

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391675 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.26(22) Дата подачи заявки
2021.12.16

(51) Int. Cl. C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(54) N-(2-(4-ЦИАНОТИАЗОЛИДИН-3-ИЛ)-2-ОКСОЭТИЛ)ХИНОЛИН-4-КАРБОКСАМИДЫ

(31) 63/126,593

(32) 2020.12.17

(33) US

(86) PCT/IB2021/061839

(87) WO 2022/130270 2022.06.23

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

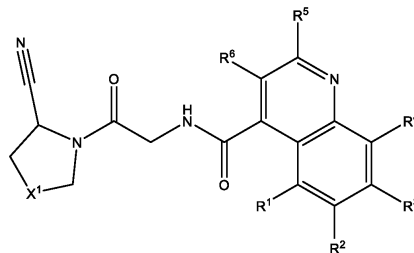
(72) Изобретатель:

Брональт Йонас, Хольм Бьорн,
Йоханссон Мария, Карлссон Олле,
Кнерр Даниэль Лорен, Нордквист
Аннели, Шеппард Роберт Джон,
Суонсон Марианн, Томберг Анна (SE)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)

(57) Соединения, характеризующиеся структурой формулы (I)



и их фармацевтически приемлемые соли, где X^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются такими, как определено в описании; фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и соли; применение таких соединений и солей для лечения или предупреждения состояний, опосредованных белком активации пролилэндопептидазы фибробластов (FAP); наборы, содержащие такие соединения и соли; и способы изготовления таких соединений и солей.

A1

202391675

202391675

A1

***N*-(2-(4-ЦИАНОТИАЗОЛИДИН-3-ИЛ)-2-ОКСОЭТИЛ)-
ХИНОЛИН-4-КАРБОКСАМИДЫ**

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В общем настоящее изобретение относится к *N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-хинолин-4-карбоксамидам и их фармацевтически приемлемым солям. Описание дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли; применению таких соединений и солей для лечения или предупреждения состояний, опосредованных белком активации пролилэндопептидазы фибробластов (FAP); наборам, содержащим такие соединения и соли; и к способам изготовления таких соединений и солей.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

FAP, трансмембранная сериновая протеаза типа II, экспрессируется фибробластоподобными клетками, участвующими в ремоделировании и заживлении тканей. В контексте неалкогольного стеатогепатита (NASH), FAP активируется на клеточной поверхности активированных звездчатых клеток печени, участвующих в образовании фиброза (*Hepatology* 1999, 29, 1768), что является основным аспектом NASH, который позволяет прогнозировать исход заболевания (*Gastroenterology* 2020, 158, 1611). FAP также может присутствовать в виде выделяемой протеазы плазмы. Повышенные уровни циркулирующего FAP связаны с тяжестью заболевания NASH (*Diabetes Res Clin Pract* 2015, 108, 466).

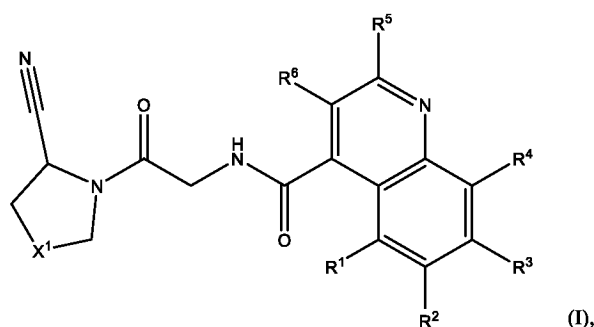
FAP характеризуется консенсусным мотивом расщепления после Gly-Pro и проявляет как эндопептидазную, так и экзопептидазную активность. Известные ферментативные действия включают расщепление коллагенов (*Hepatology* 1999, 29, 1768), α 2-антиплазмина (α 2AP) (*Blood* 2004 103, 3783) и фактора роста фибробластов 21 (FGF21) (*Biochem J* 2016, 473, 605). Активность FAP на клеточной поверхности активированных фибробластов (включая расщепление коллагенов) создает профиброзную среду. FAP-расщепление α 2AP обеспечивает более эффективное перекрестное сшивание α 2AP с фибрином и приводит к уменьшению клиренса фибрина. FAP-расщепление FGF21 инактивирует метаболические эффекты FGF21 (*Biochem J* 2016, 473, 605). Все такие действия связаны с ухудшением течения заболевания NASH, и подавление FAP обладает потенциалом для лечения NASH и других условий посредством воздействия на различные механизмы.

Подавление активности FAP представляет собой в настоящее время неэксплуатируемый терапевтический подход для лечения NASH и других заболеваний, связанных с такой активностью. В настоящее время нет одобренных фармакологических средств, которые подавляют активность FAP в общем или которые специфически

ингибируют активность FAP. Соответственно, существует потребность в ингибиторах FAP, в частности в ингибиторах FAP, обладающих фармакологически подходящей селективностью и биодоступностью и, следовательно, подходящих для введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Настоящее изобретение решает данную большую неудовлетворенную потребность, обеспечивая такими соединениями вместе с соответствующими фармацевтическими композициями и способами лечения или предупреждения NASH и связанных состояний.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

В одном аспекте в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (I),



и их фармацевтически приемлемые соли, где

X^1 выбран из группы, состоящей из $-S-$, $-S(O)-$ и $-S(O)_2-$;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксид, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -алкокси;

R^2 выбран из группы, состоящей из:

(a) гетероцикла, содержащего всего от 4 до 10 атомов в кольце, где гетероциклическое кольцо: (i) представляет собой насыщенное, частично насыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или конденсированное бициклическое кольцо, (ii) содержит один, два или три атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и (iii) необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, оксо, циано, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкила, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкилкарбонила, C_{3-6} -циклоалкилкарбонила, C_{1-3} -алкилкарбониламино- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкила, фенила, толила, C_{1-3} -алкоксифенила, фенил- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкоксифенил- C_{1-3} -алкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где: (a) C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси,

C_{1-3} -залкокси- C_{1-3} -залкил, C_{1-3} -залкокси- C_{2-3} -залкокси, C_{1-3} -залкокси- C_{2-3} -залкокси- C_{1-3} -залкил, C_{1-3} -залкилкарбонил, C_{3-6} -циклоалкилкарбонил, C_{1-3} -залкилкарбониламино- C_{1-3} -залкил, C_{1-3} -залкилсульфонил- C_{1-3} -залкил, фенил, толил, C_{1-3} -залкоксифенил, фенил- C_{1-3} -залкил, C_{1-3} -залкоксифенил- C_{1-3} -залкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена, и (b) C_{1-6} -алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими гидроксидными группами;

(b) гетероциклила, содержащего всего от 5 до 10 атомов в кольце, где гетероциклильное кольцо: (i) представляет собой насыщенное, частично насыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или конденсированное бициклическое кольцо, (ii) содержит: (a) один атом азота в кольце и один атом кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или (b) один атом азота в кольце и один атом серы в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и (iii) необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-3} -залкокси- C_{1-3} -залкила, C_{1-3} -залкилкарбонил- C_{1-3} -залкила и C_{1-3} -залкилсульфонил- C_{1-3} -залкила, и где C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -алкокси, C_{1-3} -залкокси- C_{1-3} -залкил, C_{1-3} -залкилкарбонил- C_{1-3} -залкил и C_{1-3} -залкилсульфонил- C_{1-3} -залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена; и

(c) спирогетероциклила, содержащего всего от 6 до 11 атомов в кольце, где спирогетероциклил: (i) содержит два насыщенных кольца, (ii) содержит: (a) один или два атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, (b) один или два атома азота в кольце и один или два атома кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или (c) один атом азота в кольце и один атом серы в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и (iii) необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкокси и C_{1-6} -алкилкарбонила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-3} -залкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-3} -залкила;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-3} -залкила; и

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-3} -залкила.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формул (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV),

(IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) или (XI), как дополнительно определено в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения, характеризующегося структурой формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV), (IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) или (XI), или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективные количества соединения, характеризующегося структурой формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV), (IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) или (XI), или его фармацевтически приемлемой соли; второе фармакологическое средство и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены способы для лечения или предупреждения FAP-опосредованного состояния путем введения терапевтически эффективного количества соединения, характеризующегося структурой формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV), (IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) или (XI), или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом. В дополнительном аспекте FAP-опосредованное состояние выбрано из группы, состоящей из заболевания печени, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых состояний, ожирения, состояний, связанных с ожирением, фиброза, келоидного нарушения, воспаления и рака. В еще одном дополнительном аспекте FAP-опосредованное состояние представляет собой заболевание печени, в частности неалкогольный стеатогепатит (NASH).

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV), (IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) или (XI), или их фармацевтически приемлемые соли для применения в качестве лекарственных препаратов, предназначенных для лечения или предупреждения FAP-опосредованного состояния.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлено применение соединений, характеризующихся структурой формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV), (IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) или (XI), или их фармацевтически приемлемых солей для изготовления лекарственных препаратов, предназначенных для лечения или предупреждения FAP-опосредованного состояния.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены наборы, содержащие соединение, характеризующееся структурой формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV), (IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) или (XI), или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены способы получения соединений, характеризующихся структурой формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV), (IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) или (XI), или их фармацевтически приемлемых солей.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Многие варианты осуществления подробно раскрыты в описании и они будут понятны читателю, являющемуся специалистом в данной области техники. Описание не следует интерпретировать как ограниченное любым(и) конкретным(и) вариантом(-ами) осуществления, раскрытыми в данном документе.

I. Определения

В отношении вариантов осуществления, раскрытых в данном описании, следующие термины имеют значения, изложенные ниже.

Ссылка на формы единственного числа означает “один или несколько.” По всему тексту множественное и единственное число следует рассматривать как взаимозаменяемые, за исключением указания числа.

Если из контекста явно не следует иного, слова “содержать” или “содержит” или “содержащий” применяют на основании и четком понимании того, что их следует интерпретировать включительно, а не исключительно, и что заявитель предполагает, что каждое из этих слов интерпретируется таким образом при толковании данного патента, в том числе приведенной ниже формулы изобретения.

Термин “галоген” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает радикал, представляющий собой фтор (который может быть изображен как -F), радикал, представляющий собой хлор (который может быть изображен как -Cl), радикал, представляющий собой бром (который может быть изображен как -Br) или радикал, представляющий собой йод (который может быть изображен как -I).

Термин “гидрокси” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает -OH.

Термин “циано” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает -CN.

Термин “оксо” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает оксорадикал и может быть изображен как =O.

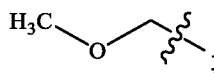
Термин “алкил” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает заместитель, который представляет собой насыщенный нециклический углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью (т. е. заместитель, содержащий только углерод и водород). Алкил типично содержит от 1 до приблизительно 20 атомов углерода, более типично от 1 до приблизительно 12 атомов углерода, еще более типично от 1 до приблизительно 8 атомов углерода и еще даже более типично от 1 до приблизительно 6 атомов углерода. Примеры таких заместителей включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил, *изо*-амил, 2,2,-диметилпропил, гексил, гептил и октил.

Термин “циклоалкил” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает насыщенный карбоциклический заместитель, содержащий от 3 до приблизительно 14 атомов углерода в кольце, более типично от 3 до приблизительно 12 атомов углерода в кольце и еще более типично от 3 до приблизительно 8 атомов углерода в кольце. Циклоалкил включает одно углеродное кольцо, которое, как правило, содержит от 3 до 6 атомов углерода в кольце. Примеры циклоалкилов с одним кольцом включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

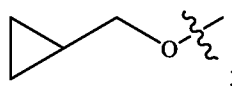
Термин “циклоалкилалкил” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает алкил, замещенный циклоалкилом. Примеры таких заместителей включают циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил и циклогексилметил.

Термин “алкокси” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает алкилэфирный заместитель, т. е. алкил-О-. Примеры алкокси включают метокси (CH₃-О-), этокси, *n*-пропокси, *изо*-пропокси, *n*-бутокси, *изо*-бутокси, *втор*-бутокси и *трет*-бутокси. Таким образом, например:

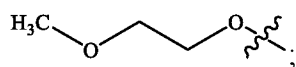
(i) термин “алкоксиалкил” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает алкил, замещенный алкокси, такой как “метоксиметил”, который может быть изображен как:



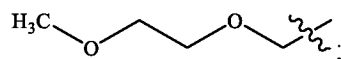
(ii) термин “циклоалкилалкокси” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает алкокси, замещенный циклоалкилом, такой как “циклопропилметокси”, который может быть изображен как:



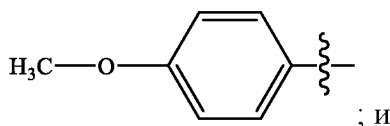
(iii) термин “алкоксиалкокси” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает алкокси, замещенный другим алкокси, такой как “метоксиэтокси”, который может быть изображен как:



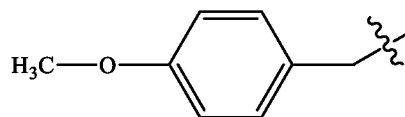
(iv) термин “алкоксиалкоксиалкил” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает алкил, замещенный алкоксиалкокси, такой как “метоксиэтоксиметил”, который может быть изображен как:



(v) термин “алкоксифенил” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает фенил, замещенный алкокси, такой как “4-метоксифенил”, который может быть изображен как:



(vi) термин “алкоксифенилалкил” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает алкил, замещенный алкоксифенилом, такой как “4-метоксифенилметил”, который может быть изображен как:

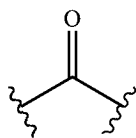


В некоторых случаях число атомов углерода в заместителе (например, алкил, циклоалкил и т. д.) указано с помощью префикса “С_{x-y}”, где x представляет собой минимальное число атомов углерода в заместителе, и y представляет собой максимальное число атомов углерода в заместителе. Таким образом, например, “С₁₋₆алкил” относится к алкильному заместителю, содержащему от 1 до 6 атомов углерода. Иллюстрируя дополнительно, С₃₋₆циклоалкил относится к циклоалкильному заместителю, содержащему от 3 до 6 атомов углерода в кольце.

Префикс “галоген” указывает на то, что заместитель, к которому присоединен префикс, замещен одним или несколькими независимо выбранными радикалами, представляющими собой атом галогена. Например, галогеналкил означает алкильный заместитель, где по меньшей мере один водородный радикал заменен радикалом, представляющим собой атом галогена. Если больше, чем один атом водорода заменен атомами галогена, атомы галогена могут быть идентичными или разными. Примеры галогеналкилов включают фторметил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил, 1,1,1-трифторэтил, пентафторэтил, дифторпропил, гептафторпропил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил,

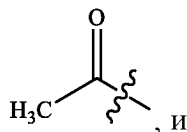
дифторхлорметил, дихлорфторметил и дихлорпропил. Аналогично, “галогеналкокси” означает алкокси-заместитель, где по меньшей мере один водородный радикал заменен радикалом, представляющим собой атом галогена. Если больше, чем один атом водорода заменен атомами галогена, атомы галогена могут быть идентичными или разными. Примеры галогеналкокси-заместителей включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси (также известный как “перфторметилокси”), 1,1,1,-трифторэтокси и хлорметокси.

Термин “карбонил” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает -C(O)-, который также может быть изображен как:



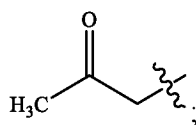
Таким образом, например:

(i) термин “алкилкарбонил” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает алкил-C(O)-, такой как “метилкарбонил” (т. е. ацетил), который может быть изображен как:

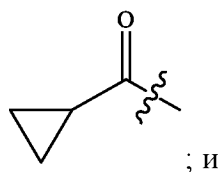


другие алкилкарбонильные заместители, такие как этилкарбонил, пропилкарбонил, бутилкарбонил, пентилкарбонил и гексилкарбонил;

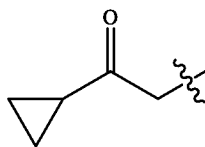
(ii) термин “алкилкарбонилалкил” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает алкил, замещенный алкилкарбонилем, такой как “метилкарбонилметил”, который может быть изображен как:



(iii) термин “циклоалкилкарбонил” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает циклоалкил-C(O)-, такой как “циклопропилкарбонил”, который может быть изображен как:

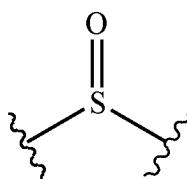


(iv) термин “циклоалкилкарбонилалкил” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает алкил, замещенный циклоалкилкарбониллом, такой как “циклопропилкарбонилметил”, который может быть изображен как:

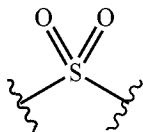


Термин “тио” или “тия” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает двухвалентный атом серы, который также может быть изображен как -S-.

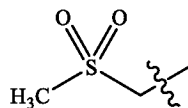
Термин “сульфинил” или “сульфоксидо” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает -S(O)-, который также может быть изображен как:



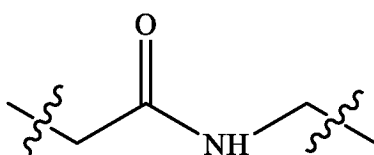
Термин “сульфонил” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает -S(O)₂-, который также может быть изображен как:



Таким образом, например, “алкилсульфонил” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает алкил-S(O)₂-. Примеры алкилсульфонильных заместителей включают метилсульфонил, этилсульфонил и пропилсульфонил. Аналогично, термин “алкилсульфонилалкил” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает алкил, замещенный алкилсульфониллом, такой как “метилсульфонилметил”, который может быть изображен как:



Термин “алкилкарбониламиноалкил” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает алкил-C(O)-N(H)-алкил-, такой как “метилкарбониламинометил”, который также может быть изображен как:



Термин “гетероцикл” (отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами)) означает насыщенную, частично насыщенную или полностью ненасыщенную (т. е. гетероарил”) кольцевую структуру, содержащую всего от 3 до 14 атомов в кольце. По меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой гетероатом (т. е. кислород, азот или серу), при этом остальные атомы в кольце независимо выбраны из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота и серы.

Гетероцикл включает моноциклические насыщенные, частично ненасыщенные и полностью ненасыщенные кольцевые структуры, содержащие, например, от 3 до 7 членов, например от 3 до 6 членов, от 5 до 7 членов, например от 5 до 6 членов, где по меньшей мере один член и не более 4 членов, в частности 1, 2 или 3 члена кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода, в устойчивых комбинациях, известных специалистам в данной области техники. Примеры моноциклических гетероциклов включают фуранил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, тиофенил, дигидротиофенил, тетрагидротиофенил, пирролил, изопирролил, пирролинил, пирролидинил, имидазолил, изоимидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, пиразолил, пиразолинил, пиразолидинил, триазолил, тетразолил, дитиолил, оксатиолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиазолинил, изотиазолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тиодиазолил, оксатиазолил, диоксазолил, оксатиазолил, оксатиолил, оксатиоланил, пиранил, дигидропиранил, пиридинил, пиперидинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиперазинил, триазинил, оксазинил, изоксазинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, оксатиазинил, морфолинил, азепинил, оксепинил, тиепинил и диазепинил.

Гетероцикл дополнительно включает бициклические кольцевые структуры, конденсированные друг с другом (т. е. конденсированные бициклические) или два кольца с только одним общим атомом (т. е. спиро), где по меньшей мере одно такое кольцо содержит гетероатом в качестве атома кольца (т. е. азот, кислород или сера). Примеры гетероциклов, содержащих две кольцевые структуры, конденсированные друг с другом, включают индолизинил, пириндинил, пиранопирролил, 4*H*-хинолизинил, пуридил, нафтиридинил, пиридопиридинил, птеридинил, индолил, изоиндолил, индолнинил, изоиндазолил, бензазинил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил, бензодиазинил, бензоруранил, бензотиоруранил, бензоксазолил, индоксазинил, антранилил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, бензоксадиазолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиенил, изобензотиенил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензимидазолил, бензотриазолил, бензоксазинил, бензизоксазинил и тетрагидроизохинолинил.

Заместитель является “замещаемым”, если он содержит по меньшей мере один атом углерода или азота, который связан с одним или несколькими атомами водорода. Таким образом, например, водород, галоген и циано не находятся в пределах данного определения.

Если заместитель описан как “замещенный”, вместо водородного радикала на месте атома углерода или азота заместителя находится радикал, отличный от водородного. Таким образом, например, замещенный алкильный заместитель представляет собой алкильный заместитель, где по меньшей мере один радикал, отличный от водородного, находится на месте водородного радикала в алкильном заместителе. В качестве примера, монофторалкил представляет собой алкил, замещенный радикалом, представляющим собой фтор, и дифторалкил представляет собой алкил, замещенный двумя радикалами, представляющими собой фтор. Следует признать, что если присутствует более одного замещения в заместителе, каждый радикал, отличный от водородного, может быть идентичным или разным (если не указано иное).

Если заместитель описан как “необязательно замещенный”, заместитель может быть либо (1) незамещенным, либо (2) замещенным. Если углерод заместителя описан как необязательно замещенный одним или несколькими заместителями из списка, один или несколько атомов водорода при атоме углероде (в той мере, в какой они имеются) могут быть по отдельности и/или вместе заменены независимо выбранным необязательным заместителем. Если азот заместителя описан как необязательно замещенный одним или несколькими заместителями из списка, каждый из одного или нескольких атомов водорода при атоме азота (в той мере, в какой они имеются) может быть заменен независимо выбранным необязательным заместителем.

Если заместители описаны как “независимо выбранные” из группы, каждый заместитель выбран независимо от другого. Следовательно, каждый заместитель может быть идентичным или отличным от другого заместителя(-ей).

Термин “фармацевтически приемлемый” применяют в качестве прилагательного в данном описании для обозначения того, что модифицированное существительное является подходящим для применения в качестве фармацевтического продукта или как части фармацевтического продукта. Например, “фармацевтически приемлемые соли” представляют собой соли, которые являются подходящими для применения у млекопитающих, в частности людей, и включают соли с неорганическим основанием, органическим основанием, неорганической кислотой, органической кислотой или основной или кислой аминокислотой, которые являются подходящими для применения у млекопитающих, в частности людей.

