 3.05 (m, 1H), 2.72 - 2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 5.10, 8.06, 13.43 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H),

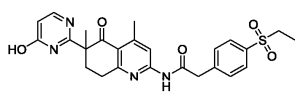
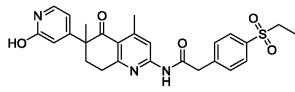
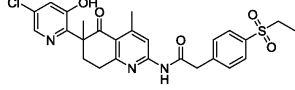
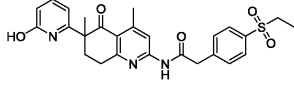
		1.29 (s, 3H); LC-MS: 518 [M+H] ⁺ .
17		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.99 (s, 1H), 7.85 - 7.93 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 2.55, 8.73 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.87 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.07 - 3.15 (m, 2H), 2.78 - 2.98 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.52 - 2.62 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.52 Hz, 3H); LC-MS: 508.3 [M+H] ⁺ .
18		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.41 - 8.50 (m, 2H), 7.87 - 7.99 (m, 3H), 7.45 - 7.56 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 4.84, 7.52 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.25 Hz, 2H), 2.90 (br s, 1H), 2.79 (br s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.64 (d, J = 14.24 Hz, 1H), 2.22 - 2.32 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); LC-MS: 477.9 [M+H] ⁺ .
19		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.82 - 7.96 (m, 4H), 7.52 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.79 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.52 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.11 (d, J = 7.25 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 5.37 Hz, 2H), 2.74 - 2.81 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.11 - 2.22 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.52 Hz, 3H). LC-MS: 508.4 [M+H] ⁺ .
20		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.17 (br s, 1H), 7.83 - 7.96 (m, 4H), 7.51 (d, J = 6.72 Hz, 2H), 6.94 - 7.16 (m, 2H), 3.79 (br s,

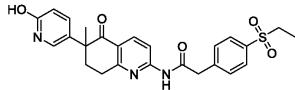
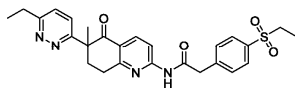
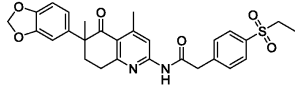
		6H), 3.11 (d, J = 6.72 Hz, 2H), 2.78 - 2.95 (m, 3H), 2.70 (br s, 3H), 2.15 (br s, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.26 - 1.30 (m, 3H); LC-MS: 508.3 [M+H] ⁺ .
21		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.31 (d, J = 5.64 Hz, 1H), 7.85 - 7.97 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 5.37 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (q, J = 7.43 Hz, 2H), 2.86 (br s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.08 - 2.22 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.27 - 1.31 (m, 3H); LC-MS: 509.3 [M+H] ⁺ .
22		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.32 (d, J = 5.64 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.33 Hz, 4H), 7.53 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 6.58 - 6.66 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (q, J = 7.34 Hz, 2H), 2.81 - 2.99 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.11 - 2.22 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.52 Hz, 3H); LC-MS: 509.4 [M+H] ⁺ .
23		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.30 (d, J = 4.57 Hz, 1H), 7.88 - 7.98 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 1H), 7.17 (td, J = 4.26, 8.40 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.52 Hz, 2H), 2.83 - 3.02 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.03 - 2.21 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.39 Hz, 3H); LC-MS: 496.3 [M+H] ⁺ .

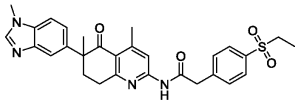
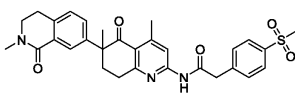
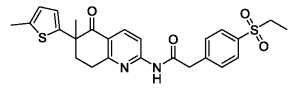
24		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.07 - 8.14 (m, 1H), 8.04 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.90 - 3.15 (m, 5H), 2.68 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.26 - 1.30 (m, 4H); LC-MS: 542.3 [M+H] ⁺ .
25		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.35 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.34 Hz, 2H), 2.94 - 3.04 (m, 1H), 2.78 - 2.89 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.58 (td, J = 4.84, 14.24 Hz, 1H), 2.18 - 2.31 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.39 Hz, 3H); LC-MS: 509.3 [M+H] ⁺ .
26		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.90 (d, J = 8.06 Hz, 4H), 7.84 (br s, 1H), 7.67 - 7.72 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.44 - 3.55 (m, 1H), 3.11 (d, J = 7.52 Hz, 2H), 2.85 - 3.03 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 5.64, 8.87, 13.97 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.52 Hz, 3H); LC-MS: 518.1 [M+H] ⁺ .
27		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.13 (d, J = 1.07 Hz, 1H), 7.83 - 7.97 (m, 5H), 7.53 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.52 Hz, 2H), 2.78 - 2.95 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.10 - 2.23 (m, 1H),

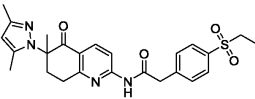
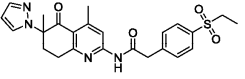
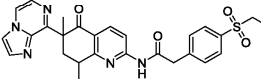
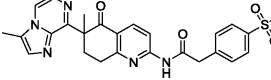
		1.52 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.52 Hz, 3H); LC-MS: 509.3 [M+H] ⁺ .
28		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.05 (s, 1H), 7.77 - 7.88 (m, 3H), 7.58 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.18 - 3.30 (m, 3H), 2.94 (d, J = 18.27 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 4.70, 14.10 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (d, J = 18.00 Hz, 6H), 2.09 - 2.19 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.25 Hz, 3H); LC-MS: 506.8 [M+H] ⁺ .
29		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.89 (d, J = 8.23 Hz, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.40 - 3.54 (m, 1H), 3.11 (q, J = 7.38 Hz, 2H), 2.78 - 2.98 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.03 - 2.19 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.41 Hz, 3H); LC-MS: 507.3 [M+H] ⁺ .
30		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.39 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 7.86 - 8.00 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.50 Hz, 2H), 2.79 - 2.96 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.04 - 2.23 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.41 Hz, 3H); LC-MS: 509.3 [M+H] ⁺ .
31		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.83 - 8.03 (m, 4H), 7.52 (d, J = 8.05 Hz, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 6.91 (d, J = 9.15 Hz, 1H),

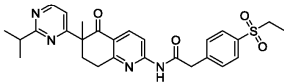
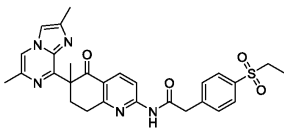
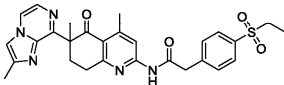
		4.07 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.11 (q, J = 7.44 Hz, 3H), 2.84 - 3.01 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.13 - 2.31 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); LC-MS: 509.3 [M+H] ⁺ .
32		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.73 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.33 Hz, 3H), 7.74 - 7.84 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.89 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 - 2.92 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.11 - 2.26 (m, 1H), 1.53 (s, 3H); LC-MS: 531.9 [M+H] ⁺ .
33		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.97 - 8.06 (m, 1H), 7.90 - 7.95 (m, 4H), 7.66 - 7.72 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.05 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.44 - 3.53 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.89 - 2.98 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 5.85, 8.69, 14.00 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H); LC-MS: 504.7 [M+H] ⁺ .
34		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.03 (s, 1H), 7.78 - 7.84 (m, 3H), 7.69 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.13 - 3.29 (m, 3H), 2.71 (br s, 1H), 2.55 (s, 5H), 2.25 (s, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.22 (br s, 1H), 1.06 (t, J = 7.41 Hz, 4H); LC-MS: 493.19 [M+H] ⁺ .
35		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.97 (d, J = 8.33 Hz, 4H), 7.55 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 9.13 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.13 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.89 - 3.00 (m, 2H), 2.70

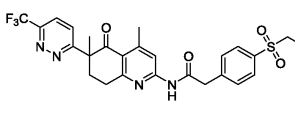
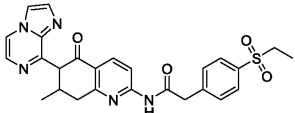
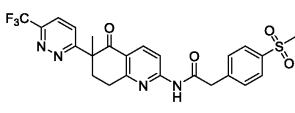
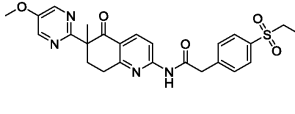
		(s, 3H), 1.58 (s, 3H); LC-MS: 494.9 [M+H] ⁺ .
36		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 11.11 (s, 1H), 7.80 - 7.93 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.28 (q, J = 7.34 Hz, 3H), 3.00 (d, J = 18.00 Hz, 1H), 2.69 - 2.85 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.01 - 2.16 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.39 Hz, 3H); LC-MS: 495.1 [M+H] ⁺ .
37		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.79 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 6.72 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.10 (d, J = 6.98 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 6.99 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 2.69 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.34 Hz, 2H), 2.89 - 2.93 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.45 - 2.55 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (d, J = 7.52 Hz, 4H); LC-MS: 494.3 [M+H] ⁺ .
38		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.35 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 1.61 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.05 - 3.31 (m, 6H), 2.77 (s, 3H), 1.96 - 2.22 (m, 1H), 1.24 - 1.30 (m, 5H); LC-MS: 528.3 [M+H] ⁺ .
39		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 11.1 (br s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 3H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 5.55 - 5.7 (m, 1H),

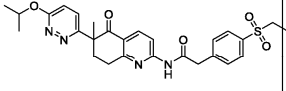
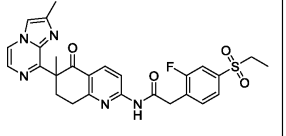
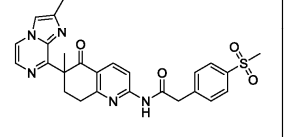
		3.88 (s, 2H), 3.24 -3.26 (m, 3H), 2.96 - 3.08 (m, 2H), 2.70 -2.80 (m, 2H) 2.67 (s, 3H), 1.99 - 2.08 (m, 2H), 1.06 - 1.10 (m, 3H); LC-MS: 494.3 [M+H] ⁺ .
40		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.24 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 8.87 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 2.42, 9.67 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.40 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.48 (q, J = 6.98 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 7.43 Hz, 2H), 2.80 - 3.03 (m, 2H), 2.51 (d, J = 14.51 Hz, 1H), 2.19 - 2.33 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.27 - 1.30 (m, 3H); LC-MS: 480.3 [M+H] ⁺ .
41		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.02 (br s, 1H), 8.13 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.87 Hz, 1H), 7.72 - 7.83 (m, 4H), 7.54 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.11 (q, J = 7.25 Hz, 1H), 2.99 - 3.05 (m, 2H), 2.94 (t, J = 8.33 Hz, 2H), 1.87 - 2.24 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H); LC-MS: 493.3 [M+H] ⁺ .
42		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.90 (d, J = 8.06 Hz, 3H), 7.52 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 6.63 - 6.70 (m, 2H), 6.53 (dd, J = 1.48, 8.19 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 2.96 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.11 (q, J = 7.34 Hz, 2H), 2.79 - 2.97 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.50 - 2.58 (m, 1H), 2.14 - 2.26 (m, 1H), 1.43 (s,

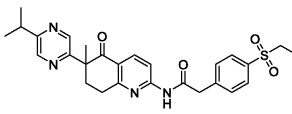
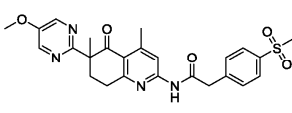
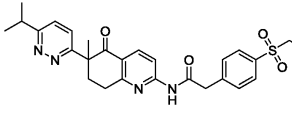
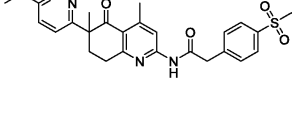
		3H), 1.28 (t, J = 7.52 Hz, 3H); LC-MS: 521.3 [M+H] ⁺ .
43		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.97 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 1.48, 8.46 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.10 (q, J = 7.43 Hz, 2H), 2.80 - 2.99 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.70 (d, J = 2.69 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 5.64, 11.82, 14.24 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.39 Hz, 3H) LC-MS: 531.4 [M+H] ⁺ .
44		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.00 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 7.87 - 7.94 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.01 - 7.10 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.52 (t, J = 6.72 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.11 (d, J = 7.52 Hz, 2H), 2.93 (dt, J = 2.82, 6.51 Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 4.03, 8.33 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.68 (br s, 1H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.39 Hz, 3H) LC-MS: 560.3 [M+H] ⁺ .
45		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.14-3.06 (m, 3H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.51-2.05 (m, 4H), 1.30-1.25 (m, 4H). LC-MS: 483.1 [M+H] ⁺ .

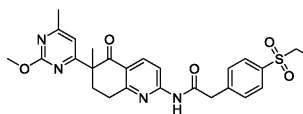
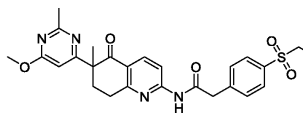
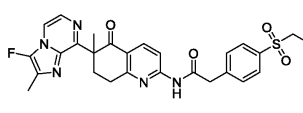
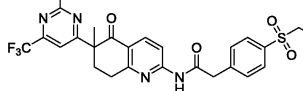
46		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.00 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.23 (q, J = 7.25 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 8.19 Hz, 2H), 2.73 - 2.81 (m, 2H), 2.24 (d, J = 12.09 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.39 Hz, 3H); LC-MS: 481.2 [M+H] ⁺ .
47		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.80 - 7.90 (m, 4H), 7.59 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 1.34 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.62 (br s, 3H), 3.18 - 3.43 (m, 2H), 2.80 - 3.10 (m, 3H), 2.27 - 2.37 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.25 Hz, 3H); LC-MS: 467.3 [M+H] ⁺ .
48		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.54-2.53 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.31-1.27 (m, 6H). LC-MS: 518.0 [M+H] ⁺ .
49		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 3.19 - 2.96 (m, 1H).

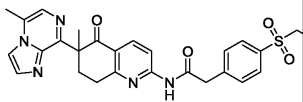
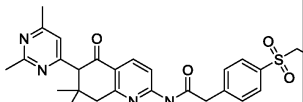
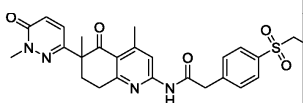
		2.77 – 2.70 (m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 1.84(s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: 518.1 [M+H] ⁺ .
50		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.04-8.15 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.07 - 3.16 (m, 3H), 2.87 – 2.93 (m, 3H), 2.15 – 2.21 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.21- 1.31 (m, 9H); LC-MS: 507.3 [M+H] ⁺ .
51		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.32-1.27 (m, 3H). LC-MS: 532.0 [M+H] ⁺ .
52		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.0 (br s, 1H), 8.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 4H), 7.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.34-3.23 (m, 3H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 531.9 [M+H] ⁺ .

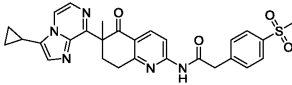
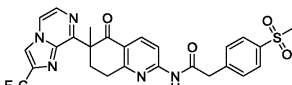
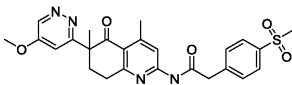
53		<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.97 - 7.90 (m, 4H), 7.75 (d, J = 9Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 3H), 3.03 - 2.99 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.31 - 1.21 (m, 5H); LC-MS: 547 [M+H]⁺.</p>
54		<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (d, J = 8.99 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 8.99 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 4.49 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.38-3.22 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 3H), 3.01-2.98 (m, 1H), 1.33 (t, J = 15 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LC-MS: 504.0 [M+H]⁺.</p>
55		<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.6 (br, 1H), 8.40 (d, J = 9Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.1Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.16- 3.05 (m, 6H), 2.41 - 2.42 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 5H); LC-MS: 532 [M+H]⁺.</p>
56		<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.16 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 2.70 - 2.88 (m, 3H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.31 (t,</p>

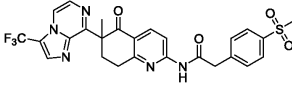
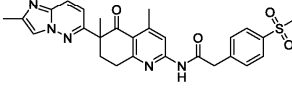
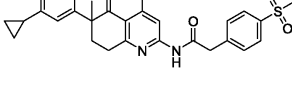
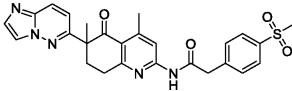
		J= 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 495.0 [M+H] ⁺ .
57		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.0 (br s, 1H), 8.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.29-5.26 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.26-3.20 (m, 3H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 522.8 [M+H] ⁺ .
58		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.44 (d, J = 8.70 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.70 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.50 Hz, 1H), 7.72-7.57 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.49-3.48 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.32 (t, J = 15 Hz, 3H); LC-MS: 535.9 [M+H] ⁺ .
59		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.21 (br s, 1H), 8.42 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 3H), 7.62-7.59 (m, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.70 (s, 3H); LC-MS: 503.6 [M+H] ⁺ .

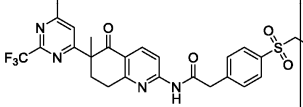
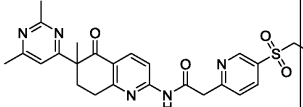
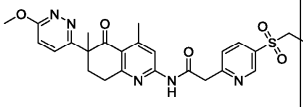
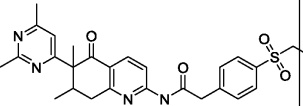
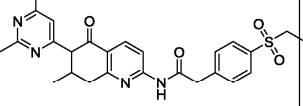
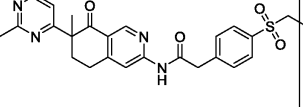
60		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.43-8.38 (m, 2H) 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.14 - 3.09 (m, 4H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.14 - 1.12 (m, 6H), LC-MS: 506.9 [M+H] ⁺ .
61		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.26 (s, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.88 - 7.91 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.07 - 3.15 (m, 2H), 2.80 - 2.88 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.13 - 2.17 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 509.2 [M+H] ⁺ .
62		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.90-7.83 (m, 4H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.21 - 3.18 (m, 1H), 3.12 - 2.96 (m, 4H), 2.55 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.33 - 1.24 (m, 9H), LC-MS: 507.6 [M+H] ⁺ .
63		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.92-7.89 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.12 - 3.09 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.35-1.26

		(m, 6H); LC-MS: 507.0 [M+H] ⁺ .
64		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.28-1.18 (m, 3H). LC-MS: 509.3 [M+H] ⁺ .
65		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.91 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 2.83 – 2.92 (m, 3H), 2.12 – 2.16 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 509.3 [M+H] ⁺ .
66		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 – 7.67 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.57 – 3.65 (m, 1H), 3.07 – 3.15 (m, 2H), 2.90 – 2.98 (m, 1H), 2.67 – 2.73 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 – 2.18 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 535.9 [M+H] ⁺ .
67		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.81 (s,

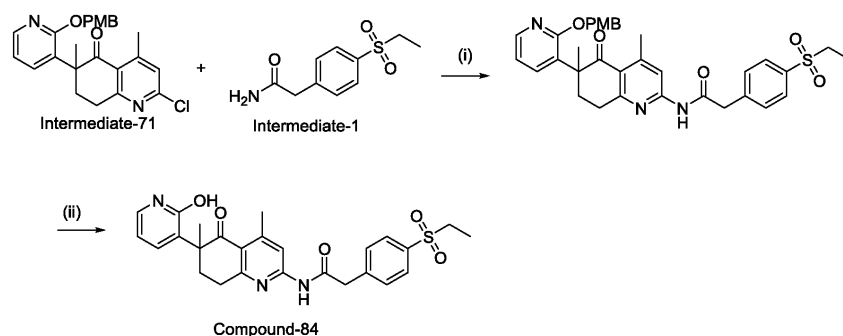
		2H), 3.14 - 3.09 (m, 2H), 3.02 (t, J = 8.0 Hz, 2H) 2.60 (s, 2H), 2.59 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 547.3 [M+H] ⁺ .
68		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.306 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 2H) 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H) 4.86 (s, 2H), 3.70-3.33 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.29-1.22 (m, 3H); LC-MS: 518.4 [M+H] ⁺ .
69		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.32-1.25 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). LC-MS: 506.9 [M+H] ⁺ .
70		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.90-7.96 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.09-3.13 (m, 2H), 2.98 - 3.00 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.59 - 2.64 (m, 1H), 2.12-2.15 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LC-MS: 509.3 [M+H] ⁺ .

71		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22-1.18 (m, 1H), 1.07-1.05 (m, 2H), 0.73-0.80 (m, 2H); LC-MS: 544.6 [M+H] ⁺ .
72		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 3H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 2H), 3.02 - 2.98 (m, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.23 - 2.216 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: 572.1 [M+H] ⁺ .
73		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.14-3.01 (m, 4H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.23-2.01 (m, 1H), 1.61-1.59 (m, 3H), 1.30-1.26 (m, 3H). LC-MS: 509.5 [M+H] ⁺ .

74		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 572.4 [M+H] ⁺ .
75		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.13 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.13-3.09 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 3H), 1.33-1.28 (m, 4H), 0.88-0.81 (m, 2H). LC-MS: 532.4 [M+H] ⁺ .
76		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.94-7.89 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.14-3.05 (m, 3H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.20-2.03 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.30-1.26 (m, 6H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H), 0.76-0.72 (m, 1H), 0.66-0.63 (m, 1H). LC-MS: 549.3 [M+H] ⁺ .
77		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.96-7.87 (m, 5H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 9.60 Hz, 1H)

		3.81 (s, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 3.01-3.00 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.25-2.40 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.30-1.26 (m, 4H). LC-MS: 518.4 [M+H] ⁺ .
78		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.13 - 3.11 (m, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.3 (t, J = 6.4 Hz, 3H); LC-MS: 547.2 [M+H] ⁺ .
79		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.64 (br s, 1H) 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (t, J = 4.8 Hz, 3H); LC-MS: 494.6 [M+H] ⁺ .
80		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 9.40 (br s, 1H), 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.22 (m, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.13 - 3.12 (m, 2H), 2.89 - 3.14 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.18 - 2.20 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 510.3 [M+H] ⁺ .
81		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.15-3.03 (m, 3H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 6H), 1.64 (s, 3H), 1.31-1.27 (m, 3H), 1.13-1.10 (m, 3H). LC-MS: 507.7 [M+H] ⁺ .
82		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.57-7.55 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.49 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.16-3.10 (m, 3H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.31-1.28 (m, 3H), 0.99-0.98 (m, 2H). LC-MS: 493.1 [M+H] ⁺ .
83		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.1 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.1-1.05 (m, 3H). LC-MS: 493.3 [M+H] ⁺ .

Пример 2. Синтез 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-гидроксипиридин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида (соединение 84)



Этап I. Синтез 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида.

2-(4-(Этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре в Примере 1, с соответствующими изменениями реагентов, количества реагентов, растворителей и условий реакции.

ЖХ/МС: 614,4 [M+H]⁺.

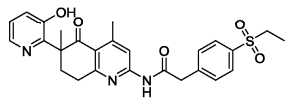
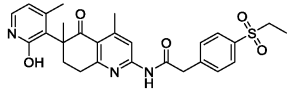
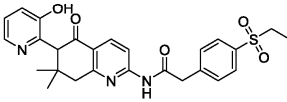
Этап II. Синтез 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-гидроксипиридин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида.