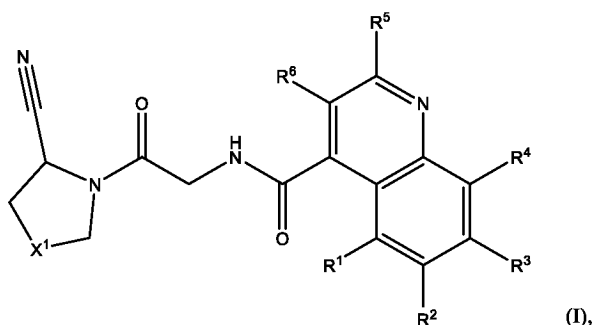
“Терапевтически эффективное количество” фармакологического средства представляет собой количество, достаточное для достижения полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты, и, по существу, будет зависеть от ситуации, в которой его вводят. Когда фармакологическое средство вводят для лечения заболевания печени, например, терапевтически эффективным количеством средства является количество средства, которое является достаточным, либо отдельно, либо в комбинации с дополнительными видами терапии с достижением эффекта в отношении заболевания печени у субъекта по сравнению с ответом, полученным без введения средства.

Термин “предупреждение” легко поймет врач средней квалификации и в отношении лечения конкретного состояния может предусматривать, как предполагается, его обычное значение и включает первичную профилактику для предотвращения развития состояния и вторичную профилактику, когда состояние уже развилось и пациент временно или постоянно защищен в отношении обострения или ухудшения заболевания или развития новых симптомов, связанных с состоянием.

Термин “лечение” легко поймет врач средней квалификации и в отношении лечения конкретного состояния может предусматривать (1) уменьшение степени или причины состояния, подлежащего лечению, и/или (2) облегчение или устранение одного или нескольких симптомов, связанных с этим состоянием. Лечение заболевания печени, например, может включать стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения), задержку или замедление распространения или прогрессирования заболевания печени; увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения; и/или иное устранение или облегчение рака или тяжести заболевания печени, полностью или частично.

II. Соединения

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (I),



и их фармацевтически приемлемые соли, где

X¹ выбран из группы, состоящей из -S-, -S(O)- и -S(O)₂-;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, C_1 -алкила и C_1 -алкокси;

R^2 выбран из группы, состоящей из:

(a) гетероциклила, содержащего всего от 4 до 10 атомов в кольце, где гетероциклическое кольцо: (i) представляет собой насыщенное, частично насыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или конденсированное бициклическое кольцо, (ii) содержит один, два или три атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и (iii) необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, оксо-, циано-, C_1 -алкила, C_3 -циклоалкила, C_3 -циклоалкил- C_1 -алкила, C_1 -алкокси, C_3 -циклоалкокси, C_1 -алкокси- C_1 -алкила, C_1 -алкокси- C_2 -алкокси, C_1 -алкокси- C_2 -алкокси- C_1 -алкила, C_1 -алкилкарбонил, C_3 -циклоалкилкарбонил, C_1 -алкилкарбониламино- C_1 -алкила, C_1 -алкилсульфонил- C_1 -алкила, фенила, толила, C_1 -алкоксифенила, фенил- C_1 -алкила, C_1 -алкоксифенил- C_1 -алкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где: (a) C_1 -алкил, C_3 -циклоалкил, C_3 -циклоалкил- C_1 -алкил, C_1 -алкокси, C_3 -циклоалкокси, C_1 -алкокси- C_1 -алкил, C_1 -алкокси- C_2 -алкокси, C_1 -алкокси- C_2 -алкокси- C_1 -алкил, C_1 -алкилкарбонил, C_3 -циклоалкилкарбонил, C_1 -алкилкарбониламино- C_1 -алкил, C_1 -алкилсульфонил- C_1 -алкил, фенил, толил, C_1 -алкоксифенил, фенил- C_1 -алкил, C_1 -алкоксифенил- C_1 -алкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена, и (b) C_1 -алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими гидроксигруппами;

(b) гетероциклила, содержащего всего от 5 до 10 атомов в кольце, где гетероциклическое кольцо: (i) представляет собой насыщенное, частично насыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или конденсированное бициклическое кольцо, (ii) содержит: (a) один атом азота в кольце и один атом кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или (b) один атом азота в кольце и один атом серы в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и (iii) необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано-, оксо-, C_1 -алкила, C_3 -циклоалкила, C_1 -алкокси, C_1 -алкокси- C_1 -алкила, C_1 -алкилкарбонил- C_1 -алкила и C_1 -алкилсульфонил- C_1 -алкила, и где C_1 -алкил, C_3 -циклоалкил, C_1 -алкокси, C_1 -алкокси- C_1 -алкил, C_1 -алкилкарбонил- C_1 -алкил и C_1 -алкилсульфонил- C_1 -алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена; и

(с) спирогетероциклила, содержащего всего от 6 до 11 атомов в кольце, где спирогетероциклил: (i) содержит два насыщенных кольца, (ii) содержит: (а) один или два атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, (b) один или два атома азота в кольце и один или два атома кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или (с) один атом азота в кольце и один атом серы в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и (iii) необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, С₁₋₆алкила, С₁₋₆галогеналкила, С₁₋₆алкокси, С₁₋₆галогеналкокси и С₁₋₆алкилкарбонила;

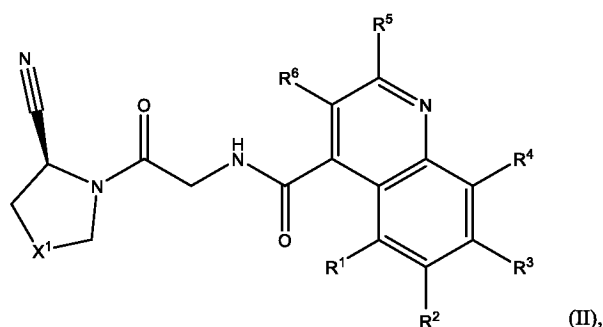
R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и С₁₋₃алкила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и С₁₋₃алкила;

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и С₁₋₃алкила; и

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и С₁₋₃алкила.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (II),



и их фармацевтически приемлемые соли, где X¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ являются такими, как определено выше для соединений формулы (I). В одном аспекте X¹ представляет собой -S-. В другом аспекте X¹ представляет собой -S(O)-. В другом аспекте X¹ представляет собой -S(O)₂-.

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и С₁₋₃алкила. В одном аспекте R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила. В другом аспекте R¹ представляет собой водород. В другом аспекте R¹ представляет собой хлор. В другом аспекте R¹ представляет собой фтор. В другом аспекте R¹ представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и С₁₋₃алкила. В одном аспекте R³ выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила. В другом аспекте R³ представляет собой водород. В другом

аспекте R^3 представляет собой хлор. В другом аспекте R^3 представляет собой фтор. В другом аспекте R^3 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_1 -алкила. В одном аспекте R^4 представляет собой водород. В другом аспекте R^4 представляет собой хлор. В другом аспекте R^4 представляет собой фтор. В другом аспекте R^4 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_1 -алкила. В одном аспекте R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила. В другом аспекте R^5 представляет собой водород. В другом аспекте R^5 представляет собой фтор. В другом аспекте R^5 представляет собой хлор. В другом аспекте R^5 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_1 -алкила. В одном аспекте R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила. В другом аспекте R^6 представляет собой водород. В другом аспекте R^6 представляет собой хлор. В другом аспекте R^6 представляет собой фтор. В другом аспекте R^6 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из галогена и C_1 -алкила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В одном аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В другом аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из хлора и фтора, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В другом аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой хлор, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В другом аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой фтор, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В другом аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой метил, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

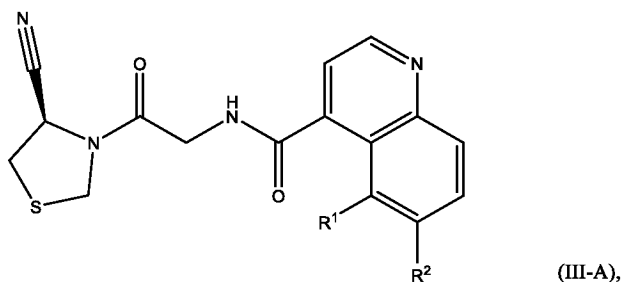
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена и C_1 -алкила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В одном аспекте два из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой фтор.

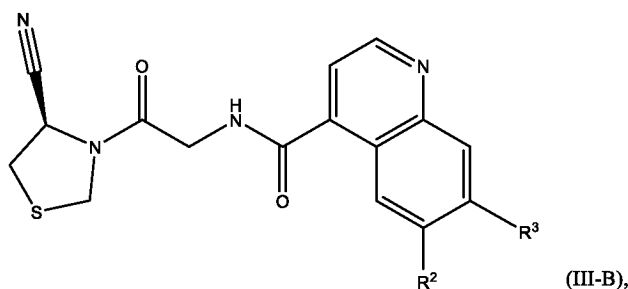
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (III-A),



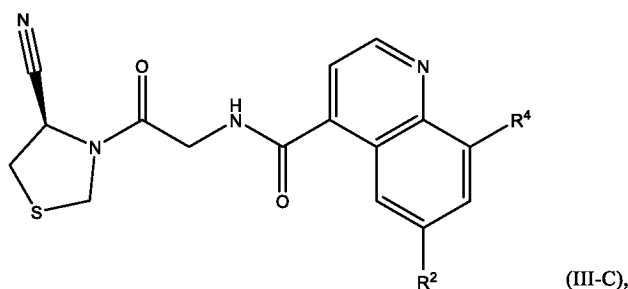
и их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 и R^2 являются такими, как определено в различных вариантах осуществления выше.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (III-B),



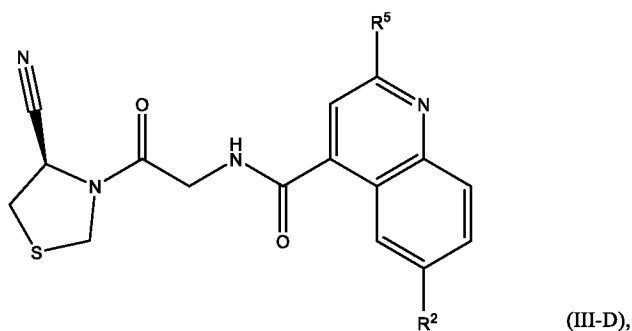
и их фармацевтически приемлемые соли, где R^2 и R^3 являются такими, как определено в различных вариантах осуществления выше.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (III-C),



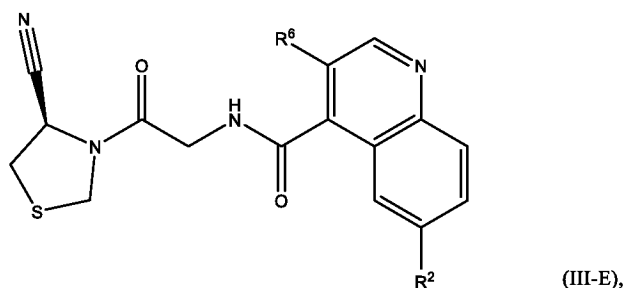
и их фармацевтически приемлемые соли, где R^2 и R^4 являются такими, как определено в различных вариантах осуществления выше.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (III-D),



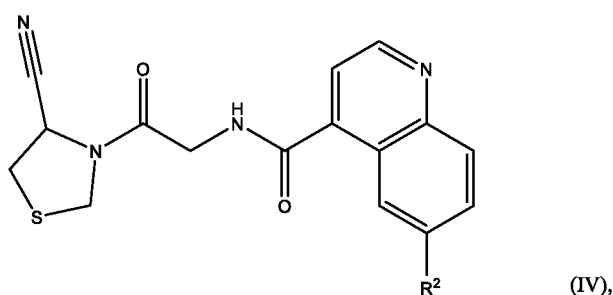
и их фармацевтически приемлемые соли, где R^2 и R^5 являются такими, как определено в различных вариантах осуществления выше.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (III-E),



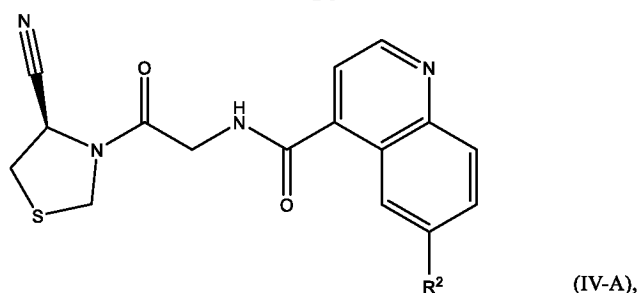
и их фармацевтически приемлемые соли, где R^2 и R^6 являются такими, как определено в различных вариантах осуществления выше.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (IV),



и их фармацевтически приемлемые соли, где R^2 является таким, как определено выше для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (IV-A),



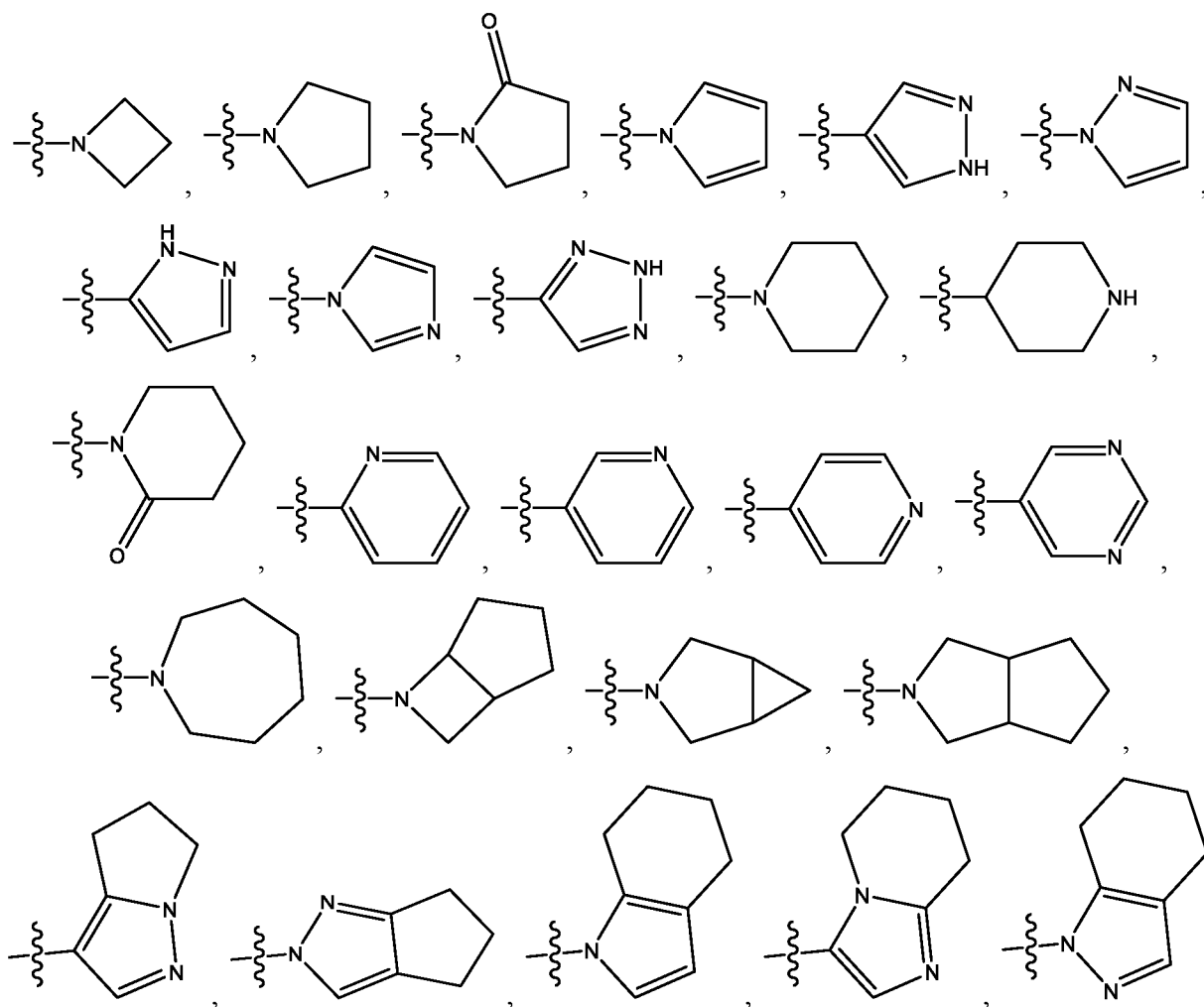
или их фармацевтически приемлемые соли, где R^2 является таким, как определено выше для соединений формулы (I).

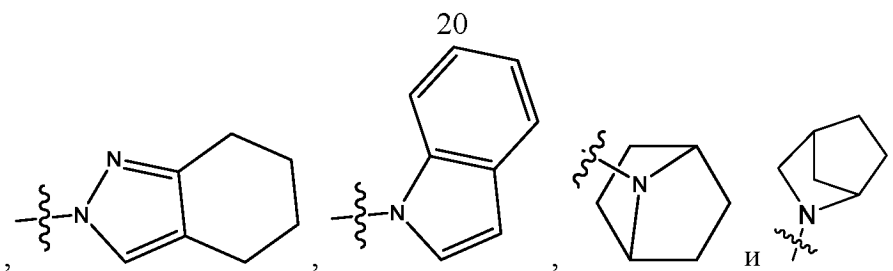
A. R^2 представляет собой моноциклический или конденсированный бициклический гетероцикл (атомы азота и углерода в кольце)

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV) или (IV-A), и их фармацевтически приемлемые соли, где R^2 представляет собой гетероцикл, содержащий всего от 4 до 10 атомов в кольце, где гетероциклическое кольцо: (i) представляет собой насыщенное, частично насыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или конденсированное бициклическое кольцо, (ii) содержит один, два или три атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и (iii) необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, оксо, циано, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкила, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкилкарбонила, C_{3-6} -циклоалкилкарбонила, C_{1-3} -алкилкарбониламино- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкила, фенила, толила, C_{1-3} -алкоксифенила, фенил- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкоксифенил- C_{1-3} -алкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где: (a) C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкилкарбонил, C_{3-6} -циклоалкилкарбонил, C_{1-3} -алкилкарбониламино- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкил, фенил, толил, C_{1-3} -алкоксифенил, фенил- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкоксифенил- C_{1-3} -алкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена, и (b) C_{1-6} -алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими гидрокси. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой насыщенное моноциклическое кольцо. В

другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой частично насыщенное моноциклическое кольцо. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой полностью ненасыщенное моноциклическое кольцо. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой насыщенное конденсированное бициклическое кольцо. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой частично насыщенное конденсированное бициклическое кольцо. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой полностью ненасыщенное конденсированное бициклическое кольцо. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 содержит один атом азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 содержит два атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 содержит три атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод.