К перемешанному раствору 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида (0,08 г, 0,13 ммоль) в метаноле/этилацетате (3 мл/3 мл) добавляли 10% палладиевой черни (0,015 г) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при повышенном давлении водорода с использованием герметичной камеры в течение 12 ч. Pd-C (палладиевую чернь) отфильтровывали, а фильтрат концентрировали для получения сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения титального соединения (0,01 г, 15,6%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 11.58-11.71 (m, 1H), 9.34 (br s, 1H), 7.74-7.89 (m, 3H), 7.44 (d, J=8.02 Гц, 3H), 7.15 (d, J=6.06 Гц, 1H), 6.29 (t, J=6.75 Гц, 1H), 3.60-3.82 (m, 2H), 3.00-3.15 (m, 3H), 2.82-2.97 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.24-1.27 (m, 3H);

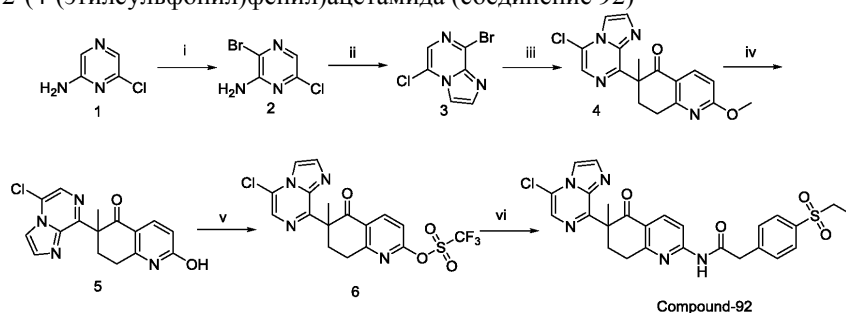
LC-MS: 494.6 [M+H]⁺.

Указанные ниже соединения (85-91) получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре в Примере 2, с соответствующими изменениями реагентов, количества реагентов, растворителей и условий реакции.

Соединение №	Структурная формула соединения	Характеристики
85		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.37 (br s, 1H), 8.02 - 8.14 (m, 2H), 7.85 - 7.96 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.03 - 7.13 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.32 - 3.47 (m, 1H), 3.04 - 3.17 (m, 3H), 2.88 - 2.99 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.03 - 2.15 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.39 Hz, 3H); LC-MS: 494.3 [M+H] ⁺ .
86		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.55 (br s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.75 - 7.92 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 6.98 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 6.98 Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.28 (q, J = 7.25 Hz, 2H), 2.97 - 3.07 (m, 1H), 2.78 - 2.88 (m, 1H), 2.61 - 2.70 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.63 - 1.76 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.25 Hz, 3H); LC-MS: 508.3 [M+H] ⁺ .
87		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.24 (s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 8.12 - 8.18 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.83 - 7.88 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 6.98 Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.24 - 3.30 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.69 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.08 (d, J = 11.82 Hz, 5H), 0.92 (br s, 1H).

		3H); LC-MS: 494.2 [M+H] ⁺ .
88		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.03 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 - 7.87 (m, 3H), 7.58 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 1.32 Hz, 2H), 4.03 (q, J = 7.25 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.26 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 2.72 (br s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.03 - 2.20 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.25 Hz, 3H); LC-MS: 494.4 [M+H] ⁺ .
89		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.36 (br s, 1H), 8.11 (d, J = 2.20 Hz, 2H), 7.90 - 7.99 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 7.05 - 7.15 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.51 (br s, 1H), 3.33 - 3.47 (m, 1H), 3.12 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.90 - 3.01 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.06 - 2.16 (m, 1H), 1.67 (br s, 2H); LC-MS: 480.3 [M+H] ⁺ .
90		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.26 - 8.33 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.57 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.57 Hz, 3H), 7.52 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 6.99 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.25 (d, J = 17.48 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.25 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 17.15 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.42 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); LC-MS: 494.3 [M+H] ⁺ .
91		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.26 - 8.33 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.57 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.57 Hz, 3H), 7.52 (d, J = 8.24 Hz, 2H),
		6.99 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.25 (d, J = 17.48 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.25 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 17.15 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.42 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); LC-MS: 479.8 [M+H] ⁺ .

Пример 3. Синтез N-(6-(5-хлоримидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамида (соединение 92)



Этап I. Синтез 3-бром-6-хлорпиразин-2-амина.

К раствору 6-хлорпиразин-2-амина (15,0 г, 115 ммоль) в ДХМ (150 мл) медленно, порциями добавляли N-бромсукцинимид (20,6 г, 115 ммоль) при -10°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь промывали водой, а органический слой отделяли. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с ДХМ в качестве элюента для получения 3-бром-6-хлорпиразин-2-амина (7,5 г, 31%).

Этап II. Синтез 8-бром-5-хлоримидазо[1,2-а]пиразина.

Смесь 3-бром-6-хлорпиразин-2-амина (5 г, 24,0 ммоль) и диэтилацетата бромацетальдегида (5,2 г, 26,0 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Летучие вещества выпаривали под высоким вакуумом для получения осадка. Осадок растворяли в этаноле (20 мл) и нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 12 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении для

получения сырого продукта. Сырой продукт очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с ДХМ в качестве элюента для получения 8-бром-5-хлоримидазо[1,2-а]пиразина(0,35 г, 6%).

Этап III. Синтез 6-(5-хлоримидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-2-метокси-6-метил-7,8-дигидрохиолин-5(6H)-она.

Этот этап выполняли с использованием того же протокола, который описан для синтеза промежуточного соединения 38.

Этап IV. Синтез 6-(5-хлоримидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-2-гидрокси-6-метил-7,8-дигидрохиолин-5(6H)-она.

Смесь 6-(5-хлоримидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-2-метокси-6-метил-7,8-дигидрохиолин-5(6H)-она (0,12 г, 0,35 ммоль), триметилсилилхлорида (0,041 г, 0,38 ммоль) и йодида натрия (0,06 г, 0,38 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для получения 6-(5-хлоримидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-2-гидрокси-6-метил-7,8-дигидрохиолин-5(6H)-она (0,08 г, 70%).

Этап V. Синтез 6-(5-хлоримидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-илтрифторметансульфоната.

К раствору 6-(5-хлоримидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-2-гидрокси-6-метил-7,8-дигидрохиолин-5(6H)-она (0,08 г, 0,24 ммоль) в пиридине (10 мл) при 0°C добавляли трифликовый ангидрид (0,14 г, 0,48 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Летучие вещества выпаривали из реакционной смеси для получения осадка. Осадок растворяли в этилацетате и промывали водой. Органический слой отделяли, промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для получения 6-(5-хлоримидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-илтрифторметансульфоната (0,07 г, 63%).

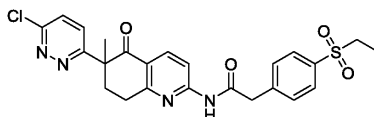
Этап VI. Синтез N-(6-(5-хлоримидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамида.

6-(5-Хлоримидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-илтрифторметансульфонат связывали в соответствии с протоколом, описанным в Примере 1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.44 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.18 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.80-7.77 (m, 3H), 7.55 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 2H) 3.05-2.99 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.6 Гц, 3H);

LC-MS: 538.1 [M+H]⁺.

Соединение 93. Синтез N-(6-(6-хлорпиридазин-3-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамида

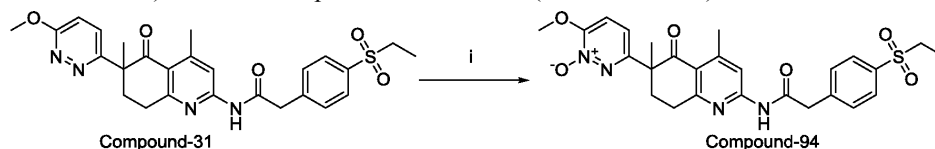


Это соединение получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре из Примера 3, с соответствующими изменениями реагентов, количества реагентов, растворителей и условий реакции.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.34 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.13 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.53 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.42 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.13-2.92 (m, 5H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.29 (t, J=7.6 Гц, 3H).

LC-MS: 499.1 [M+H]⁺.

Пример 4. Синтез 3-(2-(2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетида)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метоксипиридазина 1-оксида (соединение 94)



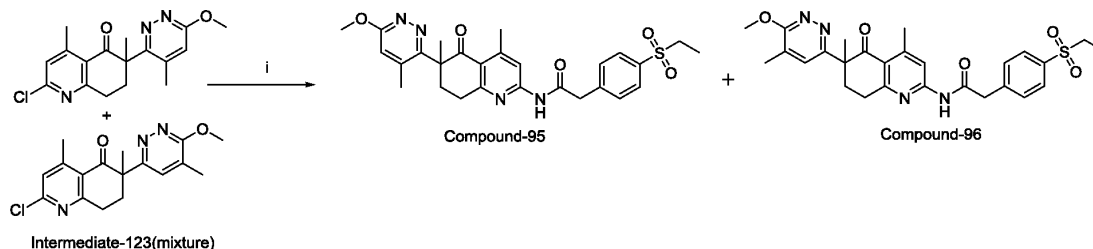
Смесь 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамида (0,1 г, 0,196 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли к МХПБК (0,34 г, 0,196 ммоль) при 0°C, нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакционную смесь гасили ледяной водой, разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием 80% этилацетата в гексане для получения очищенного титального соединения (0,03 г, 29%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.57 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (d, J=9.2 Гц, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.97-2.93

(m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.55 (s, H), 1.31-1.27 (m, 3H);

LC-MS: 525.3 [M+H]⁺.

Пример 5. Синтез 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метокси-4-метилпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксотетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида (соединение 95) и 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метокси-5-метилпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида (соединение 96)



Смесь 2-хлор-6-(6-метокси-4-метилпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она и 2-хлор-6-(6-метокси-5-метилпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она связывали в соответствии с протоколом, описанным в Примере 1.

Очистка и разделение региоизомеров: Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш, 30-70% гексан в этилацетате) с последующим использованием препаративной ВЭЖХ [колонка: Kinetex EVO C18 100A (21,2×150 мм, 5 мкм); мобильная фаза: вода и смесь ацетонитрила и метанола (соотношение 1:1)] для получения быстро движущегося изомера 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метокси-4-метилпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида (0,042 г, 13%) и медленно движущегося изомера 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метокси-5-метилпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида (0,03 г, 10%). Ниже приведены соответствующие спектральные данные.

Соединение 95:

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.89-7.95 (m, 4H), 7.54 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.89-3.15 (m, 5H), 2.67 (s, 3H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.3 (t, J=7.5 Гц, 3H);

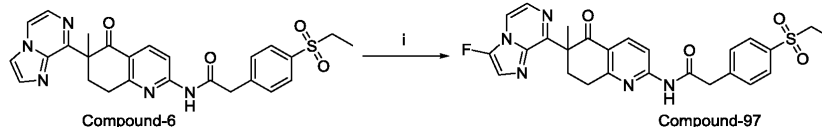
LC-MS: 523.3 [M+H]⁺.

Соединение 96:

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.89-7.92 (m, 4H), 7.54 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.08 (d, J=0.9 Гц, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 2.91-2.96 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.05-2.14 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.3 (t, J=7.5 Гц, 3H);

LC-MS: 523.2 [M+H]⁺.