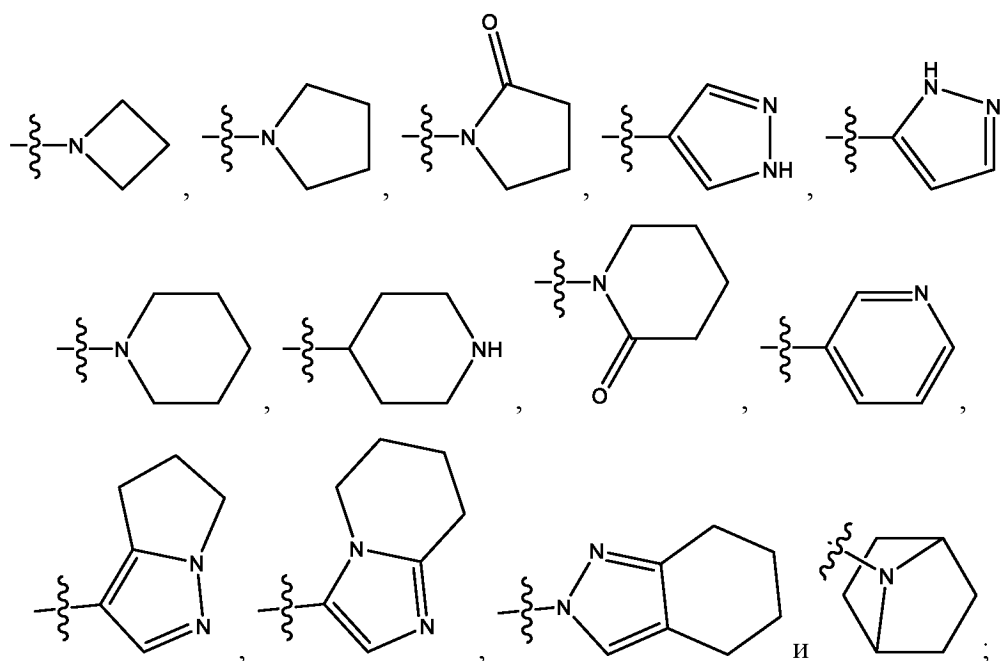
В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 выбрано из группы, состоящей из





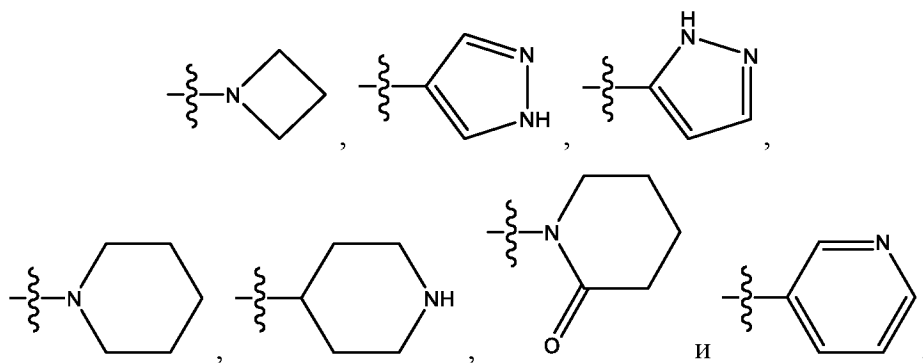
где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной, оксо, циано, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкила, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкилкарбонила, C_{3-6} -циклоалкилкарбонила, C_{1-3} -алкилкарбониламино- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкила, фенила, толила, C_{1-3} -алкоксифенила, фенил- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкоксифенил- C_{1-3} -алкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где: (а) C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкилкарбонил, C_{3-6} -циклоалкилкарбонил, C_{1-3} -алкилкарбониламино- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкил, фенил, толил, C_{1-3} -алкоксифенил, фенил- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкоксифенил- C_{1-3} -алкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена, и (b) C_{1-6} -алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими гидроксильными группами.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 выбрано из группы, состоящей из



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, оксо, циано, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₃₋₆-циклоалкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкокси-C₂₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₂₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкилкарбонила, C₃₋₆-циклоалкилкарбонила, C₁₋₃-алкилкарбониламино-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкила, фенила, толила, C₁₋₃-алкоксифенила, фенил-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкоксифенил-C₁₋₃-алкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где: (а) C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-алкил, C₁₋₆-алкокси, C₃₋₆-циклоалкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси-C₂₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₂₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкилкарбонил, C₃₋₆-циклоалкилкарбонил, C₁₋₃-алкилкарбониламино-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкил, фенил, толил, C₁₋₃-алкоксифенил, фенил-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкоксифенил-C₁₋₃-алкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена, и (б) C₁₋₆-алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² выбрано из группы, состоящей из



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, оксо, циано, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₃₋₆-циклоалкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкокси-C₂₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₂₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкилкарбонила, C₃₋₆-циклоалкилкарбонила, C₁₋₃-алкилкарбониламино-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкила, фенила, толила, C₁₋₃-алкоксифенила, фенил-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкоксифенил-C₁₋₃-алкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где: (а) C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-алкил, C₁₋₆-алкокси, C₃₋₆-циклоалкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси-C₂₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₂₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋

залкилкарбонил, С₃₋₆циклоалкилкарбонил, С₁₋₃залкилкарбониламино-С₁₋₃залкил, С₁₋₃залкилсульфонил-С₁₋₃залкил, фенил, толил, С₁₋₃залкоксифенил, фенил-С₁₋₃залкил, С₁₋₃залкоксифенил-С₁₋₃залкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена, и (b) С₁₋₆алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими гидроксидными группами.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксидной группы, оксо-, циано-, С₁₋₃залкила, С₃₋₆циклоалкила, С₁₋₃залкокси-, С₁₋₃залкилкарбонила, С₃₋₆циклоалкилкарбонила, С₁₋₃залкокси-С₁₋₃залкила, С₁₋₃залкокси-С₂₋₃залкокси-, С₁₋₃залкокси-С₂₋₃залкокси-С₁₋₃залкила, С₁₋₃залкилкарбониламино-С₁₋₃залкила, С₁₋₃залкилсульфонил-С₁₋₃залкила, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, где С₁₋₃залкил, С₃₋₆циклоалкил, С₁₋₃залкокси-, С₁₋₃залкилкарбонил, С₃₋₆циклоалкилкарбонил, С₁₋₃залкокси-С₁₋₃залкил, С₁₋₃залкокси-С₂₋₃залкокси-, С₁₋₃залкокси-С₂₋₃залкокси-С₁₋₃залкил, С₁₋₃залкилсульфонил-С₁₋₃залкил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксидной группы, оксо-, С₁₋₃залкила, циклопропила, С₁₋₃залкокси- и С₁₋₃залкокси-С₁₋₃залкила, где С₁₋₃залкил, циклопропил, С₁₋₃залкокси- и С₁₋₃залкокси-С₁₋₃залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила и морфолинила, где азетидинил, пирролидинил, пиперидинил и морфолинил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, где тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими атомами хлора. В другом

аспекте гетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими атомами фтора.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одной или несколькими гидроксильными группами.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одной или несколькими оксогруппами.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одной или несколькими цианогруппами.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} -алкилами, где C_{1-3} -алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и гидроксильных групп.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими C_{3-6} -циклоалкилами, где C_{3-6} -циклоалкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкилами, где C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} -алкокси, где C_{1-3} -алкокси может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими C_{3-6} -циклоалкокси, где C_{3-6} -циклоалкокси может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкилами, где C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси, где C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси- C_{1-3} -алкилами, где C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} -алкилкарбонилами, где C_{1-3} -алкилкарбонил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими C_{3-6} -циклоалкилкарбонилами, где C_{3-6} -циклоалкилкарбонил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} -алкилкарбониламино- C_{1-3} -алкилами, где C_{1-3} -алкилкарбониламино- C_{1-3} -алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкилами, где C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фенила, толила, C_{1-3} -алкоксифенила, фенил- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкоксифенил- C_{1-3} -алкила, где фенил, толил, фенил- C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкоксифенил- C_{1-3} -алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила и морфолинила, где азетидинил, пирролидинил, пиперидинил и морфолинил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

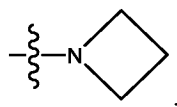
В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, где тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксильной, оксо-, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, трифторпропила, метокси-, этокси-, изопропокси-, дифторметокси-,

трифторметокси, метоксиметила, трифторметоксиметила, метилкарбониламинометила, метилсульфонилметила, морфолинила и тетрагидропиранила.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, фторметила, дифторметила, трифторметила, дифторэтила, дифторпропила, циклопропила, метокси, трифторметокси, этокси и метоксиметила.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой



где гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкилкарбониламино- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкила, фенила, толила, C_{1-3} алкоксифенила, фенил- C_{1-3} алкила и морфолинила, и где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилкарбониламино- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкил, фенил, толил, C_{1-3} алкоксифенил, фенил- C_{1-3} алкил и морфолинил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, C_{1-3} алкила, циклопропила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил, циклопропил, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, пропила, изопрпила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, трифторпропила, циклопропила, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила, метиламидометила, метилсульфонилметила и морфолинила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, трифторпропила, метокси, этокси,

трифторметокси, трифторметоксиметила, метоксиметила, метиламидометила и морфолинила.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-диметилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 20);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 21);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 22);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 23);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 24);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 25);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 26);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 27);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 28);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 29);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*S*,3*R*)-3-метокси-2-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 30);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-циклопропил-3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 31);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 66);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 113);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 122);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-((трифторметокси)метил)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 130);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 131);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(трифторметокси)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 132);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(2,2-дифторэтил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 133);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-циклопропил-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 134);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 135);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(дифторметокси)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 136);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-этил-3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 137);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-этил-3-фторазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 138);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(2,2-дифторпропил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 140);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(3,3,3-трифторпропил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 142);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-(трифторметил)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 143);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(2,2-дифторэтил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 144);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-циклопропилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 145);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(2-фторэтил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 146);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(1,1-дифторэтил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 147);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-изопропилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 148);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 151);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-этокси-3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 152);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-этил-3-гидроксиазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 154);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-(фторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 157);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 158);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-дифтор-2-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 159);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 165);

(*R*)-6-(3-(ацетамидометил)-3-метилазетидин-1-ил)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамида (пример 181);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-фенилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 182);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(*n*-толил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 183);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 185);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(*m*-толил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 186);

(*R*)-6-(3-(4-хлорбензил)азетидин-1-ил)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 187);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метил-3-((метилсульфонил)-метил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 188)

и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 22);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 24);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 27);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 28);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 29);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*S*,3*R*)-3-метокси-2-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 30);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-циклопропил-3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 31);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 66);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 113);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 135);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-этил-3-фторазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 138);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(2,2-дифторпропил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 140);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-(трифторметил)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 143);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(1,1-дифторэтил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 147);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 151);

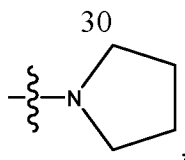
(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-этокси-3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 152);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-(фторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 157);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 165)

и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² представляет собой



где гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной, оксо-, C_{1-6} -алкил-, гидроксильной- C_{1-3} -алкил-, C_{3-6} -циклоалкил-, C_{1-6} -алкокси- и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил-, где C_{1-6} -алкил-, гидроксильной- C_{1-3} -алкил-, C_{3-6} -циклоалкил-, C_{1-6} -алкокси- и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил- могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксильной, C_{1-3} -алкил-, гидроксильной- C_{1-3} -алкил-, циклопропил-, C_{1-3} -алкокси- и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил-, где C_{1-3} -алкил-, гидроксильной- C_{1-3} -алкил-, циклопропил-, C_{1-3} -алкокси- и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил- могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксильной, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, гидроксиметила, циклопропила, метокси-, этокси-, трифторметокси-, трифторэтокси-, метоксиметила и трифторметоксиметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксильной, метила, этила, фторметила, гидроксиметила, метокси- и трифторметокси-.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(R)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 47);

(R)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 48);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*R*,4*S*)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 50);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-фторпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 51);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 52);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-метилпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 54);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-метилпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 55);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 56);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 57);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-метилпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 65);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-метоксипирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 161);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 167);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 168);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*RS*)-3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 198);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-2-циклопропилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида, изомера 1 (пример 199);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-2-циклопропилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида, изомера 2 (пример 200);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-метоксипирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 207);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-метилпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 211);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 212);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*S*,4*S*)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 213);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*R*,4*R*)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 214);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 220);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 221);

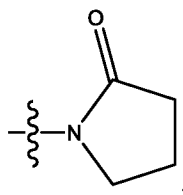
N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*RS*)-3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 224);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*R**,4*R**)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид, изомера 1 (пример 225);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*R**,4*R**)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид, изомера 2 (пример 226);

и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой



где гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, и где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, C_{1-3} алкила, циклопропила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил, циклопропил, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, циклопропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила и трифторметоксиметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, фторметила, метокси и трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 11);

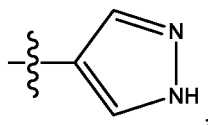
(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 12);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид, изомера 1 (пример 201);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид, изомера 2 (пример 202);

и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² представляет собой



где гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C₁₋₆алкила, гидрокси-C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси-C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкилкарбониламино-C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкилсульфонил-C₁₋₃алкила, фенила, тетрагидрофуридила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где C₁₋₆алкил, гидрокси-C₁₋₃алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси-C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкилкарбониламино-C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкилсульфонил-C₁₋₃алкил, фенил, тетрагидрофуридил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкила, циклопропил-C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкила, тетрагидрофуридила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, где C₁₋₃алкил, C₃₋₆циклоалкил, циклопропил-C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкил и тетрагидропиранил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, циклопропила, циклопропилметила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и тетрагидропиранила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно

замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, циклопропила и тетрагидропиранила.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 129);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 170);

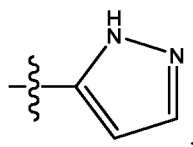
(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 171);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,5-диметил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 172);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 173)

и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² представляет собой



где гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси-C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкилсульфонил-C₁₋₃алкила, фенила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси-C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкилсульфонил-C₁₋₃алкил, фенил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкила, циклопропил-C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, где C₁₋₃алкил, C₃₋

6циклоалкил, циклопропил- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил и тетрагидропиранил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, циклопропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и тетрагидропиранила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, циклопропила и тетрагидропиранила.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(R)-N-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 174);

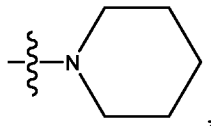
N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-5-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 176);

(R)-N-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1*H*-пиразол-5-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 196);

(R)-N-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-изопропил-1*H*-пиразол-5-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 197)

и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой



где гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкила, фенила, толила и C_{1-3} алкоксифенила, и где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкил, фенил, толил и C_{1-3} алкоксифенил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими

атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксигруппы, C_1 -алкила, циклопропила, циклопропил- C_1 -алкила, C_1 -алкокси и C_1 -алкокси- C_1 -алкила, где C_1 -алкил, циклопропил, циклопропил- C_1 -алкил, C_1 -алкокси и C_1 -алкокси- C_1 -алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксигруппы, метила, этила, пропила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, циклопропилметила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила и трифторметоксиметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксигруппы, метила, этила, пропила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтил, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, трифторметокси и трифторэтокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*S*,4*S*,5*R*)-4-гидрокси-3,5-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 7);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 8);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 32);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 33);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-фтор-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 34);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 35);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 36);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-(фторметил)-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 37);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,4-дифтор-3,3-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 38);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 39);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 40);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метоксипиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 41);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 42);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-изопропоксипиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 43);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 44);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(фторметил)пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 45);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-этил-4-гидроксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 189);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 190);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-этил-4-метоксипиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 191);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-гидрокси-4-изопропилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 192);

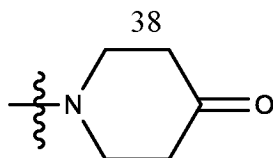
N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-гидрокси-3,4,5-триметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 193);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-фторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 205);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 223)

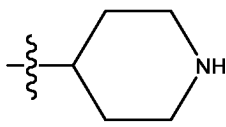
и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² представляет собой



В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 230) или его фармацевтически приемлемую соль.

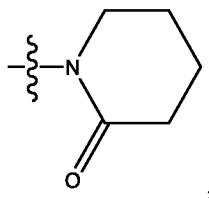
В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой



где гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной, оксо-, C_{1-6} -алкил-, C_{3-6} -циклоалкил-, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил-, C_{1-6} -алкокси-, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси-, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -алкилкарбонил-, C_{3-6} -циклоалкилкарбонил- и фенил-, и где C_{1-6} -алкил-, C_{3-6} -циклоалкил-, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил-, C_{1-6} -алкокси-, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси-, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -алкилкарбонил-, C_{3-6} -циклоалкилкарбонил- и фенил- могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксильной, оксо-, C_{1-3} -алкил-, циклопропил-, циклопропил- C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -алкокси- и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил-, где C_{1-3} -алкил-, циклопропил-, циклопропил- C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -алкокси- и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил- могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксильной, оксо-, метила, этила, изопропила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, циклопропилметила, метокси-, этокси-, пропокси-, трифторметокси-, трифторэтокси-, метоксиметила и трифторметоксиметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксильной, оксо-, метила, этила, пропила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси-, этокси-, трифторметокси-, трифторэтокси- и метоксиметила.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 195) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой



где гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкила, и где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, C_{1-3} алкила, циклопропила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил, циклопропил, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, пропила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила и трифторметоксиметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, пропила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, изопропокси, трифторметокси, трифторэтокси и метоксиметила.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 14);

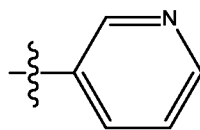
(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметил-2-оксопиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 15);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид, изомера 1 (пример 203);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид, изомера 2 (пример 204);

и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² представляет собой



где гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C₁-алкила, гидрокси-C₁-алкила, C₃-циклоалкила, C₁-алкокси, C₁-алкокси-C₁-алкила, C₁-алкокси-C₂-алкилокси и C₁-алкокси-C₂-алкилокси-C₁-алкила, и где C₁-алкил, C₃-циклоалкил, C₁-алкокси, C₁-алкокси-C₁-алкил, C₁-алкокси-C₂-алкилокси и C₁-алкокси-C₂-алкилокси-C₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, C₁-алкила, гидрокси-C₁-алкила, циклопропила, C₁-алкокси и C₁-алкокси-C₁-алкила, где C₁-алкил, циклопропил, C₁-алкокси и C₁-алкокси-C₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, пропокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила и трифторметоксиметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси и метоксиметила.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(пиридин-3-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 126);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-метилпиридин-3-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 128);

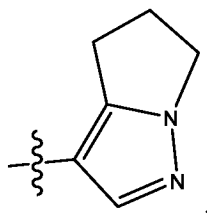
(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 169);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-метилпиридин-3-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 177);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-метоксипиридин-3-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 178)

и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой

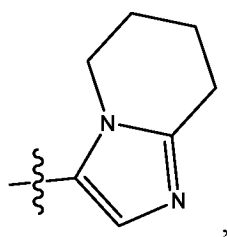


где гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила, гидрокси- C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкила, и где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, C_{1-3} алкила, гидрокси- C_{1-3} алкила, циклопропила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил, циклопропил, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, пропокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила и трифторметоксиметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси и метоксиметила.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 123) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой



где гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила, гидрокси- C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкила, и где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, C_{1-3} алкила, гидрокси- C_{1-3} алкила, циклопропила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил, циклопропил, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, пропокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила и трифторметоксиметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила,

дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси и метоксиметила.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой *(R)*-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 175) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*S*,4*S*,5*R*)-4-гидрокси-3,5-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 7);

(R)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 8);

(R)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 11);

(R)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 12);

(R)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 14);

(R)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметил-2-оксопиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 15);

(R)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-диметилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 20);

(R)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 21);

(R)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 22);

(R)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 23);

(R)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 24);

(R)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 25);

(R)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 26);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 27);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 28);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 29);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*S*,3*R*)-3-метокси-2-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 30);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-циклопропил-3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 31);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 32);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 33);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-фтор-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 34);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 35);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 36);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-(фторметил)-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 37);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,4-дифтор-3,3-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 38);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 39);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 40);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метоксипиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 41);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 42);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-изопропоксипиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 43);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 44);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(фторметил)пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 45);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 47);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 48);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*R*,4*S*)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 50);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-фторпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 51);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 52);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(гексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 53);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-метилпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 54);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-метилпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 55);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 56);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 57);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-фторазепан-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 59);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-фторазепан-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 60);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-метилпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 65);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 66);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 113);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-1-ил)хиолин-4-карбоксамида (пример 114);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-2-ил)хиолин-4-карбоксамида (пример 115);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)хиолин-4-карбоксамида (пример 116);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6,6-диметил-5,6-дигидроциклопента[*c*]пиразол-2(4*H*)-ил)хиолин-4-карбоксамида (пример 117);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)хиолин-4-карбоксамида (пример 118);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,6-дифтор-1*H*-индол-1-ил)-хиолин-4-карбоксамида (пример 119);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5-фтор-1*H*-индол-1-ил)хиолин-4-карбоксамида (пример 120);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метил-1*H*-пиррол-1-ил)-хиолин-4-карбоксамида (пример 121);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)-хиолин-4-карбоксамида (пример 122);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)хиолин-4-карбоксамида (пример 123);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-фторпиридин-4-ил)хиолин-4-карбоксамида (пример 124);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5-фторпиридин-2-ил)хиолин-4-карбоксамида (пример 125);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(пиридин-3-ил)хиолин-4-карбоксамида (пример 126);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(пиримидин-5-ил)хиолин-4-карбоксамида (пример 127);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-метилпиридин-3-ил)хиолин-4-карбоксамида (пример 128);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-хиолин-4-карбоксамида (пример 129);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-((трифторметокси)метил)-азетидин-1-ил)хиолин-4-карбоксамида (пример 130);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 131);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(трифторметокси)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 132);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(2,2-дифторэтил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 133);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-циклопропил-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 134);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 135);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(дифторметокси)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 136);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-этил-3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 137);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-этил-3-фторазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 138);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(2,2-дифторпропил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 140);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(3,3,3-трифторпропил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 142);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-(трифторметил)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 143);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(2,2-дифторэтил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 144);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-циклопропилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 145);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(2-фторэтил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 146);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(1,1-дифторэтил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 147);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-изопропилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 148);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 151);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-этокси-3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 152);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-этил-3-гидроксиазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 154);

6-(6-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 156);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-(фторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 157);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 158);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-дифтор-2-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 159);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 160);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-метоксипирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 161);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 165);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 167);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 168);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 169);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 170);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 171);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,5-диметил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 172);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 173);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 174);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]-пиридин-3-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 175);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-5-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 176);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-метилпиридин-3-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 177);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-метоксипиридин-3-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 178);

(*R*)-6-(3-(ацетамидометил)-3-метилазетидин-1-ил)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамида (пример 181);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-фенилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 182);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(*n*-толил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 183);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 185);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(*m*-толил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 186);

(*R*)-6-(3-(4-хлорбензил)азетидин-1-ил)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 187);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метил-3-((метилсульфонил)-метил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 188);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-этил-4-гидроксипиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 189);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 190);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-этил-4-метоксипиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 191);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-гидрокси-4-изопропилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 192);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-гидрокси-3,4,5-триметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 193);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 195);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1*H*-пиразол-5-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 196);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-изопропил-1*H*-пиразол-5-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 197);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*RS*)-3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 198);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-2-циклопропилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида, изомера 1 (пример 199);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-2-циклопропилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида, изомера 2 (пример 200);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида, изомера 1 (пример 201);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида, изомера 2 (пример 202);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида, изомера 1 (пример 203);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида, изомера 2 (пример 204);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-фторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 205);

6-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 206);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-метоксипирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 207);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((1*R*,5*S*,6*R*)-6-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 208);

(*R*)-6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 209);

6-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 210);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-метилпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 211);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 212);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*S*,4*S*)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 213);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*R*,4*R*)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 214);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-фенил-1*H*-имидазол-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 217);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фенил-1*H*-пиррол-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 218);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 219);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 220);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 221);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 223);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*RS*)-3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 224);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*R**,4*R**)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида, изомера 1 (пример 225);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*R**,4*R**)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида, изомера 2 (пример 226);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 230)

и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*S*,4*S*,5*R*)-4-гидрокси-3,5-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 7);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 8);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 12);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 15);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 22);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 24);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 27);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 28);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 29);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*S*,3*R*)-3-метокси-2-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 30);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-циклопропил-3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 31);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 32);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-фтор-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 34);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метоксипиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 41);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 42);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-изопропоксипиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 43);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*R*,4*S*)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 50);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 52);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 66);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 113);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 135);

- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-этил-3-фторазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 138);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(2,2-дифторпропил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 140);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-(трифторметил)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 143);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(1,1-дифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 147);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 151);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-этокси-3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 152);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-(фторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 157);
- N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-метоксипирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 161);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 165);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 169);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,5-диметил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 172);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 175);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-этил-4-гидроксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 189);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 190);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 195);
- N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*RS*)-3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 198);
- N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид, изомера 1 (пример 201);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида, изомера 2 (пример 202);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида, изомера 1 (пример 203);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида, изомера 2 (пример 204);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-фторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 205);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-метоксипирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 207);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*S*,4*S*)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 213);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 221);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*RS*)-3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 224)

и их фармацевтически приемлемых солей.

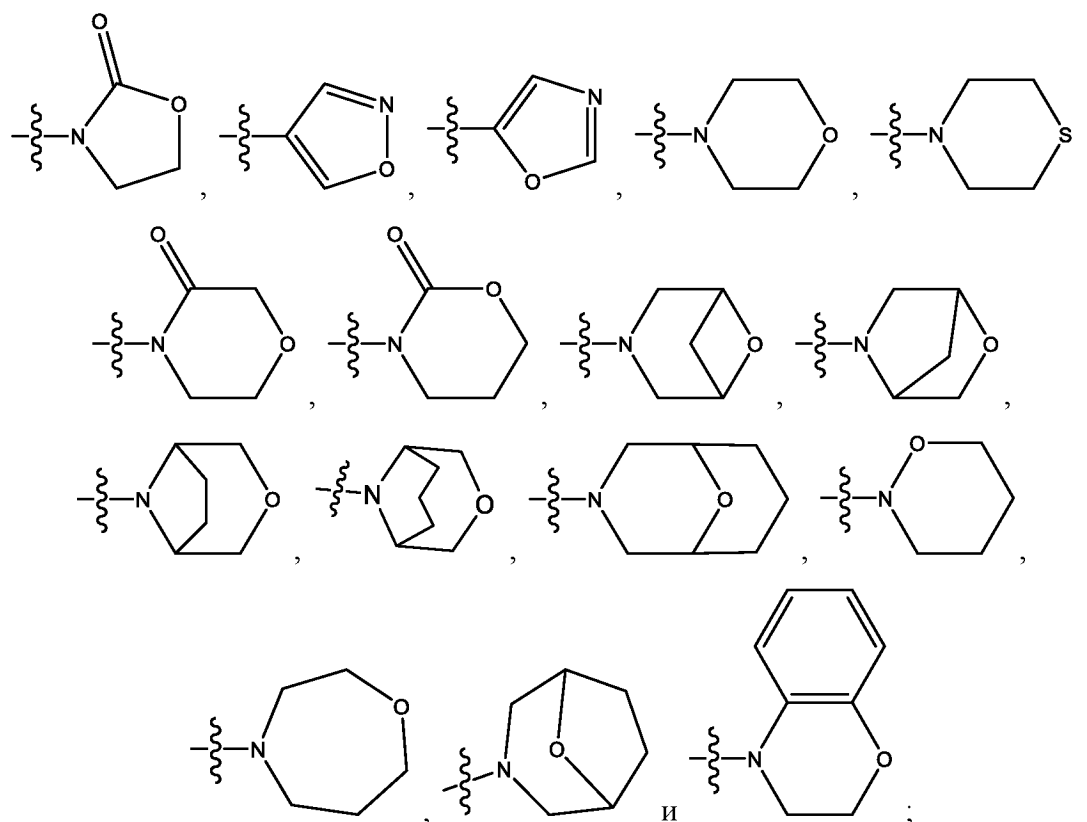
В. R² представляет собой моноциклический или конденсированный бициклический гетероцикл (атомы азота, кислорода (или серы) и углерода в кольце)

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV) или (IV-A), и их фармацевтически приемлемые соли, где R² представляет собой гетероцикл, содержащий всего от 5 до 10 атомов в кольце, где гетероциклическое кольцо: (i) представляет собой насыщенное, частично насыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или конденсированное бициклическое кольцо, (ii) содержит: (a) один атом азота в кольце и один атом кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или (b) один атом азота в кольце и один атом серы в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и (iii) необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₁₋₆-алкила, C₃-циклоалкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-залкокси-C₁₋₃-залкила, C₁₋₃-залкилкарбонил-C₁₋₃-залкила и C₁₋₃-залкилсульфонил-C₁₋₃-залкила, и где C₁₋₆-алкил, C₃-циклоалкил, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-залкокси-C₁₋₃-залкил, C₁₋₃-залкилкарбонил-C₁₋₃-залкил и C₁₋₃-залкилсульфонил-C₁₋₃-залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте

гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой насыщенное моноциклическое кольцо. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой частично насыщенное моноциклическое кольцо. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой полностью ненасыщенное моноциклическое кольцо. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой насыщенное конденсированное бициклическое кольцо. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой частично насыщенное конденсированное бициклическое кольцо. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой полностью ненасыщенное конденсированное бициклическое кольцо. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 содержит один атом азота в кольце и один атом кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 содержит один атом азота в кольце и один атом серы в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 содержит всего от 6 до 10 атомов в кольце.

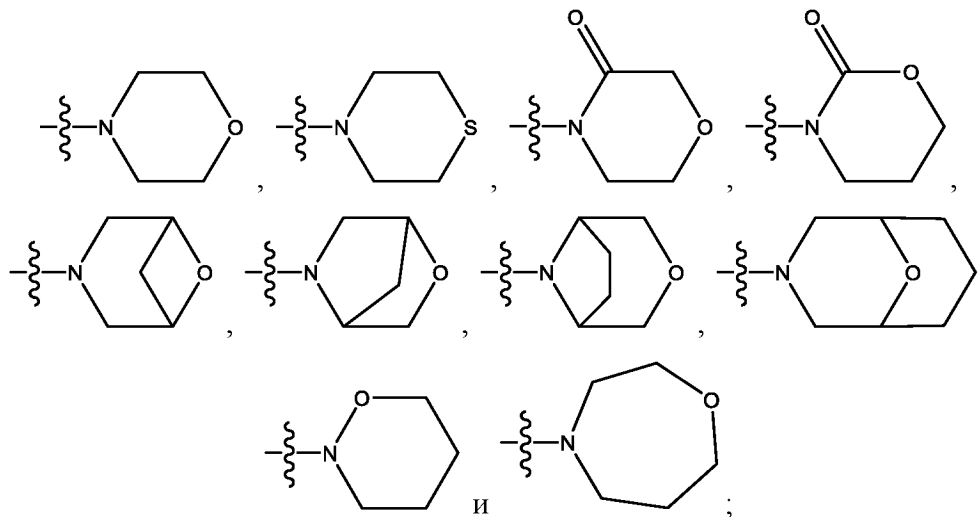
В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 выбрано из группы, состоящей из



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_1 -алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3}

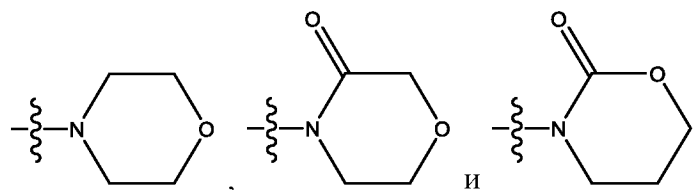
залкила и C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкила, и где C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-3} -алкилкарбонил- C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 выбрано из группы, состоящей из



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкилкарбонил- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкила, и где C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-3} -алкилкарбонил- C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 выбрано из группы, состоящей из



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкилкарбонил- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкила, и где C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -алкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкилкарбонил- C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы,

состоящей из галогена, циано, C₁₋₃алкила, C₃₋₅циклоалкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкилкарбонил-C₁₋₃алкила и C₁₋₃алкилсульфонил-C₁₋₃алкила, где C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкилкарбонил-C₁₋₃алкил, C₃₋₅циклоалкил и C₁₋₃алкилсульфонил-C₁₋₃алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁₋₂алкила, C₃₋₄циклоалкила, C₁₋₂алкокси, C₁₋₂алкокси-C₁₋₃алкила, C₁₋₂алкилкарбонил-C₁₋₂алкила и C₁₋₂алкилсульфонил-C₁₋₂алкила, где C₁₋₂алкил, C₃₋₄циклоалкил, C₁₋₂алкокси, C₁₋₂алкокси-C₁₋₂алкил, C₁₋₂алкилкарбонил-C₁₋₂алкил и C₁₋₂алкилсульфонил-C₁₋₂алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими атомами фтора.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими C₁₋₃алкилами, где C₁₋₃алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими C₃₋₆циклоалкилами, где C₃₋₆циклоалкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

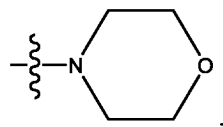
В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкилами, где C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими C₁₋₃алкилсульфонил-C₁₋₃алкилами, где C₁₋₃алкилсульфонил-C₁₋₃алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, изопропокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, метоксиэтила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой



где гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкила, и где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{3-5} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, метоксиэтила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, трифторметила, дифторпропила, метокси, трифторметокси и метоксиметила.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-3-фтор-6-морфолинохинолин-4-карбоксамид (пример 2);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-дифторморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 4);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2,6,6-тетрафторморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 5);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-8-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 9);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-7-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 10);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-диметил-3-оксоморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 16);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 67);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 68);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-(фторметил)морфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 69);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 70);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(фторметил)морфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 71);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 72);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-(трифторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 73);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(трифторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 74);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*S*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 78);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 80);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,3*S*)-2,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 81);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*S*,3*S*)-2,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 82);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,3*R*)-2,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 83);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-3-(трифторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида, изомера 1 (пример 84);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-3-(трифторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида, изомера 2 (пример 85);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,5*R*)-2,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 87);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 88);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-(метоксиметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 89);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 90);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-((метилсульфонил)-метил)морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 92);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(метоксиметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 93);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-((метилсульфонил)-метил)морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 94);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-(2-метоксиэтил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 95);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*S*,3*S*)-3-(метоксиметил)-2-метилморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 96);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,3*R*)-3-(метоксиметил)-2-метилморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 97);

7-бром-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 100);

(*R*)-5-хлор-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 101);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 102);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*S*,5*S*)-3,5-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 103);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*R*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 105);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-этилморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 106);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 107);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 108);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 109);

(*R*)-7-хлор-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 179);

(*R*)-8-хлор-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 180)

и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-8-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 9);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 67);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 68);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-(фторметил)морфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 69);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 70);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(фторметил)морфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 71);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 72);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-(трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 73);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 74);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*S*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 78);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 80);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,3*S*)-2,3-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 81);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*S*,3*S*)-2,3-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 82);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 88);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-(метоксиметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 89);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(метоксиметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 93);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,3*R*)-3-(метоксиметил)-2-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 97);

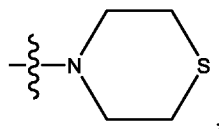
N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 102);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-этилморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 106);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 107)

и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² представляет собой

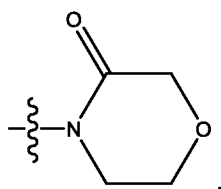


где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₁-алкила, C₃-циклоалкила, C₁-алкокси, C₁-залкокси-C₁-алкила, C₁-залкилкарбонил-C₁-алкила и C₁-залкилсульфонил-C₁-алкила, и где C₁-алкил, C₃-циклоалкил, C₁-алкокси, C₁-залкокси-C₁-алкил, C₁-залкилкарбонил-C₁-алкил и C₁-залкилсульфонил-C₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-залкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₃-залкокси, C₁₋₃-залкокси-C₁-залкила, C₁-залкилкарбонил-C₁-залкила и C₁-залкилсульфонил-C₁-залкила, где C₁-залкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁-залкокси, C₁₋₃-залкокси-C₁-залкил, C₁-залкилкарбонил-C₁-залкил и C₁-залкилсульфонил-C₁-залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (R)-N-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-тиоморфолинохинолин-4-карбоксамид (пример 3) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² представляет собой

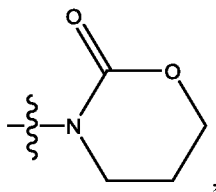


где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁₋₆-залкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₆-залкокси, C₁₋₃-залкокси-C₁-залкила, C₁-залкилкарбонил-C₁-залкила и C₁-залкилсульфонил-C₁-залкила, и где C₁₋₆-залкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-залкокси, C₁₋₃-залкокси-C₁-залкил, C₁-залкилкарбонил-C₁-залкил и C₁-залкилсульфонил-C₁-залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-залкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₃-залкокси, C₁₋₃-залкокси-C₁-залкила, C₁-залкилкарбонил-C₁-залкила и C₁-залкилсульфонил-C₁-залкила, где C₁-залкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁-залкокси, C₁₋₃-залкокси-C₁-залкил, C₁-залкилкарбонил-C₁-залкил и C₁-залкилсульфонил-C₁-залкил могут

быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-диметил-3-оксоморфолино)хинолин-4-карбоксамид (пример 16) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой

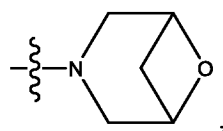


где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкила, и где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила,

фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6,6-диметил-2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 112) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой

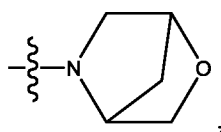


где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкила, и где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и

метилсульфонилметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, изопропила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой 6-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид (пример 77) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкила, и где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

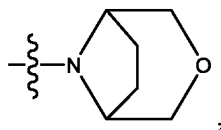
В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

6-((1*S*,4*S*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамида (пример 75);

6-((1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамида (пример 76)

и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² представляет собой

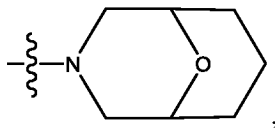


где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₁-алкила, C₃-циклоалкила, C₁-алкокси, C₁-алкокси-C₁-алкила, C₁-алкилкарбонил-C₁-алкила и C₁-алкилсульфонил-C₁-алкила, и где C₁-алкил, C₃-циклоалкил, C₁-алкокси, C₁-алкокси-C₁-алкил, C₁-алкилкарбонил-C₁-алкил и C₁-алкилсульфонил-C₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-алкила, C₃-циклоалкила, C₁-алкокси, C₁-алкокси-C₁-алкила, C₁-алкилкарбонил-C₁-алкила и C₁-алкилсульфонил-C₁-алкила, где C₁-алкил, C₃-циклоалкил, C₁-алкокси, C₁-алкокси-C₁-алкил, C₁-алкилкарбонил-C₁-алкил и C₁-алкилсульфонил-C₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения или фармацевтически приемлемая соль представляет собой 6-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-

цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид (пример 98) или его фармацевтически приемлемую соль.

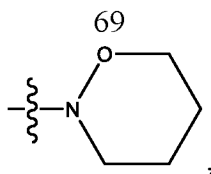
В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкила, и где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, изопропила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой 6-((1*R*,5*S*)-9-окса-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид (пример 194) или его фармацевтически приемлемую соль.

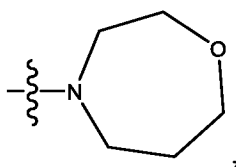
В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R^2 представляет собой



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₁-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкила и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкила, и где C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкил и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкила и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкила, где C₁₋₃-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкил и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,2-оксазинан-2-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 1) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² представляет собой



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₁-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋

залкила и C₁-алкилсульфонил-C₁-алкила, и где C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-алкокси, C₁-алкокси-C₁-алкил, C₁-алкилкарбонил-C₁-алкил и C₁-алкилсульфонил-C₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁-алкокси, C₁-алкокси-C₁-алкила, C₁-алкилкарбонил-C₁-алкила и C₁-алкилсульфонил-C₁-алкила, где C₁-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁-алкокси, C₁-алкокси-C₁-алкил, C₁-алкилкарбонил-C₁-алкил и C₁-алкилсульфонил-C₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-7-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 61);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-7-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 62);

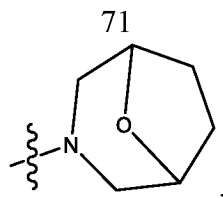
N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 63);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 64);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 91)

и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо R² представляет собой



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкила и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкила, и где C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкил и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁₋₃-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкила и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкила, где C₁₋₃-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкил и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила. В другом аспекте гетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(2-((R)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид (пример 79) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(R)-N-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,2-оксазинан-2-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 1);

(R)-N-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-3-фтор-6-морфолинохинолин-4-карбоксамид (пример 2);

- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-гиоморфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 3);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-дифторморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 4);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2,6,6-тетрафторморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 5);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,3-дигидро-4*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 6);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-8-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 9);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-7-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 10);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5,5-диметил-2-оксооксазолидин-3-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 13);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-диметил-3-оксоморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 16);
- N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-7-метил-1,4-оксазепан-4-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 61);
- N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-7-метил-1,4-оксазепан-4-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 62);
- N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-метил-1,4-оксазепан-4-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 63);
- N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-метил-1,4-оксазепан-4-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 64);
- (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 67);
- N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 68);
- N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-(фторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 69);
- N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 70);
- N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(фторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 71);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 72);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-(трифторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 73);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(трифторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 74);

6-((1*S*,4*S*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамида (пример 75);

6-((1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамида (пример 76);

6-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамида (пример 77);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*S*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 78);

6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамида (пример 79);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 80);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,3*S*)-2,3-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 81);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*S*,3*S*)-2,3-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 82);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,3*R*)-2,3-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 83);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-3-(трифторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида, изомера 1 (пример 84);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*^{*})-3-(трифторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида, изомера 2 (пример 85);

6-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамида (пример 86);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,5*R*)-2,5-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 87);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 88);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-(метоксиметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 89);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 90);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 91);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-((метилсульфонил)-метил)морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 92);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(метоксиметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 93);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-((метилсульфонил)-метил)морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 94);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-(2-метоксиэтил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 95);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*S*,3*S*)-3-(метоксиметил)-2-метилморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 96);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,3*R*)-3-(метоксиметил)-2-метилморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 97);

6-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамида (пример 98);

7-бром-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 100);

(*R*)-5-хлор-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 101);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 102);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*S*,5*S*)-3,5-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 103);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*R*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 105);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-этилморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 106);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 107);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 108);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 109);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6,6-диметил-2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 112);

(*R*)-7-хлор-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 179);

(*R*)-8-хлор-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 180);

6-((1*R*,5*S*)-9-окса-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамида (пример 194);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,4-диметиллоксазол-5-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 215);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-хинолин-4-карбоксамида (пример 216)

и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,2-оксазинан-2-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 1);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-3-фтор-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 2);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-дифторморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 4);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-8-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 9);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 67);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 68);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-(фторметил)морфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 69);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 70);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(фторметил)морфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 71);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 72);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-(трифторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 73);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(трифторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 74);

6-((1*S*,4*S*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамида (пример 75);

6-((1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамида (пример 76);

6-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамида (пример 77);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*S*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 78);

6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамида (пример 79);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 80);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,3*S*)-2,3-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 81);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*S*,3*S*)-2,3-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 82);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 88);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-(метоксиметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 89);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(метоксиметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 93);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,3*R*)-3-(метоксиметил)-2-метилморфолино)хинолин-4-карбоксамида (пример 97);

6-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамида (пример 98);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксамид (пример 102);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-этилморфолино)хинолин-4-карбоксамид (пример 106);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамид (пример 107);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксамид (пример 109);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6,6-диметил-2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 112)

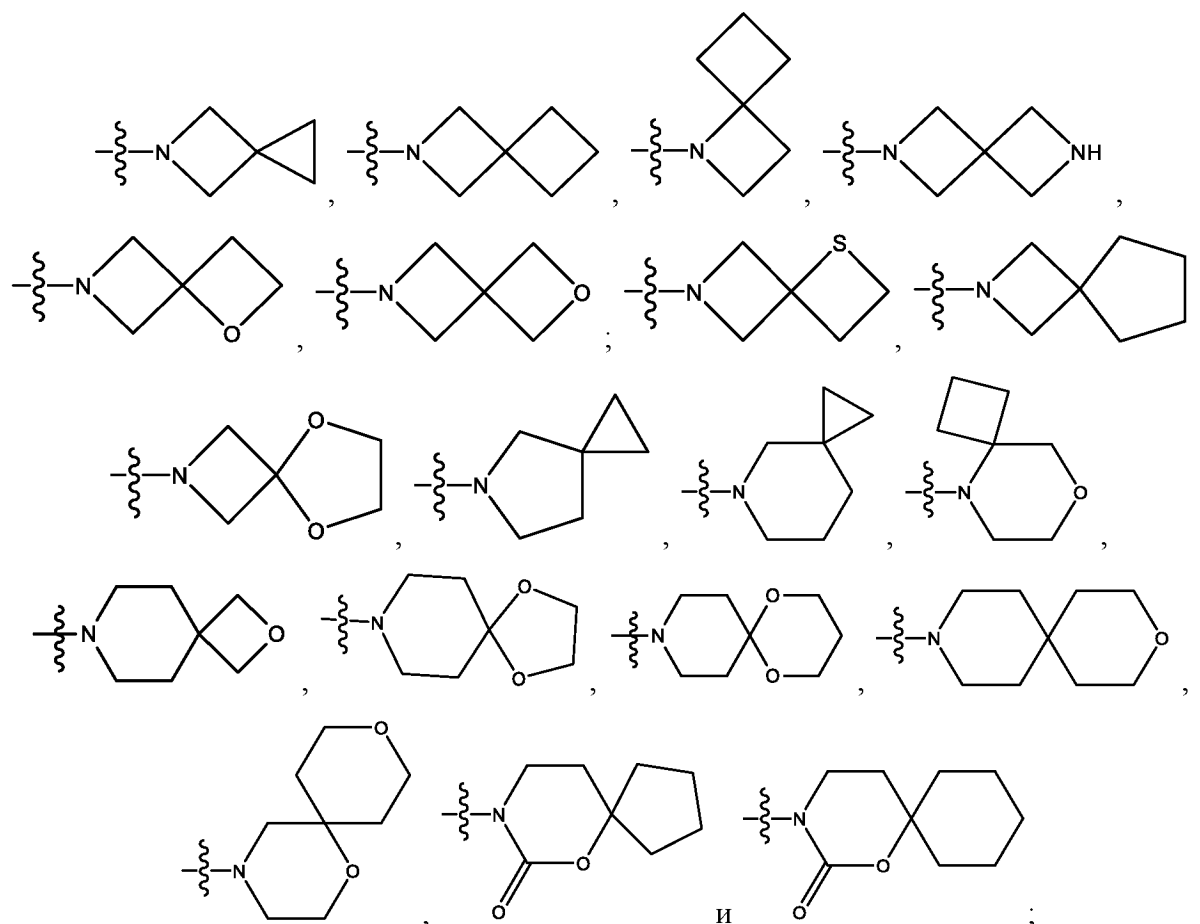
и их фармацевтически приемлемых солей.