Пример 6. Синтез 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-фторимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида (соединение 97)

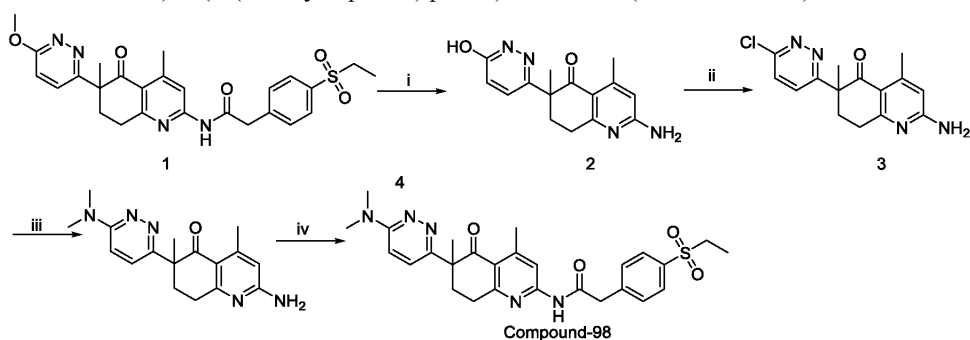


К раствору 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(имидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида (соединение 6) (0,4 г, 0,8 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) при 0°C добавляли раствор реагента Selectfluor® (0,28 г, 0,145 ммоль) в раствор ТГФ: вода (соотношение 1:1, 15 мл) в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой же температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini NX C18: 1,2×150 мм; подвижная фаза: ацетонитрил и вода) для получения 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-фторимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида (0,03 г, 7%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.46 (d, J=8.7 Гц, 1H), 8.19 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.93 (d, J=6.6 Гц, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.27-7.29 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.54-3.59 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 2H), 2.96-3.08 (m, 1H), 2.79-2.81 (m, 1H), 2.11-2.17 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.5 Гц, 3H);

LC-MS: 522.4 [M+H]⁺.

Пример 7. Синтез N-(6-(6-(диметиламино)пиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамида (соединение 98)



Этап I. Синтез 2-амино-6-(6-гидроксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она.

Смесь 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида (соединение 31) (0,5 г, 0,098 ммоль) и 48% НВг в воде (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок нейтрализовали 10% раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для получения 2-амино-6-(6-гидроксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она (0,25 г, 89%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 12.79 (br s, 1H), 7.45 (d, J=9.9 Гц, 1H), 6.83-6.77 (m, 3H), 6.10 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.33 (s, 3H) 1.21-1.06 (m, 2H);
LC-MS: 285.1 [M+H]⁺.

Этап II. Синтез 2-амино-6-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она.

Смесь 2-амино-6-(6-гидроксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она (0,24 г, 0,00084 ммоль) и оксихлорида фосфора (15 мл) перемешивали при 130°C в течение 3 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок нейтрализовали 10% раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для получения 2-амино-6-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она (0,18 г, 72%), ЖХ-МС: 303,3,0 [M+H]⁺.

Этап III. Синтез 2-амино-6-(6-(диметиламино)пиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она.

Смесь 2-амино-6-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-она (0,17 г, 0,56 ммоль) и 40% диметиламина в воде (5,0 мл) перемешивали при 100°C в пробирке в течение 12 ч, а затем охлаждали для получения твердых частиц. Твердые частицы собирали путем фильтрования для получения 2-амино-6-(6-(диметиламино)пиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолина-5(6H)-он (0,1 г, 58%).

ЖХ/МС: 312,2 [M+H]⁺.

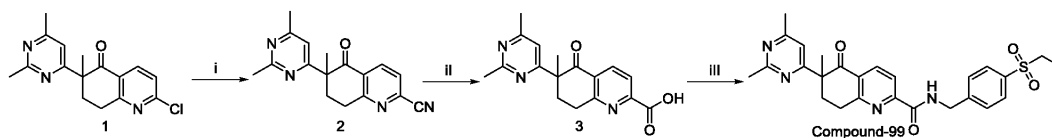
Этап IV. N-(6-(6-(Диметиламино)пиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-этилсульфонил)фенил)ацетамид.

К раствору 2-амино-6-(6-(диметиламино)пиридазин-3-ил)-4,6-диметил-7,8-дигидрохинолина-5(6H)-она (0,08 г, 0,26 ммоль), 2-(4-(этилсульфонил)фенил)уксусной кислоты (0,07 г, 0,31 ммоль) и триэтиламина (0,052 г, 0,5 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли массовую долю 50% пропилфосфонового ангидрида в этилацетате (0,245 мл, 0,52 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали водой. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии (50-100% этилацетат в гексане) для получения N-(6-(6-(диметиламино)пиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамида (0,04 г, 30%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.20 (br s, 1H), 7.90-7.88 (m, 3H), 7.533 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.08 (d, J=9.6 Гц, 1H), 6.7 (d, J=9.6 Гц, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.12-3.08 (m, 5H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 2H), 1.51(s, 3H), 1.298-1.261 (t, J=7.2 Гц, 3H);

LC-MS: 522.3 [M+H]⁺.

Пример 8. Синтез 6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-N-(4-(этилсульфонил)бензил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксамид (соединение 99)



Этап I. 6-(2,6-Диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбонитрил.

К смеси 2-хлор-6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-7,8-дигидрохиолин-5(6H)-она (2,5 г, 8,3 ммоль) в диметилацетамиде (25 мл) добавляли цианид цинка (1,9 г, 17,7 ммоль) и тетраакис-(трифенилфосфин) палладий(0) (0,38 г, 0,33 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии (30-50% этилацетата в гексане) для получения 6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбонитрила (1,5 г, 63%).

ЖХ/МС: 293,3 [M+H]⁺.

Этап II. 6-(2,6-Диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты.

Смесь 6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбонитрила (0,5 г, 1,7 ммоль) в концентрированной соляной кислоте (4,0 мл) и воде (6,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок подщелачивали триэтиламино и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой выпаривали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии (0-10% метанола в хлороформе) для получения 6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты (0,4 г, 75%).

ЖХ/МС: 312,3 [M+H]⁺.

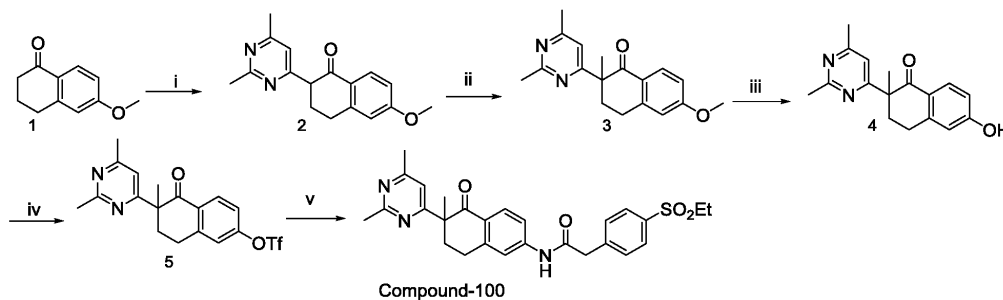
Этап III. 6-(2,6-Диметилпиримидин-4-ил)-N-(4-(этилсульфонил)бензил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты.

К раствору 6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты (0,22 г, 0,7 ммоль), (4-(этилсульфонил)фенил)метанамина (0,141 г, 0,7 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,182 г, 1,4 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли 1-[бис-(диметиламино)-метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (0,4 г, 1,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии (0-2% метанола в хлороформе) для получения 6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-N-(4-(этилсульфонил)бензил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксамид (0,11 г, 32%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.54 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.20 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.87 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.54 (d, J=8.0 Гц, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.76 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.12-3.07 (m, 2H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.28 (t, J=5.1 Гц, 3H);

LC-MS: 493.4 [M+H]⁺.

Пример 9. Синтез N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамида (соединение 100)



Этап I. Синтез 2-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метокси-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она.

Соединение получали в соответствии с протоколом, описанным для синтеза промежуточного соединения 38a.

ЖХ/МС: 283,0 [M]⁺.

Этап II. Синтез 2-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метокси-2-метил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она.

Соединение получали в соответствии с протоколом, описанным для синтеза промежуточного соединения 38.

ЖХ/МС: 297,02 [M]⁺.

Этап III. Синтез 2-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-гидрокси-2-метил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она.

Суспензию 2-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метокси-2-метил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (1,0 г, 0,35 ммоль) в 30% экв. НВг в уксусной кислоте (10 мл) нагревали до 100°C в течение 12 ч. Реакцию гасили раствором NH₄OH, экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали для получения очищенного соединения (0,45 г).

ЖХ/МС: 283,4 [M]⁺.

Этап IV. Синтез 6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-илтрифторметансульфоната.

К раствору 2-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-гидрокси-2-метил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (0,35 г, 0,12 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли триэтиламин (0,52 мл, 0,377 ммоль), трифликовый ангидрид (0,42 г, 0,14 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили ледяной водой, экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали для получения очищенного соединения (0,40 г).

ЖХ/МС: 415,3 [M]⁺.

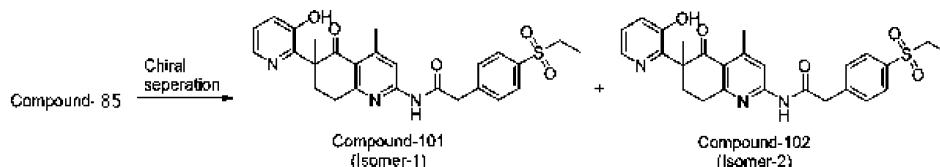
Этап V. Синтез N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамида.

К раствору 6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-илтрифторметансульфоната (0,4 г, 0,96 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид (0,2 г, 0,96 ммоль), CS₂CO₃ (0,62 г, 1,92 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,0888 г, 0,096 ммоль) и ксантфос (0,055 г, 0,096 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь продували азотом в течение 15 мин и затем нагревали до 100°C в течение 12 ч. Реакцию гасили ледяной водой, экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили над безводным сульфатом натрия, потом фильтровали и концентрировали для получения титульного соединения (0,06 г, 12,6%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.07 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.89 (d, J=8.40 Гц, 2H), 7.54-7.51 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.12-2.10 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30-1.26 (m, 2H);

LC-MS: 492.4 [M+H]⁺.

Пример 10. 2-(4-(Этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-оксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид (соединение 101 и соединение 102)



Энантиомерную смесь 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-гидроксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида отделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ для получения двух отдельных энантиомеров (изомер-1, соединение 101 и изомер-2, соединение 102). Метод: Колонка: Chiralpak IA (250×10,00 мм), 5,0 мкм; гексан: 0,1% диэтаноламида в этаноле: Этанол: (40:60); линейная скорость потока: 7 мл/мин.

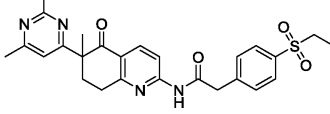
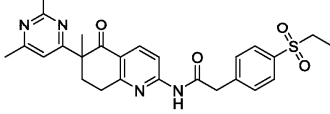
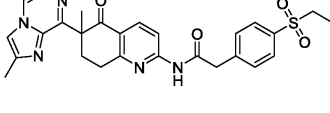
Характеристики изомера 1: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.11 (d, J=2.96 Гц, 1H), 7.89-7.97 (m, 3H), 7.53 (d, J=8.33 Гц, 2H), 7.07-7.16 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.44-3.55 (m, 1H), 3.08-3.17 (m, 3H), 2.95 (td, J=4.57, 18.00 Гц, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.05-2.18 (m, 1H), 1.26-1.32 (m, 6H);

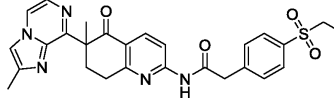
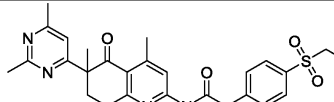
LC-MS: 493.9 [M+H]⁺.