C. R² представляет собой спирогетероцикл

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV) или (IV-A), или их фармацевтически приемлемые соли, где R² представляет собой спирогетероцикл, содержащий всего от 6 до 11 атомов в кольце, где спирогетероцикл: (i) содержит два насыщенных кольца, (ii) содержит: (a) один или два атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, (b) один или два атома азота в кольце и один или два атома кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или (c) один атом азота в кольце и один атом серы в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и (iii) необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила. В одном аспекте спирогетероцикл R² содержит: (a) один или два атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или (b) один или два атома азота в кольце и один или два атома кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод. В другом аспекте спирогетероцикл R² содержит один или два атома азота в кольце и необязательно один или два атома кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод. В другом аспекте спирогетероцикл R² содержит один атом азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод. В другом аспекте спирогетероцикл R² содержит два атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод. В другом аспекте спирогетероцикл R² содержит один атом азота в кольце и один атом кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой

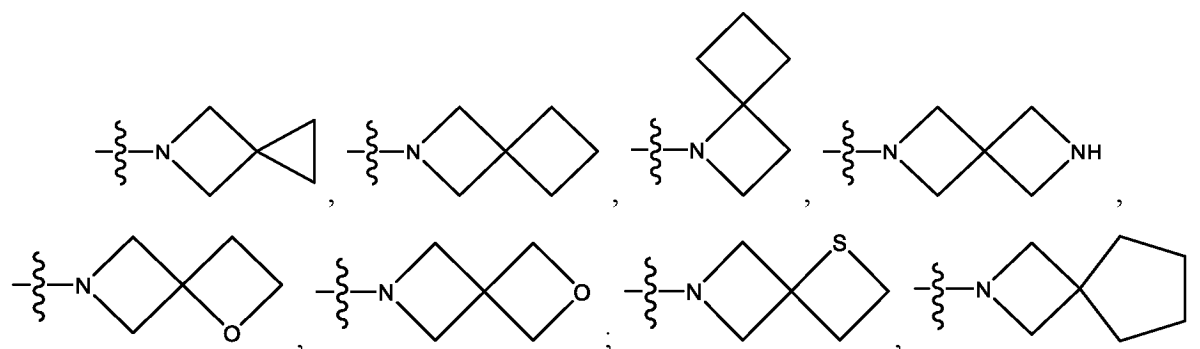
углерод. В другом аспекте спирогетероцикл R^2 содержит один атом азота в кольце и два атома кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод.

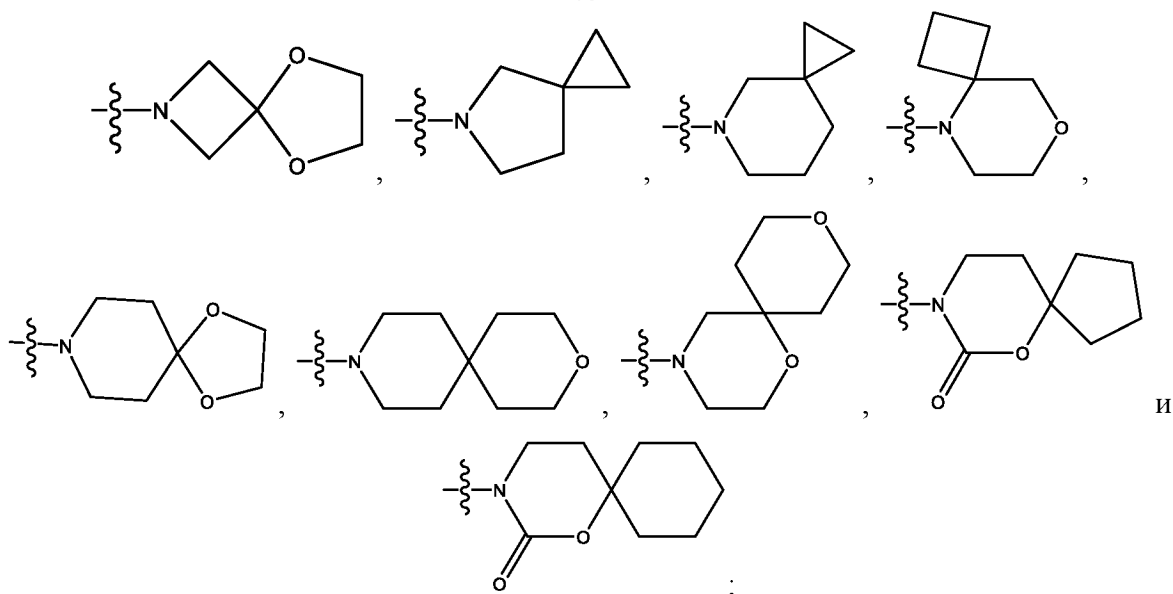
В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероцикла R^2 выбраны из группы, состоящей из



где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} алкилкарбонила.

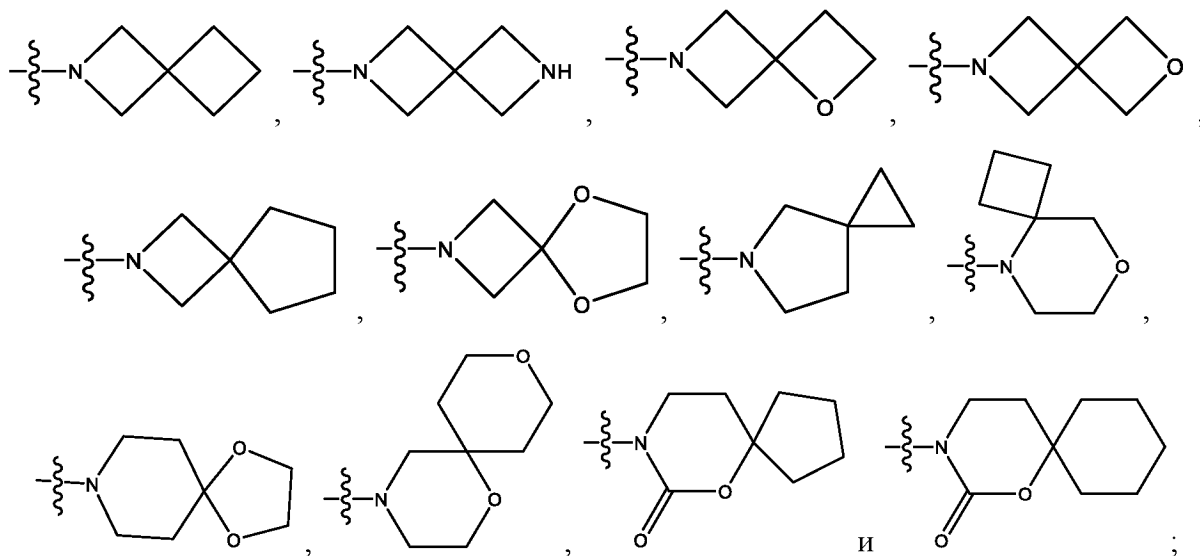
В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероцикла R^2 выбраны из группы, состоящей из





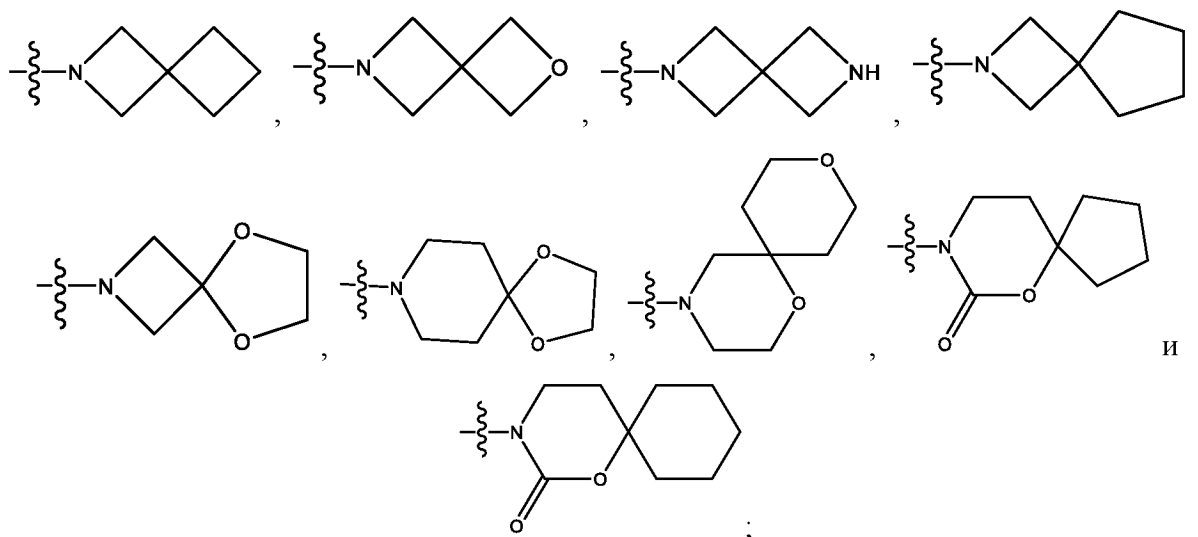
где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} алкилкарбонила.

В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R^2 выбраны из группы, состоящей из



где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} алкилкарбонила.

В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R^2 выбраны из группы, состоящей из



где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} алкилкарбонила.

В некоторых вариантах осуществления спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} алкилкарбонила.

В некоторых вариантах осуществления спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими атомами галогена. В одном аспекте спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими атомами фтора.

В некоторых вариантах осуществления спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} алкилами.

В некоторых вариантах осуществления спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} галогеналкилами.

В некоторых вариантах осуществления спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} алкокси.

В некоторых вариантах осуществления спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} галогеналкокси.

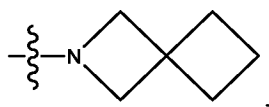
В некоторых вариантах осуществления спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} алкилкарбонилами. В одном аспекте спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими метилкарбонилами.

В некоторых вариантах осуществления спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными

из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила, этилкарбонила и изопропилкарбонила.

В некоторых вариантах осуществления спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R^2 представляют собой



где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} алкилкарбонила. В одном аспекте спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} алкилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} алкилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси и трифторэтокси. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 17);

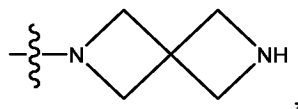
(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-фтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-хинолин-4-карбоксамид (пример 155);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-(трифторметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 150);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 149)

и их фармацевтически приемлемых солей.

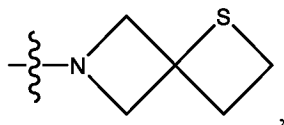
В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R² представляют собой



где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила. В одном аспекте спирогетероциклильное кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклильное кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси и метилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклильное кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила, трифторметила и метилкарбонила.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-6-(6-ацетил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид (пример 184) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R² представляют собой

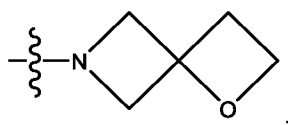


где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила. В одном аспекте

спирогетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -галогеналкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкокси и C_{1-3} -алкилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 222) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R^2 представляют собой



где одно или оба кольца обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкокси и C_{1-6} -алкилкарбонила. В одном аспекте спирогетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -галогеналкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкокси и C_{1-3} -алкилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R^2 обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

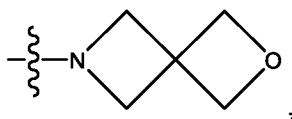
В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметил-1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 18);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 153)

и их фармацевтически приемлемых солей.

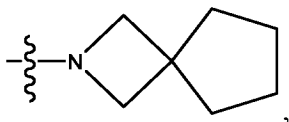
В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R^2 представляют собой



где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} алкилкарбонила. В одном аспекте спирогетероциклильное кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} алкилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклильное кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклильное кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 166) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R^2 представляют собой



где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила. В одном аспекте спирогетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

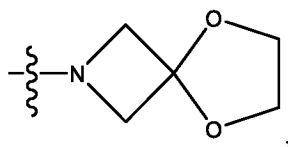
В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 139);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5,5-дифтор-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 141)

и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R² представляют собой

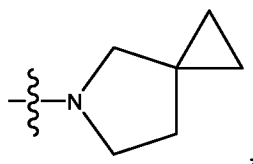


где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила. В одном аспекте спирогетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила,

трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

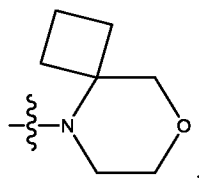
В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5,8-диокса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 163) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R^2 представляют собой



где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} алкилкарбонила. В одном аспекте спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} алкилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси и трифторэтокси. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R^2 необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R^2 представляют собой

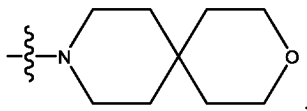


где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6}

6галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила. В одном аспекте спирогетероциклическое кольцо R² обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R² обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R² обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(8-окса-5-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 104) или его фармацевтически приемлемую соль.

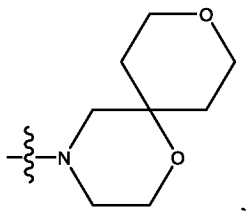
В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R² представляют собой



где одно или оба кольца обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила. В одном аспекте спирогетероциклическое кольцо R² обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R² обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R² обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 162) или его фармацевтически приемлемую соль.

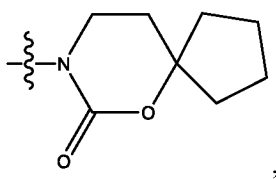
В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R² представляют собой



где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила. В одном аспекте спирогетероциклильное кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклильное кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтоксид, метилкарбонила и этилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклильное кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,9-диокса-4-азаспиро[5.5]ундекан-4-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 99) или его фармацевтически приемлемую соль.

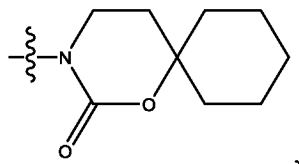
В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R² представляют собой



где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила. В одном аспекте спирогетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси и трифторэтокси. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(7-оксо-6-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 111) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R² представляют собой

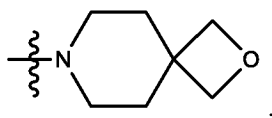


где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила. В одном аспекте спирогетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси и трифторэтокси. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R² необязательно замещено одним или

несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-оксо-1-окса-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 110) или его фармацевтически приемлемую соль.

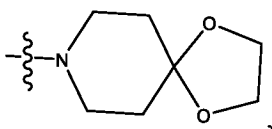
В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R² представляют собой



где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила. В одном аспекте спирогетероциклильное кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклильное кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклильное кольцо R² необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 229) или его фармацевтически приемлемую соль.

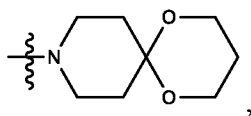
В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R² представляют собой



где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋

6галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила. В одном аспекте спирогетероциклическое кольцо R² обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R² обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R² обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 228) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления два насыщенных кольца спирогетероциклила R² представляют собой



где одно или оба кольца обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила. В одном аспекте спирогетероциклическое кольцо R² обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R² обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила. В другом аспекте спирогетероциклическое кольцо R² обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,5-диокса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 227) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 17);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметил-1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 18);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 19);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 46);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 49);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-6-(фторметил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 58);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,9-диокса-4-азаспиро[5.5]ундекан-4-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 99);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(8-окса-5-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 104);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-оксо-1-окса-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 110);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(7-оксо-6-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 111);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 139);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5,5-дифтор-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 141);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 149);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-(трифторметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 150);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 153);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-фтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 155);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 162);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5,8-диокса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 163);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 164);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 166);

(*R*)-6-(6-ацетил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамида (пример 184);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 222);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,5-диокса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 227);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 228);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 229)

и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметил-1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 18);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,9-диокса-4-азаспиро[5.5]ундекан-4-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 99);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-оксо-1-окса-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 110);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-(трифторметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 150);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 153);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5,8-диокса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 163);

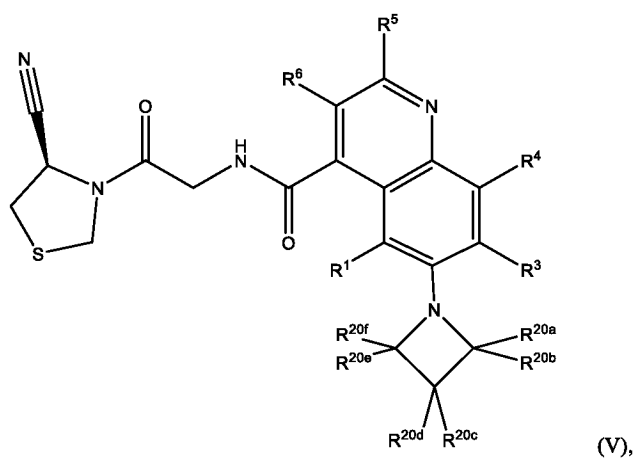
(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 166);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксамида (пример 222)

и их фармацевтически приемлемых солей.

D. R² представляет собой азетидинил

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (V),



и их фармацевтически приемлемые соли, где

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила;

R^{20a} и R^{20b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} -алкила;

R^{20c} и R^{20d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, гидрокси, C_{1-3} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила, фенила, толила, фенил- C_{1-3} -алкила, морфолинила, C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкилкарбониламино- C_{1-3} -алкила; и где C_{1-3} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил, фенил и фенил- C_{1-3} -алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена; и

R^{20e} и R^{20f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} -алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (V), один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В одном аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет

собой хлор, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В другом аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой фтор, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В другом аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой метил, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (V), все из R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (V),

R^{20a} и R^{20b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и метила;

R^{20c} и R^{20d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, гидроксид, C_1 -залкила, C_3 -циклоалкила, C_1 -залкокси, C_1 -залкокси- C_1 -залкила, морфолина, C_1 -залкилсульфонил- C_1 -залкила и C_1 -залкилкарбониламино- C_1 -залкила; и где C_1 -залкил, C_3 -циклоалкил, C_1 -залкокси и C_1 -залкокси- C_1 -залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена; и

R^{20e} и R^{20f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и метила.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (V), R^{20c} и R^{20d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_1 -залкила, C_1 -залкокси, морфолина и C_1 -залкилкарбониламино- C_1 -залкила; и где C_1 -залкил и C_1 -залкокси могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 27);

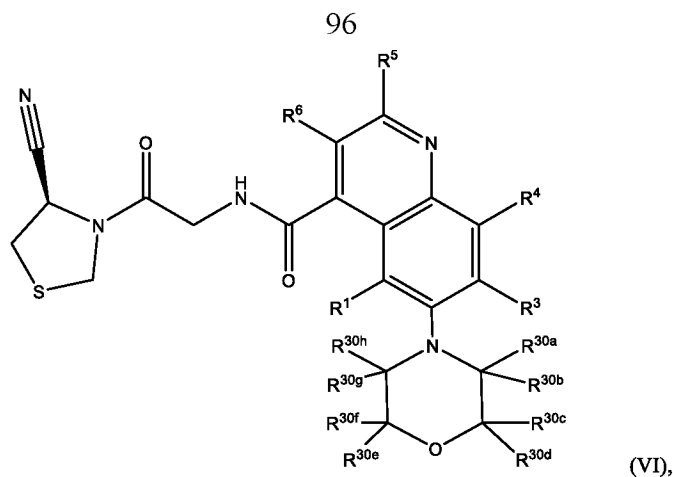
(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 113);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 151)

и их фармацевтически приемлемых солей.

E. R^2 представляет собой морфолинил

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (VI),



и их фармацевтически приемлемые соли, где

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила;

R^{30a} и R^{30b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила;

R^{30c} и R^{30d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкила;

R^{30e} и R^{30f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкила; и

R^{30g} и R^{30h} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (VI), один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В одном аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой хлор, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В другом аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой фтор, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В другом аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой метил, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (VI), все из R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (VI),

R^{30a} и R^{30b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-2} -алкила, галоген- C_{1-2} -алкила и C_{1-2} -алкокси- C_{1-2} -алкила;

R^{30c} и R^{30d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-2} алкила, галоген- C_{1-2} алкила, C_{1-2} алкокси- C_{1-2} алкила и C_{1-2} алкилсульфонил- C_{1-2} алкила;

R^{30e} и R^{30f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-2} алкила, галоген- C_{1-2} алкила, C_{1-2} алкокси- C_{1-2} алкила и C_{1-2} алкилсульфонил- C_{1-2} алкила; и

R^{30g} и R^{30h} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-2} алкила, галоген- C_{1-2} алкила и C_{1-2} алкокси- C_{1-2} алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(R)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-8-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 9);

(R)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-морфолинохинолин-4-карбоксамида (пример 67);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 68);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-(фторметил)морфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 69);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 70);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(фторметил)морфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 71);

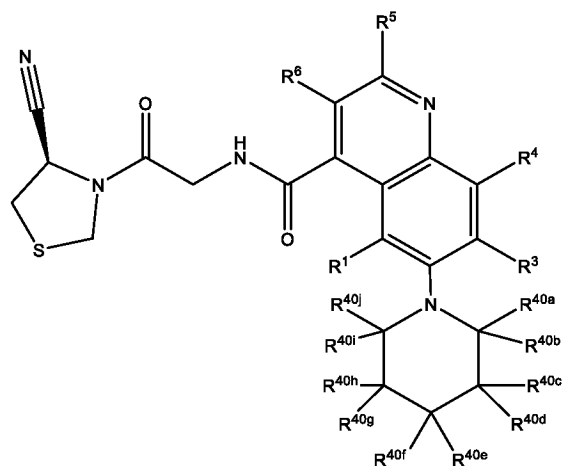
N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 72);

N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксамида (пример 80)

и их фармацевтически приемлемых солей.