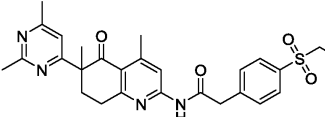
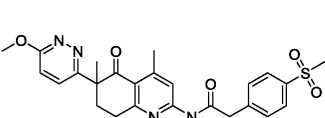
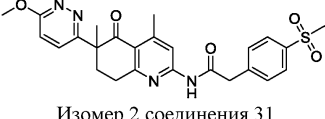
Характеристики изомера 2: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.28 (br s, 1H), 8.07-8.11 (m, 1H), 7.87-7.94 (m, 3H), 7.52 (d, J=8.33 Гц, 2H), 7.04-7.15 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.34-3.47 (m, 1H), 3.12 (q, J=7.43 Гц, 3H), 2.94 (td, J=4.84, 18.00 Гц, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.01-2.17 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.29 (t, J=7.39 Гц, 3H);

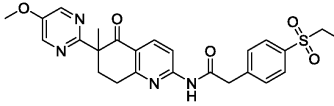
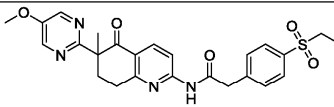
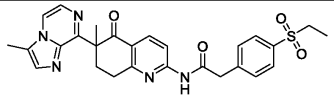
LC-MS: 494.3 [M+H]⁺.

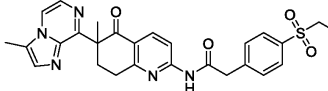
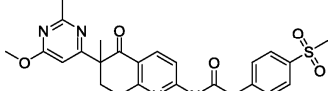
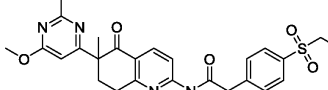
Нижеописанные соединения (103-128) разделяли в соответствии с процедурой, аналогичной процедуре в Примере 10, с соответствующими изменениями методов разделения, как представлено в таблице.

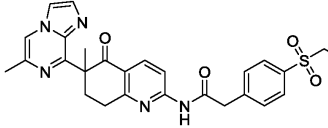
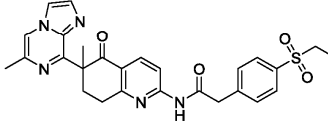
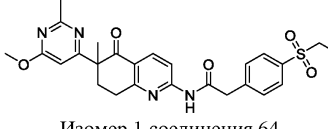
Соединение №	Структурная формула/метод разделения	Характеристики
103	 <p>Изомер 1 соединения 7 Колонка : Chiral Pak IA (250 мм x 10 мм, 5 микрон); мобильная фаза: n-гексан (А), изопропиловый спирт (В); линейная скорость потока: 6 мл/мин; изократический: 60:40 (А:В).</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.22 (br s, 1H), 8.25(d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.73-2.72 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.09-1.05 (m, 3H); LC-MS: 493.05 [M+H] ⁺ .
104	 <p>Изомер 2 соединения 7 Колонка : Chiral Pak IA (250 мм x 10 мм, 5 микрон); мобильная фаза: n-гексан (А), изопропиловый спирт (В); линейная скорость потока: 6 мл/мин; изократический: 60:40 (А:В).</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.22 (s, 1H), 8.25(d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.73-2.72 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.09-1.05 (m, 3H); LC-MS: 493.05 [M+H] ⁺ .
105	 <p>Изомер 1 соединения 9</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 3.84 (

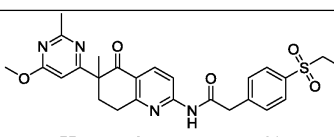
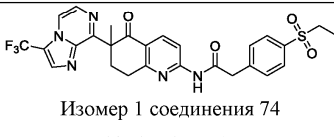
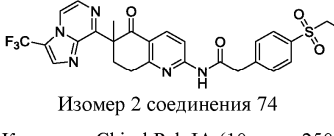
	<p>Колонка: CHIRALPAK IC (50 мм x 250 мм), мобильная фаза: Ацетонитрил/МеОН (90/10); скорость потока: 8 мл/мин; УФ-спектр 300 нМ</p>	<p>s, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.42-2.12 (m, J = 7.25 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.28-1.25 (m, 3H); LC-MS: 518.2 [M+H]⁺.</p>
106	<p>  Изомер 2 соединения 9 Колонка: CHIRALPAK IC (50 мм x 250 мм), мобильная фаза: Ацетонитрил/МеОН (90/10); скорость потока: 8 мл/мин; УФ-спектр 300 нМ </p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.42-2.12 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.28-1.25 (m, 3H); LC-MS: 518.2 [M+H]⁺.</p>
107	<p>  Изомер 1 соединения 28 Колонка: Chiral Pak IA (20 мм x 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: n-гексан: ДХМ (90:10) (А); изопрпиловый спирт (В), линейная скорость потока: 14 мл/мин; изократический: 82:18 (А: В) </p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.03 (s, 1H), 7.83(d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.08-1.05 (m, 3H); LC-MS: 507.3 [M+H]⁺.</p>

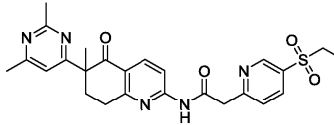
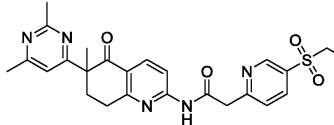
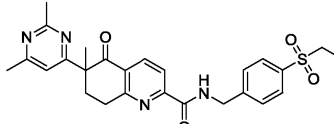
108	 <p>Изомер 2 соединения 28</p> <p>Колонка: Chiral Pak IA (20 мм x 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: n-гексан: ДХМ (90:10) (А); изопропиловый спирт (В), линейная скорость потока: 14 мл/мин; изократический: 82:18 (А: В)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.03 (br s, 1H), 7.83 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.08-1.05 (m, 3H); LC-MS: 507.3 [M+H] ⁺ .
109	 <p>Изомер 1 соединения 31</p> <p>Колонка: Chiral Pak IC (30 мм x 250 мм); мобильная фаза: ацетонитрил; УФ-спектр: 300 нМ</p>	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.92-7.89 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.12 - 3.10 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 508.6 [M+H] ⁺ .
110	 <p>Изомер 2 соединения 31</p> <p>Колонка: Chiral Pak IC (30 мм x 250 мм); мобильная фаза: ацетонитрил</p>	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.97 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.12 - 3.10 (m, 2H), 2.94 - 2.92 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 508.6 [M+H] ⁺ .

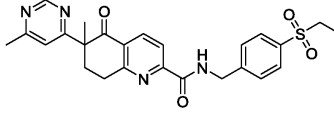
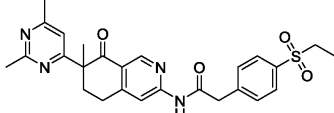
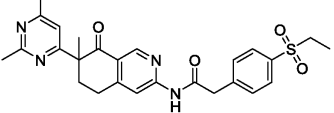
111	 <p>Изомер 1 соединения 56 Колонка: Chiral Pak IA (20 мм x 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: n-гексан (А): Этанол (В) - изократический (45:55 - А:В)</p>	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.43 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.14 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.92 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 2.70 - 2.89 (m, 3H), 2.16 - 2.24 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.31 (t, J= 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 495.0 [M+H] ⁺ .
112	 <p>Изомер 2 соединения 56 Колонка: Chiral Pak IA (20 мм x 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: n-гексан (А): Этанол (В) - изократический (45:55 - А:В)</p>	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.45 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.14 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.91 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 s, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 2.70 - 2.89 (m, 3H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.31 (t, J= 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 495.0 [M+H] ⁺ .
113	 <p>Изомер 1 соединения 49 Колонка: Chiral Pak IA (10 мм x 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: Ацетонитрил (А), этанол (В); линейная скорость потока: 8 мл/мин; изократический: 90:10 (А: В)</p>	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H) 3.19 - 2.96 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: 518.1 [M+H] ⁺ .

114	 <p>Изомер 2 соединения 49</p> <p>Колонка: Chiral Pak IA (10 мм x 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: Ацетонитрил (А), этанол (В); линейная скорость потока: 8 мл/мин; изократический: 90:10 (А: В)</p>	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 3.19 - 2.96 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: 518.1 [M+H] ⁺ .
115	 <p>Изомер 1 соединения 65</p> <p>Колонка: Chiral Pak IA (10 мм x 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: n-гексан: Изопропиловый спирт (70:30)</p>	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.91 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 2.83 - 2.92 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.12 - 2.16 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 509.6 [M+H] ⁺ .
116	 <p>Изомер 2 соединения 65</p> <p>Колонка: Chiral Pak IA (10 мм x 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: n-гексан: Изопропиловый спирт (70:30)</p>	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.92 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.08 - 3.15 (m, 2H), 2.83 - 2.91 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.12 - 2.16 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 509.6 [M+H] ⁺ .

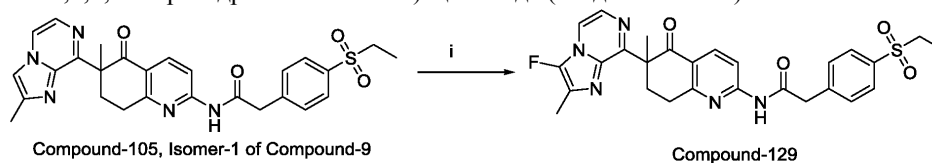
117	 <p>Изомер 1 соединения 16 Колонка : Chiral Pak IC (10 мм x 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: Ацетонитрил (A); линейная скорость потока: 9 мл/мин; изократический: 100 (A)</p>	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 2H) 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.70-3.33 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.29-1.22 (m, 3H); LCMS: 518.3 [M+H] ⁺ .
118	 <p>Изомер 2 соединения 16 Колонка : Chiral Pak IC (10 мм x 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: Ацетонитрил (A); линейная скорость потока: 9 мл/мин; изократический: 100(A)</p>	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 2H) 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.70-3.33 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.29-1.22 (m, 3H); LCMS: 518.3 [M+H] ⁺ .
119	 <p>Изомер 1 соединения 64 Колонка: Chiral Pak IA (10 мм x 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: n-гексан (A), изопропиловый спирт</p>	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.39-8.37 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21-2.1 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.31-1.27 (m, 3H). LC-MS:

	(B) (70:30); изократический (65:35 - A:B)	509.4 [M+H] ⁺ .
120	 <p>Изомер 2 соединения 64</p> <p>Колонка: Chiral Pak IA (10 мм × 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: n-гексан (A), изопропиловый спирт (B) (70:30); изократический (65:35 - A:B)</p>	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.37-8.35 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 7.9-7.88 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.53-7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81(s, 2H), 3.12-3.07(m, 2H), 2.90-2.83(m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.28-1.23 (m, 3H). LC-MS: 509.4 [M+H] ⁺ .
121	 <p>Изомер 1 соединения 74</p> <p>Колонка: Chiral Pak IA (10 мм × 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: n-гексан (A) этанол: MeOH, 1:1 (B); линейная скорость потока: 8 мл/мин; изократический: 40:60 (A: B)</p>	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 3.84 (s, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H) 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 572.1 [M+H] ⁺ .
122	 <p>Изомер 2 соединения 74</p> <p>Колонка: Chiral Pak IA (10 мм × 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: n-гексан (A), этанол: MeOH, 1:1 (B); линейная скорость потока: 8</p>	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 3.84 (s, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H) 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.82 - 2.77 (m, 1H),

	мл/мин; изократический: 40:60 (A: B)	2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 572.0 [M+H] ⁺ .
123	 <p>Изомер 1 соединения 79</p> <p>Колонка : Chiral Pak IA (10 мм x 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: Ацетонитрил (А), этанол (В); линейная скорость потока: 9 мл/мин; изократический: 95:05 (А: В)</p>	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.64 (br s, 1H) 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.19 – 3.14 (m, 2H), 2.97 – 2.93 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.16 – 2.11 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (t, J = 4.8 Hz, 3H); LC-MS: 494.6 [M+H] ⁺ .
124	 <p>Изомер 2 соединения 79</p> <p>Колонка : Chiral Pak IA (10 мм x 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: Ацетонитрил (А), этанол (В); линейная скорость потока: 9 мл/мин; изократический: 95:05 (А: В)</p>	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.64 (br s, 1H) 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.19 – 3.14 (m, 2H), 2.97 – 2.93 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.16 – 2.11 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (t, J = 4.8 Hz, 3H); LC-MS: 494.6 [M+H] ⁺ .
125	 <p>Изомер 1 соединения 99</p>	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H),

	Колонка: Chirapak-IA (20 мм x 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: н-гексан (А); изопрпиловый спирт: MeOH (9:1) (В); линейная скорость потока: 20 мл/мин; изократический: 75:25 (А: В)	3.12 - 3.07 (m, 2H), 3.07 - 3.04 (m, 2H) 2.97 - 2.94 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.28 (t, J = 5.1 Hz, 3H); LC-MS: 493.4 [M+H] ⁺ .
126	 <p>Изомер 2 соединения 99</p> <p>Колонка: Chirapak-IA (20 мм x 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: н-гексан (А); изопрпиловый спирт: MeOH (9:1) (В); линейная скорость потока: 20 мл/мин; изократический: 75:25 (А: В)</p>	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 3.07 - 3.04 (m, 2H) 2.97 - 2.94 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.28 (t, J = 5.1 Hz, 3H); LC-MS: 493.4 [M+H] ⁺ .
127	 <p>Изомер 1 соединения 83</p> <p>Колонка: Chiral Pak IA (10 мм x 250 мм, 5 мкм); мобильная фаза: Гексан (А), изопрпанол (В); линейная скорость потока: 8 мл/мин; изократический: 80:20 (А: В)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.2(s, 1H), 8.25-8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06-8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60-7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.0 - 2.6 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.10-1.05 (t, J=7.2Hz, 3H); LC-MS: 493.3 [M+H] ⁺ .
128	 <p>Изомер 2 соединения 83</p> <p>Колонка: Chiral Pak IA (10 мм x 250 мм, 5 мкм) Мобильная фаза: Гексан (А), изопрпанол (В); линейная скорость потока: 8 мл/мин; изократический: 80:20 (А: В)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.39-8.37 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.148-8.126 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.922-7.902 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54-7.52 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 3H), 2.6 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.4-2.1 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.30-1.26 (t, J=7.2Hz, 3H); LC-MS: 493.3 [M+H] ⁺ .

Пример 11. Синтез 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида (соединение 129)



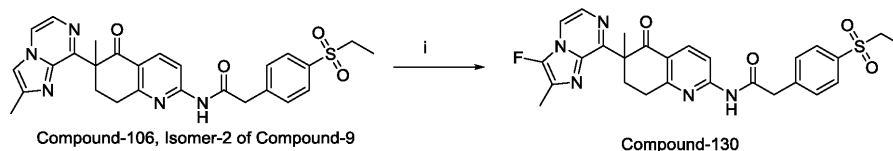
К раствору 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида (соединение-105) (0,075 г, 0,145 моль) в ацетонитриле (5 мл) при 0°C добавляли раствор реагента Selectfluor (0,05 г, 0,145 моль) в раствор ТГФ: вода (соотношение 1:1, 5 мл) в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой же температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении для получения осадка. Осадок распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (соотношение этилацетата к гексану 70:30) для получения 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-

фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамида (0,025 г, 32%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.44 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 8.17 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.55 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11-2.17 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.31 (t, $J=7.5$ Гц, 3H);

LC-MS: 536.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 130. Синтез 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамида.

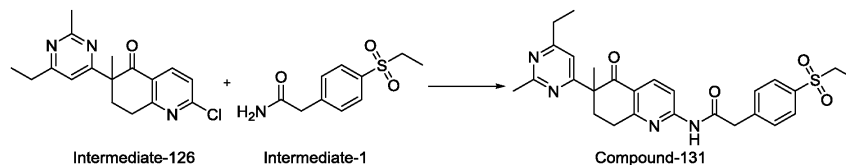


2-(4-(Этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид получали в соответствии с протоколом, описанным для синтеза соединения 126 в Примере 9. Выход продукта (0,025 г, 32%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.44 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 8.17 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.55 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11-2.17 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.31 (t, $J=7.5$ Гц, 3H);

LC-MS: 536.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 131. Синтез 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамида.



Данное соединение получали в соответствии с протоколом, аналогичным протоколу для этапа 5 в Примере 9.

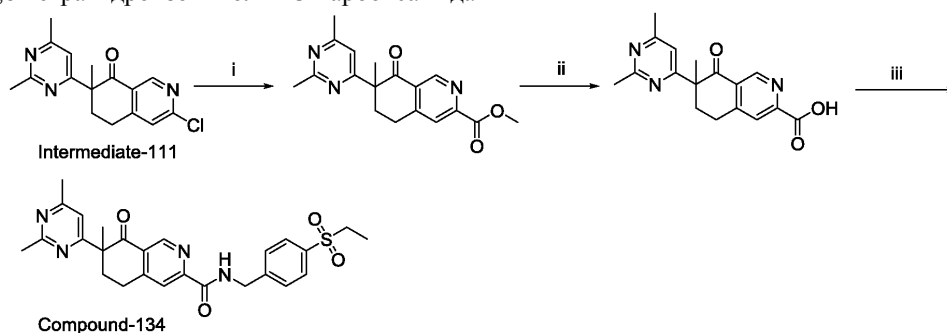
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.39 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 8.14 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=6.6$ Гц, 2H), 7.54 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.85-3.15 (m, 3H), 2.60-2.67 (m, 5H), 2.12-2.16 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.30 (t, $J=7.5$ Гц, 3H), 1.22 (d, $J=7.5$ Гц, 3H);

LC-MS: 507.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Указанные ниже соединения (132-133) получали в соответствии с процедурой, аналогичной вышеописанной (для соединения 131) с соответствующими изменениями реагентов, количества реагентов, растворителей и условий реакции.

Соединение №	Структурная формула	Характеристики
132		^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 2.81-2.95 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.20-1.30 (m, 6H); LC-MS: 507.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
133		^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.10-3.15 (m, 2H), 2.81-2.96 (m, 5H), 2.61-2.68 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.17-1.30 (m, 9H); LC-MS: 521.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 134. Синтез 7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-N-(4-(этилсульфонил)бензил)-7-метил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-3-карбоксамид



Этап I. Синтез метил-7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-7-метил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-3-карбоксилата.

К раствору 3-хлор-7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-7-метил-6,7-дигидроизохиолин-8(5H)-она (0,1 г, 0,54 ммоль) в сухом метаноле (4 мл) добавляли триэтиламин (0,016 г, 0,10 ммоль), дифенилфосфиноферроцен палладий(II) хлорид (0,045 г, 0,054 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 15 мин и перемешивали при 60°C при повышенном давлении окиси углерода, используя герметичную камеру, а затем перемешивали при той же температуре в течение 12 ч. Реакцию гасили ледяной водой, экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали для получения сырого компонента, а очищение проводили путем хроматографии на системе Combiflash для получения титульного соединения.

ЖХ-МС: 326,3 [M+H]⁺

Этап II. Синтез 7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-7-метил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-3-карбоновой кислоты.

К раствору метил-7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-7-метил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-3-карбоксилата (0,1 г, 0,54 ммоль) в ТГФ:этанол:вода (3:1:1) добавляли гидроксид лития (0,063 г, 1,53 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию смесь в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали до получения осадка, pH доводили до значения 4 с помощью лимонной кислоты. Эту порцию вещества экстрагировали с использованием 5% метанола в хлороформе. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали для получения титульного соединения.

ЖХ-МС: 312,3 [M+H]

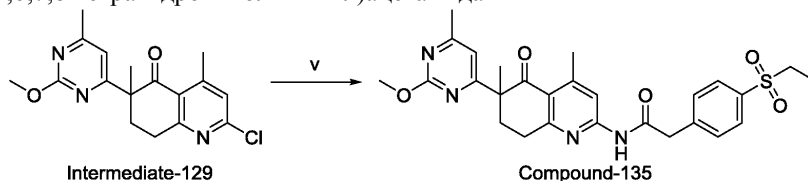
Этап III. Синтез 7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-N-(4-(этилсульфонил)бензил)-7-метил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-3-карбоксамид.

К раствору 7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-7-метил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-3-карбоновой кислоты (0,1 г, 0,32 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,2 г, 1,60 ммоль), 1-[бис-(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (0,24 г, 0,64 ммоль), (4-(этилсульфонил)фенил)метанамин (0,077 г, 0,38 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем реакцию смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали для получения сырого компонента. Сырой компонент очищали методом хроматографии на системе Combiflash для получения титульного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.54 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.18 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.87 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.54 (d, J=8.0 Гц, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.75 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.10-2.84 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.24-2.19 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.28-1.24 (m, 3H).

LC-MS: 493.3 [M+H]⁺

Соединение 135. Синтез 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-метокси-6-метилпиримидин-4-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-2-ил)ацетамида



Данное соединение получали в соответствии с тем же протоколом, который описан в Примере 1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.94-7.89 (m, 3H), 7.53 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.15-2.14 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.30-1.24 (m, 3H);

LC-MS: 523.3 [M+H]⁺

Хотя настоящее изобретение было продемонстрировано некоторыми предыдущими примерами, оно не должно ограничиваться ими; настоящее изобретение охватывает общую область, как описано выше. Различные модификации и варианты осуществления изобретения могут быть сделаны без отклонения от его сущности и объема. Например, в объем настоящего изобретения также включены следующие соединения, которые могут быть получены с помощью описанных выше и аналогичных процедур с соответствующими изменениями, известными специалисту в данной области техники.

Соединение №	Структурная формула
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	

Экспрессия и очистка ретиноидного орфанового рецептора гамма (ROR γ).

Ген, соответствующий лиганд-связывающему домену ROR γ (аминокислоты от 247 до 497), субклонировали в вектор pGEX4T1. Трансформанты *E.coli* BL21 (DE3), содержащие плазмиду pGEX4T1-ROR γ (247-497), выращивали до оптической плотности 0,8 при температуре 37°C и индуцировали синтез белка с помощью 0,5 мМ изопропил- β -D-тиогактопиранозида (ИПТГ) в течение 18 ч при 18°C. Клетки собирали и ресуспендировали в 20 мМ Трис-HCl (pH 8,5), 0,3 М NaCl, 10% глицерине, 2 мМ β -Ме (β -Меркаптоэтанол), 2 мМ CHAPS, ингибиторах протеазы, 0,6 мМ фенолметилсульфонил фториде и лизоциме. Супернатант лизата пропускали через гранулы с аффинностью глутатион-сефарозы 4В (GE health care), предварительно уравновешенную 20 мМ Трис-HCl (pH 8,5), 0,3 М NaCl, 10% глицерина, 2 мМ β -Ме. ROR γ элюировали, используя градиент восстановленного глутатиона (от 3 до 20 мМ). Фракции, содержащие ROR γ -белок, объединяли, концентрировали и пропускали через колонку с гелевой фильтрацией Superdex 75 (GE health care), уравновешенную 20 мМ Na-фосфатом, pH 8,0, 0,2 М NaCl, 10% глицерином. Пиковые фракции из геле-фильтрационной колонки объединяли и хранили при -80°C для анализа связывания.