F. R^2 представляет собой пиперидин-1-ил

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (VII),



(VII),

и их фармацевтически приемлемые соли, где

R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила;

R^{40a} и R^{40b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C₁-алкила и галоген-C₁-алкила;

R^{40c} и R^{40d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C₁-алкила, галоген-C₁-алкила и C₁-алкокси;

R^{40e} и R^{40f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, гидрокси, оксо, C₁-алкила, галоген-C₁-алкила, циклопропила и C₁-алкокси;

R^{40g} и R^{40h} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C₁-алкила, галоген-C₁-алкила и C₁-алкокси; и

R⁴⁰ⁱ и R^{40j} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C₁-алкила и галоген-C₁-алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (VII), один из заместителей R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ выбран из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой водород. В одном аспекте один из заместителей R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляет собой хлор, и все остальные заместители R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой водород. В другом аспекте один из заместителей R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляет собой фтор, и все остальные заместители R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой водород. В другом аспекте один из заместителей R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляет собой метил, и все остальные заместители R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (VII), все из R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (VII),

R^{40a} и R^{40b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} алкила и галоген- C_{1-3} алкила;

R^{40c} и R^{40d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

R^{40e} и R^{40f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, гидроксид, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила, циклопропила и C_{1-3} алкокси;

R^{40g} и R^{40h} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; и

R^{40i} и R^{40j} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} алкила и галоген- C_{1-3} алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (VII),

R^{40a} и R^{40b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-2} алкила и галоген- C_{1-2} алкила;

R^{40c} и R^{40d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-2} алкила, галоген- C_{1-2} алкила и C_{1-2} алкокси;

R^{40e} и R^{40f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, гидроксид, C_{1-2} алкила, галоген- C_{1-2} алкила и C_{1-2} алкокси;

R^{40g} и R^{40h} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-2} алкила, галоген- C_{1-2} алкила и C_{1-2} алкокси; и

R^{40i} и R^{40j} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-2} алкила и галоген- C_{1-2} алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемые соли выбраны из группы, состоящей из

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 8);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 42);

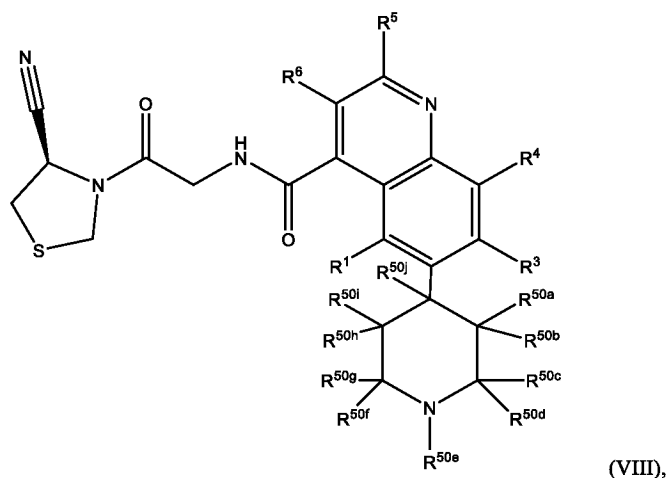
(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-фторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 205);

(*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 230)

и их фармацевтически приемлемых солей.

G. R^2 представляет собой пиперидин-4-ил

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (VIII),



и их фармацевтически приемлемые соли, где

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила;

R^{50a} и R^{50b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси;

R^{50c} и R^{50d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} -алкила и галоген- C_{1-3} -алкила, или вместе представляют собой оксо;

R^{50e} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкила, C_{1-3} -алкилкарбонила и C_{3-6} -циклоалкилкарбонила;

R^{50f} и R^{50g} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} -алкила и галоген- C_{1-3} -алкила, или вместе представляют собой оксо;

R^{50h} и R^{50i} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси; и

R^{50j} выбран из группы, состоящей из водорода и фтора.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (VIII), один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В одном аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой хлор, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В другом аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой фтор, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В другом аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой метил, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (VIII), все из R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (VIII),

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора и метила;

R^{50a} и R^{50b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-2} -алкила, галоген- C_{1-2} -алкила и C_{1-2} -алкокси;

R^{50c} и R^{50d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-2} -алкила и галоген- C_{1-2} -алкила;

R^{50e} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-2} -алкила, галоген- C_{1-2} -алкила и C_{1-2} -алкокси- C_{2-3} -алкила;

R^{50f} и R^{50g} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-2} -алкила и галоген- C_{1-2} -алкила;

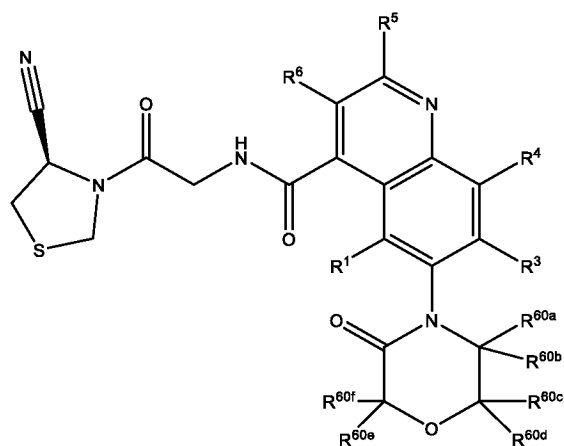
R^{50h} и R^{50i} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-2} -алкила, галоген- C_{1-2} -алкила и C_{1-2} -алкокси; и

R^{50j} выбран из группы, состоящей из водорода и фтора.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (VIII), по меньшей мере один из R^{50a} , R^{50b} , R^{50h} , R^{50i} и R^{50j} представляет собой фтор.

N. R^2 представляет собой 3-оксоморфолинил

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (IX),



(IX),

и их фармацевтически приемлемые соли, где

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила;

R^{60a} и R^{60b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила;

R^{60c} и R^{60d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила; и

R^{60e} и R^{60f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (IX), один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В одном аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой хлор, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В другом аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой фтор, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В другом аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой метил, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (IX), все из R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (IX),

R^4 представляет собой метил; и

все из R^1 , R^3 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (IX),

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора и метила;

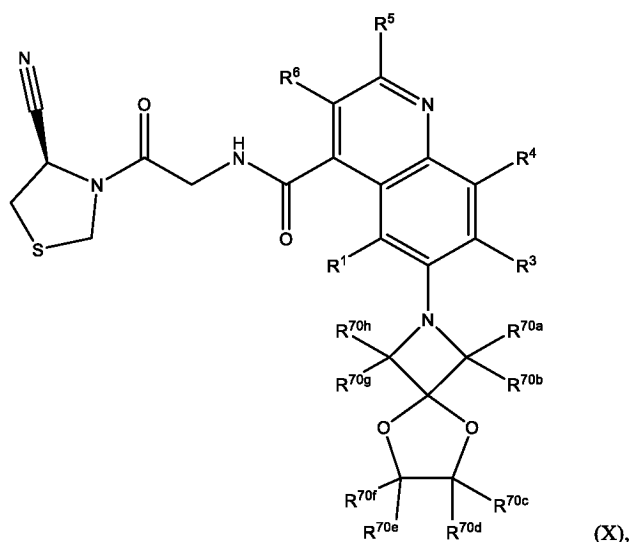
R^{60a} и R^{60b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} алкила;

R^{60c} и R^{60d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} алкила; и

R^{60e} и R^{60f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} алкила.

I. R² представляет собой 5,8-диокса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (X),



и их фармацевтически приемлемые соли, где

R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила;

R^{70a} и R^{70b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-алкила;

R^{70c} и R^{70d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-алкила;

R^{70e} и R^{70f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-алкила; и

R^{70g} и R^{70h} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (X), один из заместителей R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ выбран из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой водород. В одном аспекте один из заместителей R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляет собой хлор, и все остальные заместители R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой водород. В другом аспекте один из заместителей R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляет собой фтор, и все остальные заместители R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой водород. В другом аспекте один из заместителей R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляет собой метил, и все остальные заместители R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (X), все из R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой водород.

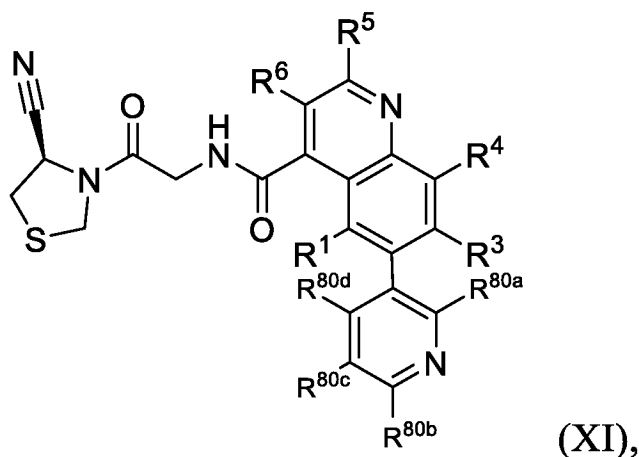
В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (X),

R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора и метила;

R^{70a} и R^{70b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} -алкила;
 R^{70c} и R^{70d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} -алкила;
 R^{70e} и R^{70f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} -алкила; и
 R^{70g} и R^{70h} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} -алкила.

J. R^2 представляет собой пиридин-3-ил

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (XI),



и их фармацевтически приемлемые соли, где

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила;

R^{80a} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси;

R^{80b} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси;

R^{80c} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси; и

R^{80d} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (XI), один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В одном аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой хлор, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В другом аспекте один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой фтор, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород. В другом аспекте

один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой метил, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (XI), все из R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединений, характеризующихся структурой формулы (XI),

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора и метила;

R^{80a} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-2} -алкила, галоген- C_{1-2} -алкила и C_{1-2} -алкокси;

R^{80b} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-2} -алкила, галоген- C_{1-2} -алкила и C_{1-2} -алкокси;

R^{80c} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-2} -алкила, галоген- C_{1-2} -алкила и C_{1-2} -алкокси; и

R^{80d} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-2} -алкила, галоген- C_{1-2} -алкила и C_{1-2} -алкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения или фармацевтически приемлемая соль представляет собой (*R*)-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)хинолин-4-карбоксамид (пример 169) или его фармацевтически приемлемую соль.

К. Дополнительные варианты осуществления

Любой вариант осуществления соединений, описанных в настоящем изобретении, может быть объединен с любым другим подходящим вариантом осуществления, описанным в данном документе, с получением дополнительных вариантов осуществления. Например, если в одном варианте осуществления отдельно или вместе описываются возможные группы для R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и/или R^6 и отдельный вариант осуществления описывает возможные группы для R^2 , следует понимать, что эти варианты осуществления могут быть объединены с получением дополнительного варианта осуществления, описывающего возможные группы, описанные для R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и/или R^6 вместе с возможными группами, описанными для R^2 . Другими словами, для любого из вариантов осуществления соединений, описанных в настоящем изобретении, заместитель R^2 может являться таким, как определено в любом из вариантов осуществления R^2 , описанных ниже.

Соединения по настоящему изобретению характеризуются фармацевтически приемлемой ингибирующей активностью FAP, измеренной, как описано для анализа

ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества), приведенного в примерах ниже. В одном аспекте соединения характеризуются ингибирующей активностью FAP при значениях концентрации IC_{50} , составляющих менее приблизительно 100 нМ. В другом аспекте соединения характеризуются ингибирующей активностью FAP при значениях концентрации IC_{50} , составляющих менее приблизительно 50 нМ. В другом аспекте соединения характеризуются ингибирующей активностью FAP при значениях концентрации IC_{50} , составляющих менее приблизительно 10 нМ. В другом аспекте соединения характеризуются ингибирующей активностью FAP при значениях концентрации IC_{50} , составляющих менее приблизительно 1 нМ.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению обладают фармацевтически приемлемым значением pK_d поверхностного плазмонного резонанса (SPR), измеренным, как описано для анализа SPR, приведенного в примерах ниже. В одном аспекте соединения характеризуются значением поверхностного плазмонного резонанса (SPR) pK_d , составляющим более приблизительно 7. В другом аспекте соединения характеризуются значением поверхностного плазмонного резонанса (SPR) pK_d , составляющим более приблизительно 8. В другом аспекте соединения характеризуются значением SPR pK_d , составляющим более приблизительно 9. В другом аспекте соединения характеризуются значением SPR pK_d , составляющим более приблизительно 10.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются фармацевтически приемлемой селективностью в отношении FAP относительно PREP, измеренной, как описано для анализа ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества) и анализа ингибирования hPREP, приведенных в примерах ниже. В одном аспекте соединения являются по меньшей мере приблизительно в 50 раз более селективными в отношении FAP относительно PREP. В другом аспекте соединения являются по меньшей мере приблизительно в 100 раз более селективными в отношении FAP относительно PREP. В другом аспекте соединения являются по меньшей мере приблизительно в 1000 раз более селективными в отношении FAP относительно PREP. В другом аспекте соединения являются по меньшей мере приблизительно в 10000 раз более селективными в отношении FAP относительно PREP. В другом аспекте соединения характеризуются значением PREP IC_{50} , составляющим более приблизительно 0,1 мкМ. В другом аспекте соединения характеризуются значением PREP IC_{50} , составляющим более приблизительно 1,0 мкМ. В другом аспекте соединения характеризуются значением PREP IC_{50} , составляющим более приблизительно 10,0 мкМ.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются фармацевтически приемлемой селективностью в отношении FAP относительно DPP7, измеренной, как описано для анализа ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества) и анализа селективности DPP7, приведенных в примерах ниже. В одном аспекте соединения являются по меньшей мере приблизительно в 50 раз более селективными в отношении FAP относительно DPP7. В другом аспекте соединения являются по меньшей мере приблизительно в 100 раз более селективными в отношении FAP относительно DPP7. В другом аспекте соединения являются по меньшей мере приблизительно в 1000 раз более селективными в отношении FAP относительно DPP7. В другом аспекте соединения являются по меньшей мере приблизительно в 10000 раз более селективными в отношении FAP относительно DPP7. В другом аспекте соединения характеризуются значением IC_{50} в отношении DPP7, которое составляет более приблизительно 0,1 мкМ. В другом аспекте соединения характеризуются значением IC_{50} в отношении DPP7, которое составляет более приблизительно 1 мкМ. В другом аспекте соединения характеризуются значением IC_{50} в отношении DPP7, которое составляет более приблизительно 10 мкМ.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются фармацевтически приемлемой селективностью в отношении FAP относительно DPP8 и/или DPP9, измеренной, как описано для анализа ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества), анализа селективности DPP8 и анализа селективности DPP9, приведенных в примерах ниже. В одном аспекте соединения являются селективными в отношении FAP относительно DPP8. В другом аспекте соединения являются селективными в отношении FAP относительно DPP9. В другом аспекте соединения являются селективными в отношении FAP относительно и DPP8, и DPP9. В одном аспекте соединения являются по меньшей мере приблизительно в 50 раз более селективными в отношении FAP относительно DPP8 и/или DPP9. В другом аспекте соединения являются по меньшей мере приблизительно в 100 раз более селективными в отношении FAP относительно DPP8 и/или DPP9. В другом аспекте соединения являются по меньшей мере приблизительно в 500 раз более селективными в отношении FAP относительно DPP8 и/или DPP9. В другом аспекте соединения являются по меньшей мере приблизительно в 1000 раз более селективными в отношении FAP относительно DPP8 и/или DPP9. В другом аспекте соединения характеризуются значением IC_{50} относительно DPP8 и/или DPP9, которое составляет более приблизительно 0,01 мкМ. В другом аспекте соединения характеризуются значением IC_{50} относительно DPP8 и/или DPP9, которое составляет более приблизительно 0,1 мкМ. В другом аспекте соединения характеризуются

значением IC_{50} относительно DPP8 и/или DPP9, которое составляет более приблизительно 0,4 мкМ.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются фармацевтически приемлемой метаболической стабильностью, измеренной, как описано для анализа микросом печени человека (HLM), приведенного в примерах ниже. В одном аспекте соединения характеризуются значением HLM CL_{int} , составляющим менее приблизительно 300 мкл/мин./мг. В другом аспекте соединения характеризуются значением HLM CL_{int} , составляющим менее приблизительно 100 мкл/мин./мг. В другом аспекте соединения характеризуются значением HLM CL_{int} , составляющим менее приблизительно 50 мкл/мин./мг.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются фармацевтически приемлемой метаболической стабильностью, измеренной, как описано для анализа гепатоцитов крысы (гНер), приведенного в примерах ниже. В одном аспекте соединения характеризуются значением гНер CL_{int} , составляющим менее приблизительно 300 мкл/мин./ 10^6 клеток. В другом аспекте соединения характеризуются значением гНер CL_{int} , составляющим менее приблизительно 100 мкл/мин./ 10^6 клеток. В другом аспекте соединения характеризуются значением гНер CL_{int} , составляющим менее приблизительно 50 мкл/мин./ 10^6 клеток.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются фармацевтически приемлемой собственной проницаемостью Caco-2 АВ, измеренной, как описано для анализа собственной проницаемости Caco-2 АВ, приведенного в примерах ниже. В одном аспекте соединения характеризуются кажущейся собственной проницаемостью Caco-2, составляющей по меньшей мере приблизительно $0,1 \times 10^6$ см/с. В другом аспекте соединения характеризуются кажущейся собственной проницаемостью Caco-2, составляющей по меньшей мере приблизительно $0,5 \times 10^6$ см/с. В другом аспекте соединения характеризуются кажущейся собственной проницаемостью Caco-2, составляющей по меньшей мере приблизительно 1×10^6 см/с.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются фармацевтически приемлемой двунаправленной кажущейся проницаемостью Caco-2 (ABBA) от А до В, измеренной, как описано для анализа двунаправленной кажущейся проницаемости Caco-2 (ABBA) от А до В, приведенного в примерах ниже. В одном аспекте соединения характеризуются двунаправленной кажущейся проницаемостью Caco-2 (ABBA) от А до В, составляющей по меньшей мере приблизительно $0,1 \times 10^6$ см/с. В другом аспекте соединения характеризуются двунаправленной кажущейся проницаемостью Caco-2 (ABBA) от А до В, составляющей

по меньшей мере приблизительно $0,25 \times 10^6$ см/с. В другом аспекте соединения характеризуются двунаправленной кажущейся проницаемостью Сасо-2 (АВВА) от А до В, составляющей по меньшей мере приблизительно $0,5 \times 10^6$ см/с.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются фармацевтически приемлемой кинетической растворимостью, измеренной, как описано для анализа кинетической растворимости, приведенного в примерах ниже. В одном аспекте соединения характеризуются кинетической растворимостью, составляющей по меньшей мере приблизительно 1 мкМ. В другом аспекте соединения характеризуются кинетической растворимостью, составляющей по меньшей мере приблизительно 10 мкМ. В другом аспекте соединения характеризуются кинетической растворимостью, составляющей по меньшей мере приблизительно 25 мкМ. В другом аспекте соединения характеризуются кинетической растворимостью, составляющей по меньшей мере приблизительно 50 мкМ.

L. Соли

Соединения по настоящему изобретению могут находиться в солевой форме или отличной от солевой форме (т. е. в виде свободного основания), и настоящее изобретение предусматривает как солевые формы, так и отличные от солевой формы. Соединения могут образовывать соли присоединения кислоты или соли присоединения основания. В целом, соль присоединения кислоты может быть получена с применением различных неорганических или органических кислот. Такие соли, как правило, могут быть образованы, например, посредством смешивания соединения с кислотой (например, стехиометрического количества кислоты) с применением различных способов, известных из уровня техники. Данное смешивание может происходить в воде, органическом растворителе (например, простом эфире, этилацетате, этаноле, метаноле, изопропаноле или ацетонитриле) или в водной/органической смеси. В другом аспекте соли присоединения кислоты представляют собой, например, трифторацетатную соль, муравьинокислую соль, уксуснокислую соль или хлористоводородную соль. В целом, соль присоединения основания может быть получена с применением различных неорганических или органических оснований, например, соли щелочного или щелочноземельного металла, например, соли натрия, кальция или магния, или солей других металлов, например, соли калия или цинка, или аммонийной соли, или соли с органическим основанием, например, метиламина, диметиламина, триметиламина, пиперидина или морфолина. Специалисту в данной области техники будут известны общие принципы и методики получения фармацевтических солей, такие как описанные, например, в *J Pharm Sci.* 1977 66, 1. Примеры фармацевтически приемлемых солей также

описаны в “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

М. Изомеры

Соединения и соли по настоящему изобретению могут существовать в одной или нескольких геометрических, оптических, энантиомерных и диастереомерных формах, в том числе без ограничения цис- и транс-формах, *E*- и *Z*-формах и *R*-, *S*- и мезо-формах. Если не указано иное, ссылка на определенное соединение включает все такие изомерные формы, в том числе их рацемические и другие смеси. При необходимости такие изомеры могут быть выделены из их смесей путем применения или адаптации известных способов (например, хроматографических методик и методик перекристаллизации). При необходимости такие изомеры могут быть получены путем применения или адаптации известных способов. В некоторых вариантах осуществления отдельный стереоизомер получают посредством выделения его из смеси изомеров (например, рацемата) с применением, например, хирального хроматографического разделения. В других вариантах осуществления отдельный стереоизомер получают путем прямого синтеза, например, из хирального исходного материала.