Биохимические данные *in vitro*.

Анализ гамма-радиолигандного связывания ретиноидного орфанового рецептора гамма (ROR γ).

Радиолигандное связывания ретиноидного орфанового рецептора гамма (ROR γ) проводили с использованием ^3H 25-гидроксихолестерина при анализе конкурентного смещения с использованием метода абсорбции активированным древесным углем на декстрановой матрице. Используя 5 нМ ^3H 25-гидроксихолестерин с 300 нг лигандсвязывающего домена ROR γ (экспрессированной в *E.coli* по собственной методике) вместе с соединением, инкубировали в буфере для связывания (50 мМ ГЭПЭС, pH

7,5, 150 мМ NaCl, 0,01% БСА и 5 мМ MgCl₂) в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем смесь декстрана и угля (0,5% древесного угля, 0,05% декстрана) использовали для разделения, а супернатант считывали на сцинтилляционном счетчике Microbeta Perkin Elmer Trilux. Кривые зависимости "доза-эффект" были получены для 10 концентраций соединений с использованием программного обеспечения GraphPad Prism версии 5 (Сан-Диего, Калифорния, США) с использованием кривой нелинейной регрессии, подходящей для сигмоидальной реакции дозы (переменный наклон).

ROR гамма-люциферазный анализ по гену-репортеру.

Лигандсвязывающий домен (LBD) ROR гамма клонировали в вектор pFN26A (BIND) hRluc-neo Flexi (Promega), который экспрессирует белок слияния, состоящий из ДНК-связывающего домена гена GAL4 дрожжей и лиганд-связывающего домена ROR. Для анализа по гену-репортеру 0,02×10⁶ клеток HEK293 высевали на лунку на 96-луночной планшете в полноценной среде и инкубировали в течение ночи в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C до начала трансфекции. Затем клетки трансформировали совместно с вектором pFN26A hRluc-neo Flexi, содержащим лигандсвязывающий домен ROR гамма и pGL4,35 [luc2P/9XGAL4 UAS/Hygro] Vector (Promega), в среду с пониженным уровнем сыворотки. После трансфекции и восстановления клеток клетки обрабатывали тестируемыми соединениями в течение 48 ч. Анализ завершали с использованием системы анализа Bright-Glo Luciferase компании Promega, а люминесценцию измеряли с использованием люминесцентного ридера. Значения люминесценции использовали для расчета эффективности соединений.

Отобранные соединения с концентрациями 1 мкМ/10 мкМ подвергали скринингу с последующим измерением ИК₅₀; результаты измерений представлены в табл. 1 вместе с детализированными значениями ИК₅₀ (нМ) для отобранных соединений. Значения ИК₅₀ выбранных соединений (в диапазоне) приведены в таблице ниже, где "А" относится к значению ИК₅₀ меньше чем 150 нМ, "В" относится к значению ИК₅₀ в диапазоне от 150 до 300 нМ и С относится к значению ИК₅₀ свыше 300 нМ.

Таблица 1

Данные анализа связывания с лигандом ROR_γ

Соединение №	Лиганд ROR _γ , анализ связывания:	Лиганд ROR _γ , анализ связывания:	Лиганд ROR _γ , анализ связывания: ИК ₅₀ (нМ)
	% ингибирования при 1 мкМ	% ингибирования при 10 мкМ	
2	84	89	А

036679

6	72	96	B
7	91	100	A
9	90	100	A
11	25	71	-
12	-	-	A
14	0	26	-
15	95	92	A
16	86	93	B
17	92	96	-
19	98	98	B
20	76	95	-
21	94	92	B
22	76	95	A
26	65	99	C
28	77	100	B
29	84	91	B
31	90	88	A
34	74	97	C
35	80	98	B
40	44	88	-
41	47	82	-
42	94	92	A
43	82	-	A
45	66	73	-

46	56	92	C
47	82	98	A
49	93	82	B
50	91	90	A
56	96	94	A
61	90	74	A
62	96	91	A
84	82	100	B
85	62	95	C
86	72	100	A
87	82	99	B
88	86	90	B
89	53	79	C
90	57	84	B
91	36	100	C
92	96	80	A
103	26	0	-
104	94	88	A
105	100	97	A
106	70	1	-
107	91	90	A
108	78	28	C
109	91	36	C
110	100	81	A
111	62	19	C
112	100	73	A
127	14	46	-
128	79	110	A
131	51	42	-
132	99	103	A
133	96	109	A
135	90	104	A

Значения IK_{50} для анализа репортерного гена люциферазы ROR γ для выбранных компонентов приведены в табл. 2, где "А" относится к значению IK_{50} меньше чем 100 нМ, "В" относится к значению IK_{50} в диапазоне от 100 до 500 нМ и С относится к значению IK_{50} свыше 500 нМ.

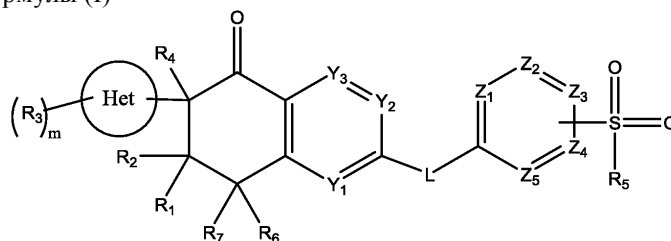
Таблица 2

Данные анализа репортерного гена люциферазы ROR γ

Ген люциферазы ROR γ Анализ по гену-репортеру: ИК ₅₀ (нМ) (в диапазоне)	Соединение №
A	15, 16, 17, 21, 29, 31, 45, 51, 52, 56, 64, 65, 66, 72, 74, 81, 105, 110, 113, 115, 118, 120, 125 и 129.
B	2, 6, 7, 9, 12, 20, 22, 26, 28, 35, 49, 50, 58, 60, 68, 71, 75, 76, 77, 78, 83, 92, 96, 98, 104, 107, 112, 124 и 134.
C	11, 14, 34, 40, 41, 48, 53, 57, 59, 62, 67, 70, 73, 82, 88, 89, 90, 91,
	93, 94, 95, 97, 103, 106, 108, 109, 111, 114, 116, 117, 123 и 126.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где кольцо Het представляет собой 3-15-членный гетероцикл с 1-5 гетероатомами, выбранными из N, S и O;

Y₁, Y₂ и Y₃ представляют собой независимо CR_a или N, где 0-2 Y₁, Y₂ и Y₃ представляют собой N;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ и Z₅ представляют собой независимо CR_a или N, при этом 0-3 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, и Z₅ представляют собой N;

L представляет собой *-NR_b-C(O)-(CR_bR_c)_n- или *-C(O)-NR_b-(CR_bR_c)_n-, при этом группа, помеченная знаком *, связана с кольцом, содержащим Y₁, Y₂ и Y₃;

R₁, R₂, R₆ и R₇ представляют собой независимо водород, гало, (C₁-C₆)алкил или гало(C₁-C₆)алкил;

R₃ в каждом случае представляет собой независимо гидрокси, гало, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)алкокси, гало(C₁-C₆)алкил, гало(C₁-C₆)алкокси или (C₃-C₁₀)циклоалкил или же два R₃ на одном атоме углерода составляют оксогруппу (=O);

R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил;

R₅ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

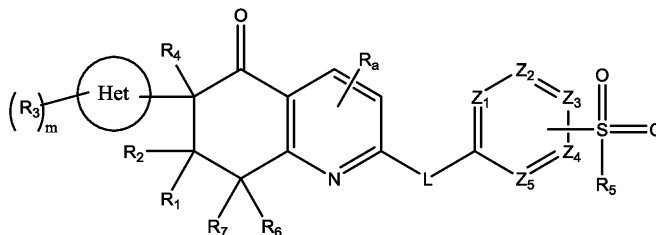
R_a представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил или гало;

R_b и R_c независимо представляют собой водород или (C₁-C₆)алкил;

m имеет значение от 0 до 3;

n равно 1.

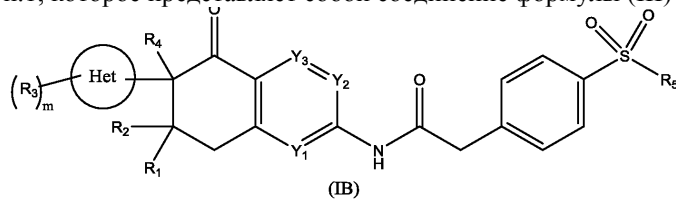
2. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (IA)



(IA)

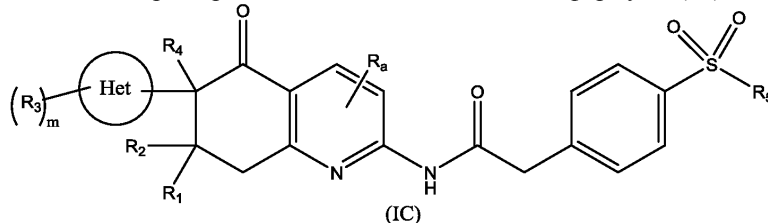
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где кольцо Het, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R_a, L, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ и m имеют значения, указанные в п.1.

3. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (III)



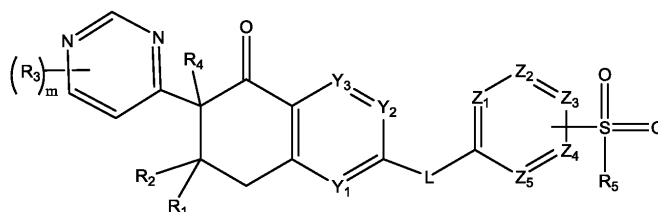
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где кольцо Het, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Y₁, Y₂, Y₃ и m имеют значения, указанные в п.1.

4. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (IC)



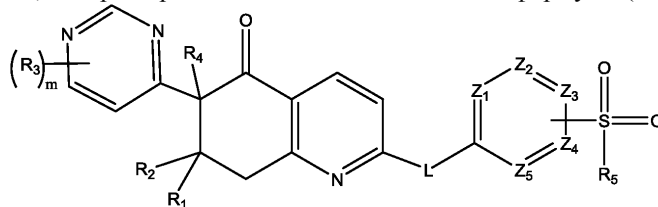
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где кольцо Het, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R_a и m имеют значения, указанные в п.1.

5. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (ID)



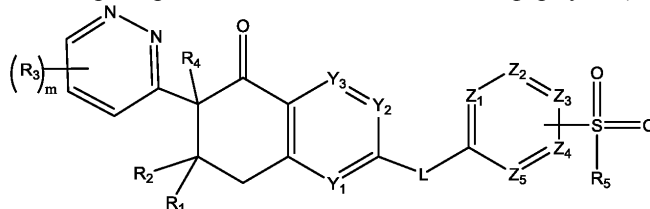
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где L, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Y₁, Y₂, Y₃, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ и m имеют значения, указанные в п.1.

6. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (IE)



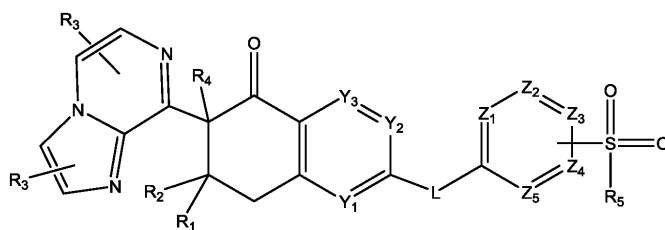
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где L, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ и m имеют значения, указанные в п.1.

7. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (IF)



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где L, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Y₁, Y₂, Y₃, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ и m имеют значения, указанные в п.1.

8. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (IG)

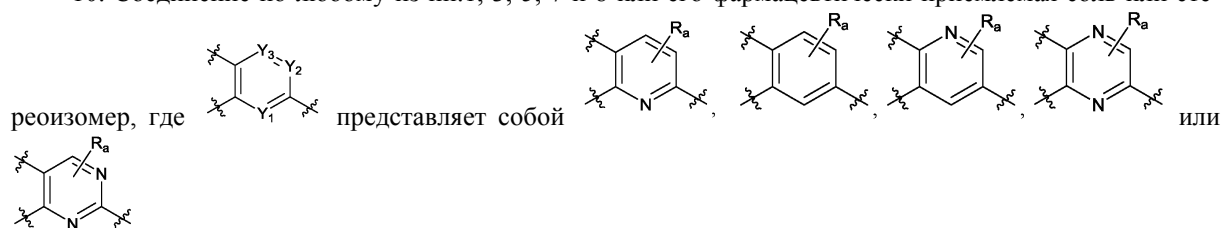


(IG)

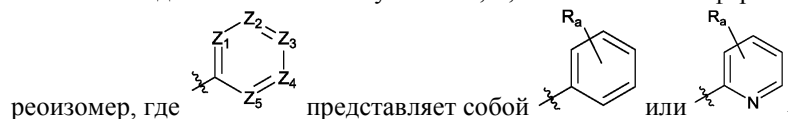
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где L, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Y₁, Y₂, Y₃, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ и Z₅ имеют значения, указанные в п.1.

9. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где кольцо Het представляет собой пиридил, пиридазинил, пиридазинон, пиримидинил, пиразинил, пирозолил, имидазопиразинил, имидазопиридил, пирролопиразинил, тиенил, бензодиоксолил, бензимидазолил, имидазолил, имидазопиридазинил или тетрагидроизохинолинонил.

10. Соединение по любому из пп.1, 3, 5, 7 и 8 или его фармацевтически приемлемая соль или сте-



11. Соединение по любому из пп.1, 2, 5-7 и 8 или его фармацевтически приемлемая соль или сте-



12. Соединение по любому из пп.1, 2, 5-7 и 8 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где L представляет собой *-NHCOCH₂- или *-CONHCH₂-, где группа, помеченная знаком *, связана с кольцом, содержащим Y₁, Y₂ и Y₃.

13. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где каждый R₁, R₂, R₆ и R₇ представляет собой водород; R₄ представляет собой (C₁-C₆)алкил.

14. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R₅ представляет собой метил или этил.

15. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R_a представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил.

16. Соединение по п.1, которое выбрано из группы, состоящей из:

Соединение №	Наименование согласно классификации Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC)
1	N-(4,6-диметил-5-оксо-6-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
2	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
3	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-5-оксо-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
4	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-метоксипиридин-2-ил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
5	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(4-метоксипиридин-2-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
6	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(имидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
7	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид или его стереоизомер;
8	N-(6-метил-5-оксо-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;
9	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид или его стереоизомер;
10	N-(6-(5-хлорпиридин-2-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-

	ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;
11	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(имидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-3,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
12	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метоксипиридазин-3-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
13	N-(6-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;
14	N-(6-этил-6-(имидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
15	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-5-оксо-6-(пирроло[1,2-а]пиразин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
16	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(6-метилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид или его стереоизомер;
17	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
18	N-(4,6-диметил-5-оксо-6-(пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
19	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метоксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
20	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-метоксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
21	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(4-метоксипиримидин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
22	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(4-метоксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
23	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-фторпиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
24	N-(6-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;

25	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
26	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(имидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
27	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-метоксипиразин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
28	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид или его стереоизомер;
29	N-(6-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
30	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-метоксипиримидин-4-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
31	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид или его стереоизомер;
32	N-(4,6-диметил-5-оксо-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;
33	N-(6-(имидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;
34	N-(4,6-диметил-6-(6-метилпиридазин-3-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
35	N-(6-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;
36	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(4-гидроксипиримидин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
37	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-гидроксипиримидин-4-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
38	N-(6-(5-хлор-3-гидроксипиримидин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
39	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-гидроксипиримидин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;

40	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-гидроксипиридин-3-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
41	N-(6-(6-этилпиридазин-3-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
42	N-(6-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
43	N-(4,6-диметил-6-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
44	N-(4,6-диметил-6-(2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
45	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
46	N-(6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
47	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-5-оксо-6-(1H-пиразол-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
48	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(имидазо[1,2-a]пирозин-8-ил)-6,8-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
49	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(3-метилимидазо[1,2-a]пирозин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид или его стереоизомер;
50	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-изопропилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
51	N-(6-(2,6-диметилимидазо[1,2-a]пирозин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
52	N-(4,6-диметил-6-(2-метилимидазо[1,2-a]пирозин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
53	N-(4,6-диметил-5-оксо-6-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
54	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(имидазо[1,2-a]пирозин-8-ил)-7-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;

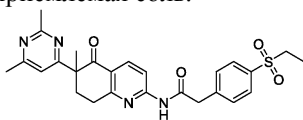
55	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-5-оксо-6-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
56	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-метоксипиримидин-2-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид или его стереоизомер;
57	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-изопропоксипиридазин-3-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
58	2-(4-(этилсульфонил)-2-фторфенил)-N-(6-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
59	N-(6-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;
60	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-изопропилпиразин-2-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
61	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
62	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-изопропилпиридазин-3-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
63	N-(6-(6-этилпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
64	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-метокси-6-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид или его стереоизомер;
65	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид или его стереоизомер;
66	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид или его стереоизомер;
67	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(2-метил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
68	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(5-метилимидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;

69	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
70	N-(4,6-диметил-6-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
71	N-(6-(3-циклопропилимидазо[1,2-a]пиразин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
72	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-5-оксо-6-(2-(трифторметил)-имидазо[1,2-a]пиразин-8-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
73	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-метоксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
74	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-5-оксо-6-(3-(трифторметил)-имидазо[1,2-a]пиразин-8-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид или его стереоизомер;
75	N-(4,6-диметил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
76	N-(6-(5-циклопропил-6-метоксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
77	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
78	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(6-метил-2-(трифторметил)-пиримидин-4-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
79	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(5-(этилсульфонил)пиридин-2-ил)ацетамид или его стереоизомер;
80	2-(5-(этилсульфонил)пиридин-2-ил)-N-(6-(6-метоксипиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
81	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
82	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-7-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
84	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-гидроксипиридин-3-ил)-4,6-диметил-5-

	оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
85	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-гидроксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид или его стереоизомер;
86	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-гидрокси-4-метилпиридин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
87	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-гидроксипиридин-2-ил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
88	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-гидроксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
89	N-(6-(3-гидроксипиридин-2-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;
90	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(5-гидроксипиридин-2-ил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
91	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-гидроксипиридин-2-ил)-7-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
92	N-(6-(5-хлоримидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
93	N-(6-(6-хлорпиридазин-3-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
94	3-(2-(2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамидо)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-6-ил)-6-метоксипиридазин 1-оксид;
95	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метокси-4-метилпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
96	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(6-метокси-5-метилпиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
97	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(3-фторимидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)ацетамид;
98	N-(6-(6-(диметиламино)пиридазин-3-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
99	6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-N-(4-(этилсульфонил)бензил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксамид или его стереоизомеры;

100	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
131	N-(6-(6-этил-2-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
132	N-(6-(2-этил-6-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
133	N-(6-(2,6-диэтилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
135	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-(2-метокси-6-метилпиримидин-4-ил)-4,6-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
136	N-(7-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-7-метил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
137	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
138	N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиноксалин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид;
139	2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(6-метил-6-(2-метил-6-(трифторметокси)-пиримидин-4-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид;
140	6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-N-(4-(этилсульфонил)бензил)-7-изопропил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксамида;
141	6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-N-(4-(этилсульфонил)бензил)-8-изопропил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксамида; и
142	6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-N-(4-(этилсульфонил)бензил)-7-изопропил-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксамида;

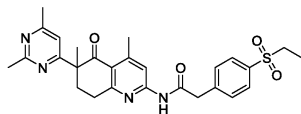
или его фармацевтически приемлемая соль.



17. Соединение формулы
емлемая соль или его стереоизомер.

(соединение 7) или его фармацевтически при-

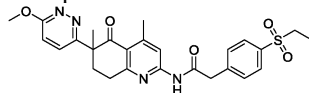
18. Соединение по п.17, представляющее собой N-(6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.



19. Соединение формулы
приемлемая соль или его стереоизомер.

(соединение 28) или его фармацевтически

20. Соединение формулы
приемлемая соль или его стереоизомер.

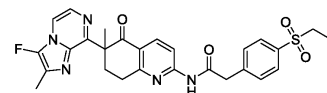


(соединение 31) или его фармацевтически

21. Соединение формулы
емлемая соль или его стереоизомер.

(соединение 99) или его фармацевтически при-

22. Соединение по п.21, представляющее собой 6-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)-N-(4-(этилсульфонил)бензил)-6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксамида или его фармацевтически приемлемую соль.

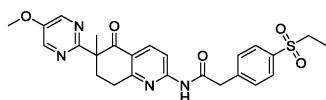


23. Соединение формулы

(соединение 66) или его фармацевтически

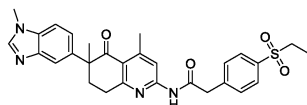
приемлемая соль или его стереоизомер.

24. Соединение формулы приемлемая соль.



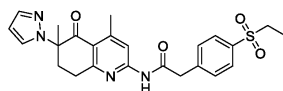
(соединение 56) или его фармацевтически

25. Соединение формулы приемлемая соль.



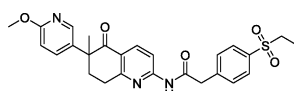
(соединение 43) или его фармацевтически

26. Соединение формулы емлемая соль.



(соединение 47) или его фармацевтически при-

27. Соединение формулы емлемая соль.



(соединение 2) или его фармацевтически при-

28. Фармацевтическая композиция для ингибирования активности ретиноидных орфановых рецепторов гамма ($ROR\gamma$), содержащая соединение по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель или фармацевтически приемлемый наполнитель.

29. Применение соединения по любому из пп.1-27 для изготовления лекарственного средства для лечения иммунного расстройства или воспалительного заболевания, обусловленного $ROR\gamma$.

30. Способ ингибирования функции $ROR\gamma$ у пациента, нуждающегося в этом, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-27.

31. Способ лечения расстройства или заболевания, обусловленного $ROR\gamma$, у нуждающегося в этом пациента, который включает введение пациенту соединения по любому из пп.1-27.

32. Способ по п.31, в котором расстройство или заболевание, обусловленное $ROR\gamma$, является иммунным расстройством или воспалительным заболеванием.

33. Способ по п.32, в котором заболевание или расстройство представляет собой ревматоидный артрит, псориаз, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз, астму или язвенный колит.

34. Способ по п.32, в котором заболевание или расстройство является псориазом.

35. Применение соединения по любому из пп.1-27 для уменьшения количества интерлейкина IL-17 у нуждающегося в этом пациента.

36. Применение соединения по любому из пп.1-27 для изготовления лекарственного препарата для ингибирования активности $ROR\gamma$.