Конкретный энантиомер соединения, описанного в данном документе, может быть более активным, чем другие энантиомеры того же соединения. В одном варианте осуществления соединение или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой отдельный энантиомер, находящийся в энантиомерном избытке (%*ee*), составляющем ≥ 90 , $\geq 95\%$, $\geq 96\%$, ≥ 97 , $\geq 98\%$ или $\geq 99\%$. В одном аспекте отдельный энантиомер присутствует в энантиомерном избытке (%*ee*), составляющем $\geq 99\%$.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой отдельный энантиомер, находящийся в энантиомерном избытке (%*ee*), составляющем ≥ 90 , $\geq 95\%$, $\geq 96\%$, ≥ 97 , $\geq 98\%$ или $\geq 99\%$, или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. В одном аспекте отдельный энантиомер присутствует в энантиомерном избытке (%*ee*), составляющем $\geq 99\%$.

Н. Дополнительные формы

Соединения и соли по настоящему изобретению могут находиться в различных таутомерных формах, и данное описание охватывает все такие таутомерные формы. “Таутомеры” представляют собой структурные изомеры, которые находятся в равновесии в результате миграции атома водорода.

Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли могут находиться как в формах сольватов (таких как гидраты), так и в несольватированных формах, и данное описание охватывает все такие сольваты.

Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли могут находиться в кристаллической или аморфной форме, и данное описание охватывает все такие формы.

Соединения и соли по настоящему изобретению могут быть изотопно мечеными (или “радиоизотопно мечеными”). В таких случаях один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличными от обычно встречающихся в природе атомной массы или массового числа. Данное описание охватывает изотопно меченые формы соединений, раскрытых в данном документе. Примеры изотопов, которые могут быть включены, предусматривают ^2H (также обозначается как “D”, дейтерий), ^3H (также обозначается как “T”, тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O и ^{36}Cl . Изотоп, который применяется, будет зависеть от конкретного применения этого радиоизотопно меченого производного. Например, ^3H или ^{14}C часто являются пригодными для мечения рецептора и конкурентных анализов *in vitro*. ^{11}C часто является пригодным для применений, предназначенных для радиовизуализации. В некоторых вариантах осуществления радионуклид представляет собой ^3H . В некоторых вариантах осуществления радионуклид представляет собой ^{14}C . В некоторых вариантах осуществления радионуклид представляет собой ^{11}C .

О. Промежуточные соединения

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены дополнительные соединения, которые являются пригодными в качестве промежуточных соединений, для получения соединений по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемых солей.

III. Способы применения

Раскрытые соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли являются ингибиторами активности белка активации пролилэндопептидазы фибробластов (FAP). FAP представляет собой эндопептидазу, которая ферментативно расщепляет субстраты, участвующие в метаболизме глюкозы и липидов, фибринолизе и продукции коллагена.

Считается, что FAP расщепляет и инактивирует фактор роста фибробластов человека 21 (FGF-21) (*Biochem J* **2016**, 473, 605), белок, участвующий в регуляции метаболизма глюкозы и липидов. Предполагается, что ингибирование FAP увеличивает уровни эндогенного FGF-21 и передачу сигналов и приводит, например, к уменьшению стеатоза,

улучшению чувствительности к инсулину, улучшению толерантности к глюкозе, снижению массы тела и/или снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Также считается, что FAP расщепляет α 2-антиплазмин человека (α 2AP) (*Blood* **2004** 103, 3783), белок, участвующий в регуляции фиброза и фибринолиза. Восстановление тканей включает коагуляцию, что приводит к отложению фибрина. Фибрин тромба обычно подвергается лизису, в основном, плазмином при превращении его из неактивной формы (плазминогена) активаторами плазминогена. Фибринолиз ингибируется ингибитором активатора плазминогена-1 (PAI-1), ингибитором активатора плазминогена-2 (PAI-2) и α 2AP (*Experimental & Molecular Medicine* **2020**, 52, 367), каждый из которых индуцируется травмой ткани. FAP превращает α 2AP в более активную форму, которая снижает активность плазмينا и увеличивает отложение фибрина в месте повреждения. Предполагается, что ингибирование FAP усиливает фибринолиз и улучшает регенерацию тканей в месте повреждения (*J Thromb Haemost* **2013**, 11, 2029; *Proteomics Clin. Appl.* **2014**, 8, 454).

Также считается, что FAP способствует продукции и отложению коллагена и играет роль в усилении фиброза за счет измененного оборота внеклеточного матрикса (ECM) (*J Biol Chem* **2016**, 8, 291). Предполагается, что ингибирование FAP приводит к уменьшению отложения коллагена и уменьшению воспаления (*Inflamm Bowel Dis.* **2018**, 18, 332).

В виду вышеизложенного, предполагается, что ингибирование FAP в совокупности уменьшает фиброз и воспаление за счет снижения активности звездчатых клеток печени и усиления фибринолиза, и дополнительно обеспечивает положительные метаболические эффекты за счет усиления передачи сигналов FGF21 и улучшенной толерантности к глюкозе.

Следовательно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или предупреждения FAP-опосредованного состояния у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или предупреждения состояния, характеризующегося сверхэкспрессией FAP у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или предупреждения заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по

настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте заболевание печени представляет собой жировую болезнь печени. В другом аспекте заболевание печени представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD). В другом аспекте NAFLD выбран из группы, состоящей из изолированного стеатоза, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза печени и цирроза печени. В другом аспекте заболевание печени представляет собой терминальную стадию заболевания печени. В другом аспекте субъект также страдает от одного или нескольких состояний, выбранных из группы, состоящей из ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности, диабета 2 типа и почечной недостаточности, или восприимчив к ним.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, где субъект характеризуется индексом массы тела (BMI), составляющим от 27 кг/м² до 40 кг/м². В одном аспекте субъект характеризуется BMI, составляющим от 30 кг/м² до 39,9 кг/м². В другом аспекте субъект характеризуется BMI, составляющим по меньшей мере 40 кг/м². В другом аспекте субъект характеризуется избыточным весом. В другом аспекте субъект характеризуется ожирением. В другом аспекте заболевание печени представляет собой NAFLD. В другом аспекте заболевание печени представляет собой NASH. В другом аспекте заболевание печени представляет собой фиброз печени. В другом аспекте заболевание печени представляет собой цирроз печени.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, где субъект также страдает от дислипидемии или восприимчив к ней. В другом аспекте заболевание печени представляет собой NAFLD. В другом аспекте заболевание печени представляет собой NASH. В другом аспекте заболевание печени представляет собой фиброз печени. В другом аспекте заболевание печени представляет собой цирроз печени.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, где субъект также страдает от инсулинорезистентности или восприимчив к ней. В другом аспекте заболевание печени

представляет собой NAFLD. В другом аспекте заболевание печени представляет собой NASH. В другом аспекте заболевание печени представляет собой фиброз печени. В другом аспекте заболевание печени представляет собой цирроз печени.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, где субъект также страдает от по меньшей мере одного из диабета 2 типа и почечной недостаточности или восприимчив к ним. В другом аспекте заболевание печени представляет собой NAFLD. В другом аспекте заболевание печени представляет собой NASH. В другом аспекте заболевание печени представляет собой фиброз печени. В другом аспекте заболевание печени представляет собой цирроз печени.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, где субъект также страдает от диабета 2 типа или восприимчив к нему. В другом аспекте заболевание печени представляет собой NAFLD. В другом аспекте заболевание печени представляет собой NASH. В другом аспекте заболевание печени представляет собой фиброз печени. В другом аспекте заболевание печени представляет собой цирроз печени.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, где субъект также страдает от почечной недостаточности или восприимчив к ней. В другом аспекте заболевание печени представляет собой NAFLD. В другом аспекте заболевание печени представляет собой NASH. В другом аспекте заболевание печени представляет собой фиброз печени. В другом аспекте заболевание печени представляет собой цирроз печени.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ снижения количества жира в печени у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте субъект страдает от NAFLD или восприимчив к нему. В другом аспекте субъект страдает от NASH или восприимчив к нему. В другом аспекте субъект страдает от фиброза печени или восприимчив к нему. В другом аспекте субъект страдает от цирроза печени или

восприимчив к нему. В другом аспекте субъект также страдает от одного или нескольких состояний, выбранных из группы, состоящей из ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности, диабета 2 типа и почечной недостаточности, или восприимчив к ним.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или предупреждения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте NAFLD представляет собой 1 стадию NAFLD. В другом аспекте NAFLD представляет собой 2 стадию NAFLD. В другом аспекте NAFLD представляет собой 3 стадию NAFLD. В другом аспекте NAFLD представляет собой 4 стадию NAFLD. См., например, “The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases,” *Hepatology*, **2018**, Vol. 67, No. 1,. В другом аспекте субъект также страдает от одного или нескольких состояний, выбранных из группы, состоящей из ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности, диабета 2 типа и почечной недостаточности, или восприимчив к ним.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или предупреждения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте NASH представляет собой 1 стадию NASH. В другом аспекте NASH представляет собой 2 стадию NASH. В другом аспекте NASH представляет собой 3 стадию NASH. В другом аспекте NASH представляет собой 4 стадию NASH. В другом аспекте субъект также страдает от одного или нескольких состояний, выбранных из группы, состоящей из ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности, диабета 2 типа и почечной недостаточности, или восприимчив к ним.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или предупреждения фиброза печени у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте субъект страдает от 3 стадии фиброза печени. В другом аспекте субъект также страдает от одного или нескольких состояний, выбранных из группы, состоящей из ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности, диабета 2 типа и почечной недостаточности, или восприимчив к ним.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или предупреждения цирроза у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте субъект страдает от F4 стадии цирроза печени. В другом аспекте субъект также страдает от одного или нескольких состояний, выбранных из группы, состоящей из ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности, диабета 2 типа и почечной недостаточности, или восприимчив к ним.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или предупреждения сахарного диабета 2 типа у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте субъект является субъектом, страдающим от диабетической болезни почек. В другом аспекте субъект страдает от почечной недостаточности. В другом аспекте введение соединения является дополнением к режиму питания и физической нагрузке. В другом аспекте введение соединения также снижает вес тела и/или лечит ожирение. В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим от 27 кг/м^2 до 40 кг/м^2 . В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим от 30 кг/м^2 до $39,9 \text{ кг/м}^2$. В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим по меньшей мере 40 кг/м^2 . В другом аспекте субъект характеризуется избыточным весом. В другом аспекте субъект характеризуется ожирением.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ улучшения гликемического контроля у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте субъект является субъектом, страдающим от сахарного диабета 2 типа. В другом аспекте субъект является субъектом, страдающим от диабетической болезни почек. В другом аспекте субъект страдает от почечной недостаточности. В другом аспекте введение соединения является дополнением к режиму питания и физической нагрузке. В другом аспекте введение соединения также снижает вес тела и/или лечит ожирение. В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим от 27 кг/м^2 до 40 кг/м^2 . В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим от 30 кг/м^2 до $39,9 \text{ кг/м}^2$. В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим по меньшей мере 40 кг/м^2 . В другом аспекте субъект характеризуется избыточным весом. В другом аспекте субъект характеризуется ожирением.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ улучшения гликемического контроля у субъекта с сахарным диабетом 2 типа и диабетической болезнью почек путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте введение соединения является дополнением к режиму питания и физической нагрузке. В другом аспекте введение соединения также снижает вес тела и/или лечит ожирение. В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим от 27 кг/м² до 40 кг/м². В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим от 30 кг/м² до 39,9 кг/м². В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим по меньшей мере 40 кг/м². В другом аспекте субъект характеризуется избыточным весом. В другом аспекте субъект характеризуется ожирением.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ улучшения гликемического контроля у субъекта с сахарным диабетом 2 типа и почечной недостаточностью путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте введение соединения является дополнением к режиму питания и физической нагрузке. В другом аспекте введение соединения также снижает вес тела и/или лечит ожирение. В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим от 27 кг/м² до 40 кг/м². В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим от 30 кг/м² до 39,9 кг/м². В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим по меньшей мере 40 кг/м². В другом аспекте субъект характеризуется избыточным весом. В другом аспекте субъект характеризуется ожирением.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или предупреждения инсулинорезистентности у субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В другом аспекте субъект является субъектом, страдающим от сахарного диабета 2 типа. В другом аспекте субъект является субъектом, страдающим от диабетической болезни почек. В другом аспекте субъект страдает от почечной недостаточности. Инсулинорезистентность может быть измерена, например, с использованием гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности (HOMA-IR) и/или индекса MATSUDA. HOMA-IR поясняется, например, в *Diabetologia* 1985, 28, 412, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Индекс MATSUDA поясняется, например, в *Diabetes Care* 1999, 22, 1462, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или предупреждения нарушения толерантности к глюкозе у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте субъект является субъектом, страдающим от сахарного диабета 2 типа. В другом аспекте субъект является субъектом, страдающим от диабетической болезни почек. В другом аспекте субъект страдает от почечной недостаточности.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения сердечно-сосудистого состояния у субъекта, нуждающегося в лечении, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте сердечно-сосудистое состояние выбрано из группы, состоящей из сердечной недостаточности, кардиомиопатии, атеросклероза, венозной тромбоэмболии и фибрилляции предсердий. В одном аспекте сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность. В другом аспекте сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF). В другом аспекте сердечно-сосудистое состояние представляет собой кардиомиопатию. В другом аспекте кардиомиопатия выбрана из группы, состоящей из гипертрофической кардиомиопатии, дилатационной кардиомиопатии, рестриктивной кардиомиопатии, гипертрофической кардиомиопатии, ишемической кардиомиопатии, ишемической кардиомиопатии, дилатационной кардиомиопатии и идиопатической кардиомиопатии. В другом аспекте сердечно-сосудистое состояние представляет собой атеросклероз. В другом аспекте сердечно-сосудистое состояние представляет собой венозную тромбоэмболию. В другом аспекте сердечно-сосудистое состояние представляет собой фибрилляцию предсердий.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения ожирения или состояния, связанного с ожирением, у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте состояние, связанное с ожирением, представляет собой метаболическое состояние, связанное с ожирением. В другом аспекте состояние, связанное с ожирением, выбрано из группы, состоящей из инсулинорезистентности, преддиабета, сахарного диабета 2 типа, нарушения толерантности к глюкозе, повышенного уровня глюкозы натощак и типов глюкозагономы. В другом аспекте состояние, связанное с ожирением, представляет собой дислипидемию. В другом аспекте состояние, связанное с ожирением, представляет собой сердечно-сосудистое состояние, выбранное из группы, состоящей из сердечной

недостаточности, кардиомиопатии, атеросклероза, венозной тромбоэмболии и фибрилляции предсердий. В другом аспекте состояние, связанное с ожирением, представляет собой заболевание почек.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ снижения веса тела у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте субъект является субъектом, страдающим от сахарного диабета 2 типа. В другом аспекте субъект является субъектом, страдающим от диабетической болезни почек. В другом аспекте субъект страдает от почечной недостаточности. В другом аспекте введение соединения является дополнением к режиму питания и физической нагрузке. В другом аспекте введение соединения также снижает вес тела и/или лечит ожирение. В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим от 27 кг/м² до 40 кг/м². В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим от 30 кг/м² до 39,9 кг/м². В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим по меньшей мере 40 кг/м². В другом аспекте субъект характеризуется избыточным весом. В другом аспекте субъект характеризуется ожирением. В другом аспекте вес субъекта снижается, например, на по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% или 40%.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ снижения содержания жира в организме у субъекта, нуждающегося в лечении, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В другом аспекте субъект является субъектом, страдающим от сахарного диабета 2 типа. В другом аспекте субъект является субъектом, страдающим от диабетической болезни почек. В другом аспекте субъект страдает от почечной недостаточности. В другом аспекте введение соединения является дополнением к режиму питания и физической нагрузке. В другом аспекте введение соединения также снижает вес тела и/или лечит ожирение. В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим от 27 кг/м² до 40 кг/м². В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим от 30 кг/м² до 39,9 кг/м². В другом аспекте субъект характеризуется ВМІ, составляющим по меньшей мере 40 кг/м². В другом аспекте субъект характеризуется избыточным весом. В другом аспекте субъект характеризуется ожирением. В другом аспекте жир представляет собой жир в печени.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или предупреждения фиброза у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему

изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте фиброз представляет собой интерстициальное заболевание легкого. В другом аспекте фиброз представляет собой интерстициальное заболевание легкого с прогрессирующим фиброзом. В другом аспекте интерстициальное заболевание легкого представляет собой фиброз легких. В другом аспекте интерстициальное заболевание легкого представляет собой идиопатический фиброз легких (IPF).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ стимулирования ремоделирования ткани у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте субъект перенес повреждение сердечной ткани из-за инфаркта миокарда.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ стимулирования заживления ран и/или снижения образования спаек у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте введение соединения способствует заживлению ран и/или снижению образования спаек за счет повышенного фибринолиза.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или предупреждения келоидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте келоидное нарушение выбрано из группы, состоящей из образования рубцов, келоидных опухолей и келоидных рубцов.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или предупреждения воспаления у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте воспаление представляет собой хроническое воспаление. В одном аспекте хроническое воспаление выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, остеоартрита и болезни Крона. В другом аспекте хроническое воспаление представляет собой ревматоидный артрит.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в лечении, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака тонкой кишки,

рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака легкого, рака головы и шеи, рака яичников, гепатоцеллюлярной карциномы, рака пищевода, рака гипофаринкса, рака носоглотки, рака гортани, клеток миеломы, рака мочевого пузыря, холангиоцеллюлярной карциномы, светлоклеточной карциномы почки, нейроэндокринной опухоли, онкогенной остеомалации, саркомы, СUP (карциномы неизвестного первичного происхождения), карциномы щитовидной железы, десмоидных опухолей, глиомы, астроцитомы, карциномы шейки матки и рака предстательной железы. В другом аспекте рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному.

Субъектом, подлежащим лечению, как правило, будет человек или млекопитающее, отличное от человека, в частности человек. Подходящие субъекты могут также включать домашних или диких животных; животных-компаньонов (включая собак, кошек и т. п.); сельскохозяйственных животных (включая лошадей, коров и других жвачных животных, свиней, домашнюю птицу, кроликов и т. п.); приматов (включая обезьян, таких как макаки-резусы, яванские макаки (также известны как крабоядные или длиннохвостые), мартышки, тамарины, шимпанзе, макаки и т. п.); и грызунов (включая крыс, мышей, песчанок, морских свинок и т. п.).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли для применения в качестве лекарственных препаратов.

Как обсуждалось выше, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено применение соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей для лечения или предупреждения FAP-опосредованного состояния.

Как обсуждалось выше в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено применение соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей для изготовления лекарственных препаратов, предназначенных для лечения или предупреждения FAP-опосредованного состояния.

IV. Комбинация видов терапии и комбинации с фиксированной дозой

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в способах, описанных выше, либо как отдельные фармакологические средства или в комбинации с другими фармакологическими средствами или методиками. Такие виды комбинированной терапии могут осуществляться путем одновременного, последовательного или отдельного дозирования отдельных компонентов лечения. В таких комбинированных видах терапии (и соответствующих комбинированных продуктах) применяются соединения по настоящему изобретению в диапазоне дозировок, описанном в данной заявке, и другое

фармакологическое средство(-а), как правило, в одобренном для него диапазоне(-ах) дозировок.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена комбинация, подходящая для применения в лечении состояния, выбранного из ранее обсуждаемых состояний, где комбинация содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор натрий-глюкозного транспортного белка-2 (SGLT2). В одном аспекте ингибитор SGLT2 выбран из группы, состоящей из канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, эртуглифлозина, ипраглифлозина, лусеоглифлозина и ремоглифлозина. В другом аспекте ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена комбинация, подходящая для применения в лечении состояния, выбранного из ранее обсуждаемых состояний, где комбинация содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и метформин.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена комбинация, подходящая для применения в лечении состояния, выбранного из ранее обсуждаемых состояний, где комбинация содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1). В одном аспекте ингибитор SGLT2 выбран из группы, состоящей из эксенатида, лираглутида, ликсисенатида, албиглутида, дулаглутида и семаглутида.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена комбинация, подходящая для применения в лечении состояния, выбранного из ранее обсуждаемых состояний, где комбинация содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор дипептидилпептидазы-4 (DPP4). В одном аспекте ингибитор DPP4 выбран из группы, состоящей из ситаглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина, линаглиптина, гемиглиптина, анаглиптина, тенелиглиптина, алоглиптина, трелаглиптина, омариглиптина, эвоглиптина, гозоглиптина и дутоглиптина.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена комбинация, подходящая для применения в лечении состояния, выбранного из ранее обсуждаемых состояний, где комбинация содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и агонист рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR). В одном аспекте агонист PPAR представляет собой агонист PPAR α . В другом аспекте агонист PPAR представляет собой

агонист PPAR γ . В другом аспекте агонист PPAR представляет собой агонист PPAR α/γ . В другом аспекте агонист PPAR выбран из группы, состоящей из клофибрата, гемфиброзила, ципрофибрата, безафибрата и фенофибрата. В другом аспекте агонист PPAR представляет собой тиазолидиндион. В другом аспекте тиазолидиндион выбран из группы, состоящей из пиоглитазона, росиглитазона, лобеглитазона и ривоглитазона. В другом аспекте агонист PPAR стимулирует экспрессию FGF21 в печени.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль; одно или несколько фармакологических средств, выбранных из ингибиторов SGLT2, метформина, агонистов GLP1, ингибиторов DPP4 и агонистов PPAR; и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. Такая комбинация может использоваться для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении состояния, выбранного из ранее обсуждаемых состояний. В одном аспекте фармацевтическая композиция содержит ингибитор SGLT2. В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит метформин. В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит агонист GLP1. В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит ингибитор DPP4. В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит агонист PPAR.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена комбинация, подходящая для применения в лечении рака, где комбинация содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор контрольных точек иммунного ответа. В одном аспекте ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из группы, состоящей из антител к PD-1, антител к PD-L1, антител к CTLA4, агонистов TLR7, агонистов CD40, антагонистов Lag-3 и агонистов OX40. В другом аспекте ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело к PD-1 (например, пембролизумаб (Keytruda), ниволумаб (Opdivo), цемиплимаб (Libtayo) и т. д.). В другом аспекте ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело к PD-L1 (например, атезолизумаб (Tecentriq), авелумаб (Bavencio), дурвалумаб (Imfinzi) и т. д.). В другом аспекте ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело к CTLA4 (например, ипилимумаб (Yervoy), тремелимумаб и т. д.). В другом аспекте рак выбран из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака толстой кишки и рака прямой кишки.

V. Фармацевтические композиции

Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли могут быть введены в виде фармацевтических композиций, содержащих одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Выбор вспомогательного(-ых) вещества(-в) для включения в определенную композицию будет зависеть от таких факторов, как способ введения и форма обеспечиваемой композиции. Пригодные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества общеизвестны специалистам в данной области техники и описаны, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition, Pharmaceutical Press, edited by Rowe, Ray C; Sheskey, Paul J; Quinn, Marian. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут выполнять функцию, например, вспомогательных средств, разбавителей, носителей, стабилизаторов, ароматизаторов, красителей, наполнителей, связующих веществ, разрыхлителей, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, загустителей и средств для нанесения покрытия. Как будет понятно специалистам в данной области техники, некоторые фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут выполнять более чем одну функцию и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от количества вспомогательного вещества, находящегося в композиции, и от того, какие еще вспомогательные вещества присутствуют в композиции.

Композиции могут находиться в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких желатиновых капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или настоек), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонкодисперсного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем инсуффляции (например, в виде тонкодисперсного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения дозы), или в виде суппозитория для ректального введения дозы. Композиции могут быть получены с помощью традиционных процедур с применением традиционных фармацевтических вспомогательных веществ, общеизвестных в данной области техники. Таким образом, композиции, предназначенные

для перорального применения, могут содержать, например, один или несколько красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервирующих средств.

Суточная доза обязательно будет варьировать в зависимости от получающего лечение субъекта, конкретного пути введения, каких-либо вводимых совместно терапевтических средств и тяжести заболевания, подлежащего лечению, и может включать однократную или многократные дозы. Конкретные дозировки могут регулироваться, например, в зависимости от состояния, которое подлежит лечению; возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и рациона питания субъекта; путей введения; интервалов доз; скорости экскреции; и других лекарственных средств, вводимых субъекту совместно. Врач с обычной квалификацией, которому предоставлено описание настоящей заявки, сможет определять подходящие дозировки и режимы введения терапевтического средства субъекту и при необходимости корректировать такие дозировки и режимы введения во время курса лечения в соответствии со способами, общеизвестными в области терапии. Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, как правило, будут вводить теплокровному животному в стандартной дозе в пределах диапазона, составляющего 2,5-5000 мг/м² площади поверхности тела животного или приблизительно 0,05-100 мг/кг, и данное количество в норме обеспечивает терапевтически эффективную дозу. Стандартная лекарственная форма, такая как таблетка или капсула, может содержать, например, от 0,1 до 500 мг, от 0,1 до 250 мг, от 0,1 до 100 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции для применения в терапии, содержащие соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции для применения в лечении FAP-опосредованного состояния, содержащие соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В одном аспекте FAP-опосредованное состояние выбрано из группы, состоящей из заболевания печени, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых состояний, ожирения, состояний, связанных с ожирением, фиброза, келоидного нарушения, воспаления и рака.

VI. Наборы

В настоящем изобретении дополнительно представлены наборы, содержащие стандартную лекарственную форму, содержащую соединение по настоящему

изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, содержащуюся в упаковочном материале, и этикетку или листок-вкладыш, который указывает на то, что стандартная лекарственная форма может использоваться для лечения одного или нескольких из ранее описанных состояний.

В некоторых вариантах осуществления набор содержит стандартную лекарственную форму, содержащую соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, содержащуюся в упаковочном материале, и этикетку или листок-вкладыш, который указывает на то, что фармацевтическая композиция может использоваться для лечения FAP-опосредованного состояния. В другом аспекте FAP-опосредованное состояние представляет собой заболевание печени. В другом аспекте заболевание печени выбрано из группы, состоящей из жировой болезни печени, терминальной стадии заболевания печени и цирроза печени. В другом аспекте заболевание печени выбрано из группы, состоящей из неалкогольного стеатогепатита (NASH) и неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD).

В некоторых вариантах осуществления набор содержит: (a) первую стандартную лекарственную форму, содержащую соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль; (b) вторую стандартную лекарственную форму, содержащую фармакологическое средство, выбранное из группы, состоящей из ингибиторов SGLT2, метформин, агонисты GLP1, ингибиторы DPP4 и агонисты PPAR; (c) средство-контейнер для содержания указанных первой и второй лекарственных форм и (d) этикетку или листок-вкладыш, который указывает на то, что первая стандартная лекарственная форма и вторая стандартная лекарственная форма могут использоваться для лечения FAP-опосредованного состояния.

VII. Способы получения

В настоящем изобретении дополнительно представлены способы получения соединений формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV), (IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) и (XI) и их фармацевтически приемлемых солей.

Указанные ниже схемы 1-14 иллюстрируют пути синтеза соединений формулы (II), где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и X^1 являются такими, как определено в формуле (I), R^7 представляет собой алкильную группу (например, метил, этил или *трет*-бутил), и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой уходящие группы (например, Cl, Br, I или OTf). Специалисту в данной области техники будет понятно, что такие способы являются иллюстративными и не включают все возможные способы получения соединений по настоящему изобретению. Заместители R^X в каждой схеме являются такими, как определено для соединений по настоящему изобретению, если не указано иное. Известно, что способы получения,

описанные в схемах 1-14, могут осуществляться, начиная с любого энантиомера или рацемической смеси соединений формулы (2), (4), (6), (8), (9), (10), (11), (12), (13) или (14), с получением соединений формулы (II) или любого стереоизомера формулы (II).

СХЕМА 1

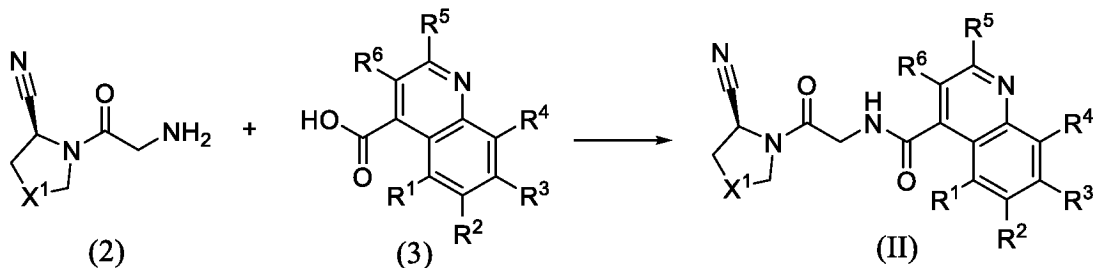


Схема 1 иллюстрирует пути синтеза определенных соединений формулы (II).

Соединение формулы (2) может быть введено в реакцию с соединением формулы (3) с получением соединения формулы (II). Реакция может быть осуществлена с применением подходящих реагентов для реакции сочетания (например, НАТУ, НОБт/EDC или ТЗР) в присутствии основания (как правило, органического основания, такого как DIPEA или TEA) с применением растворителя, такого как DCM, DMF, EtOAc или MeCN или их смеси, и при температурах, находящихся в диапазоне, как правило, от 0°C до 60°C.

СХЕМА 2

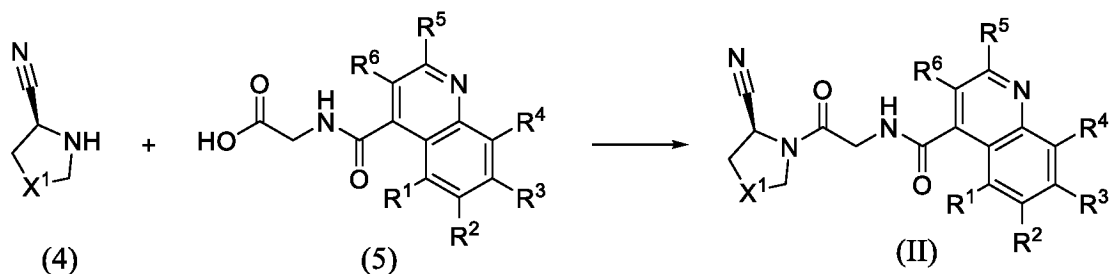


Схема 2 иллюстрирует дополнительные пути синтеза определенных соединений формулы (II). Соединение формулы (4) может быть введено в реакцию с соединением формулы (5) с получением соединения формулы (II). Реакция может быть осуществлена с применением подходящих реагентов для реакции сочетания (например, НАТУ, НОБт/EDC или ТЗР) в присутствии основания (как правило, органического основания, такого как DIPEA или TEA) с применением растворителя, такого как DCM, DMF, EtOAc или MeCN или их смеси, и при температурах, находящихся в диапазоне, как правило, от 0°C до 60°C.

СХЕМА 3

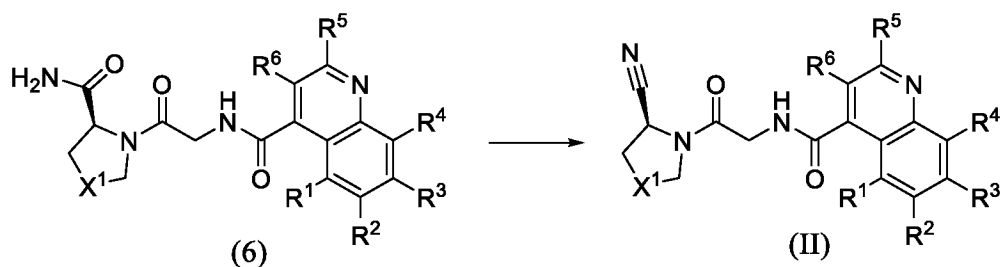


Схема 3 иллюстрирует дополнительные пути синтеза определенных соединений формулы (II). Соединение формулы (6) может быть преобразовано в соединение формулы (II) посредством дегидратации с применением подходящего реагента (как правило, TFAA или ТЗР) в растворителе, таком как DCM, DMF, EtOAc или MeCN или их смеси, и при температуре, находящейся в диапазоне, как правило, от 0°C до 120°C.

СХЕМА 4

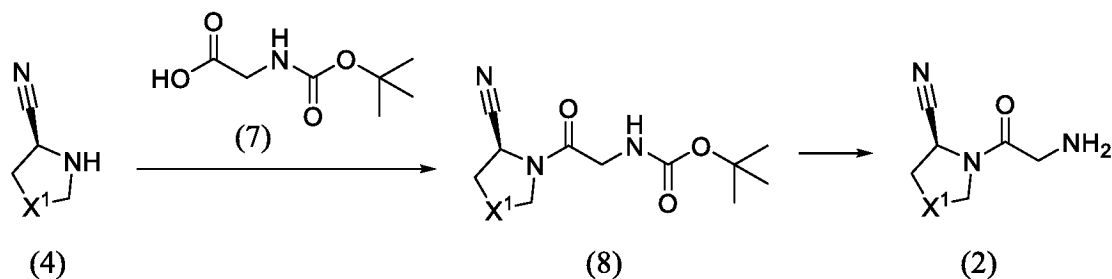


Схема 4 иллюстрирует пути синтеза определенных соединений формулы (2). Соединение формулы (4) может быть введено в реакцию с (*tert*-бутоксикарбонил)-глицином (7) с получением соединения формулы (8). Реакция может быть осуществлена с применением подходящих реагентов для реакции сочетания (например, NATU, HOBT/EDC или ТЗР) в присутствии основания (как правило, органического основания, такого как DIPEA или TEA) с применением растворителя, такого как DCM, DMF, EtOAc или MeCN или их смеси, и при температурах, находящихся в диапазоне, как правило, от 0°C до 120°C.

Соединение формулы (2) может быть образовано путем осуществления реакции соединения формулы (8) с подходящей кислотой (например, HCl) в растворителе, таком как 1,4-диоксан, EtOAc, MeOH или вода или их смеси. В качестве альтернативы, реакция может быть осуществлена с применением кислот, таких как TFA, в чистом виде или в растворителе, таком как DCM, при температурах, находящихся в диапазоне, как правило, от 0°C до 60°C.

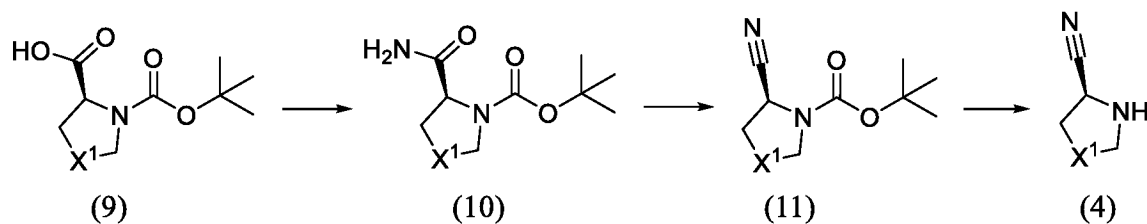
СХЕМА 5

Схема 5 иллюстрирует пути синтеза определенных соединений формулы (4).

Соединение формулы (10) может быть образовано путем осуществления реакции соединения формулы (9) с NH_3 либо в чистом виде, либо в виде раствора, например в воде или MeOH , или с синтетическим эквивалентом аммиака (например, NH_4Cl). Реакция может быть осуществлена с применением подходящих реагентов для реакции сочетания (например, NATU , HOBT/EDC , T3P или Woc_2O) в присутствии основания (как правило, органического основания, такого как DIPEA или TEA) с применением растворителя, такого как THF , DMF , EtOAc или MeCN или их смеси, и при температурах, находящихся в диапазоне, как правило, от 0°C до 120°C .

Соединение формулы (10) может быть преобразовано в соединение формулы (11) посредством дегидратации с применением подходящего реагента (как правило, TFAA или T3P) в растворителе, таком как DCM , DMF , EtOAc или MeCN , или их смеси, и при температуре, находящейся в диапазоне, как правило, от 0°C до 120°C .

Соединение формулы (4) может быть образовано путем осуществления реакции соединения формулы (11) с подходящей кислотой (например, HCl или TsOH) в растворителе, таком как MeCN , 1,4-диоксан, EtOAc , MeOH или вода или их смеси. В качестве альтернативы, реакция может быть осуществлена с применением кислот, таких как TFA , в чистом виде или в растворителе, таком как DCM , при температурах, находящихся в диапазоне, как правило, от 0°C до 60°C .

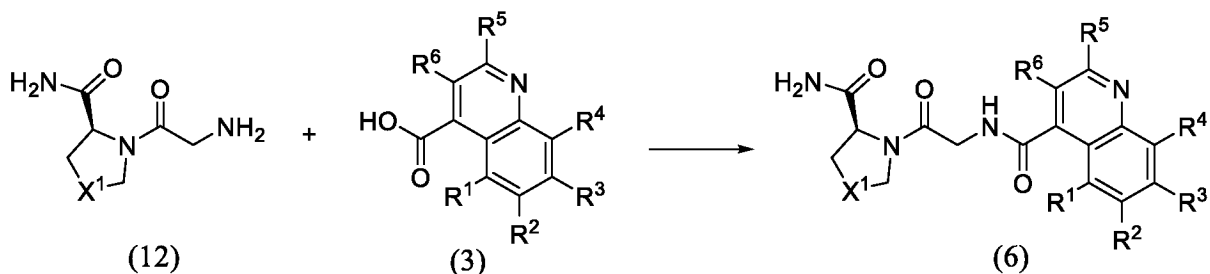
СХЕМА 6

Схема 6 иллюстрирует пути синтеза определенных соединений формулы (6).

Соединение формулы (12) может быть введено в реакцию с соединением формулы (3) с

получением соединения формулы (6). Реакция может быть осуществлена в условиях, описанных для аналогичной реакции, описанной на схеме 1.

СХЕМА 7

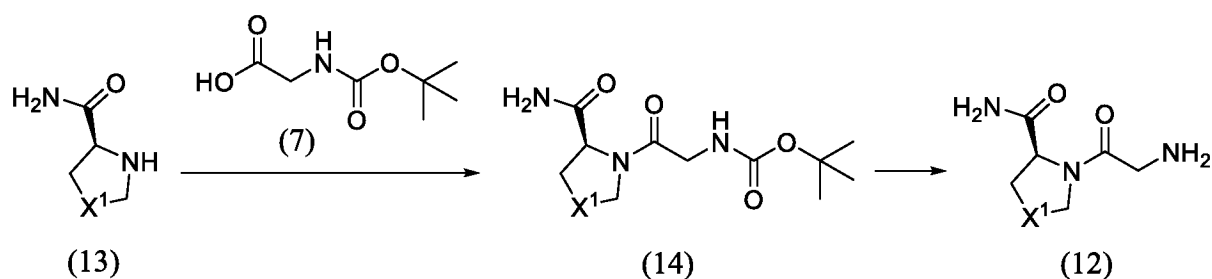


Схема 7 иллюстрирует пути синтеза определенных соединений формулы (12). Соединение формулы (12) может быть образовано из соединений формулы (13) и (7) с помощью соединения формулы (14). Реакция может быть осуществлена в условиях, описанных для аналогичных реакций, раскрытых на схеме 4.

СХЕМА 8

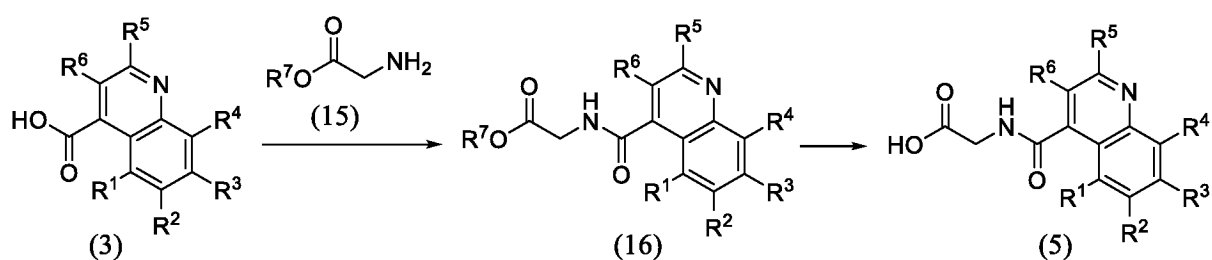


Схема 8 иллюстрирует пути синтеза определенных соединений формулы (5). Соединение формулы (3) может быть введено в реакцию с соединением формулы (15) с получением соединения формулы (16). Реакция может быть осуществлена с применением подходящих реагентов для реакции сочетания (например, HATU, HOBT/EDC или T3P) в присутствии основания (как правило, органического основания, такого как DIPEA или TEA) с применением растворителя, такого как DCM, DMF, EtOAc или MeCN или их смеси, и при температурах, находящихся в диапазоне, как правило, от 0°C до 120°C.

Соединение формулы (5) может быть образовано путем осуществления реакции соединения формулы (16) с основанием (например, NaOH или LiOH) в органическом растворителе (например, диоксан, THF или MeOH или их смеси) и необязательно в присутствии воды. Реакция может быть осуществлена в диапазоне температур от 0°C до температуры образования флегмы. В качестве альтернативы, для соединений формулы (16), где R⁷ = *трет*-бутил, реакция может быть осуществлена с подходящей кислотой (например, HCl) в растворителе, таком как 1,4-диоксан, EtOAc, MeOH или вода или их смеси. В качестве альтернативы, реакция может быть осуществлена с применением

кислот, таких как TFA, в чистом виде или в растворителе, таком как DCM, при температурах, находящихся в диапазоне, как правило, от 0°C до 60°C.

СХЕМА 9

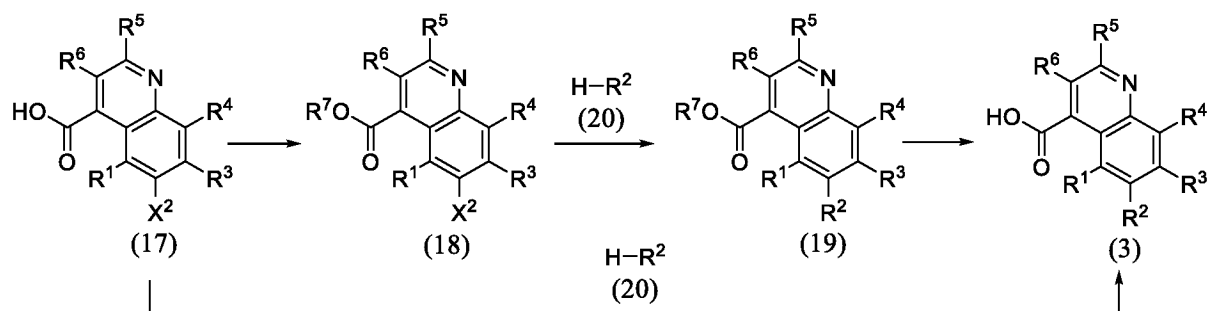


Схема 9 иллюстрирует пути синтеза определенных соединений формулы (3).

Соединение формулы (18) может быть образовано путем осуществления реакции соединения формулы (17) со спиртом (например, MeOH или EtOH) в присутствии кислоты (например, HCl или H₂SO₄) в подходящем растворителе или с применением спирта в качестве растворителя. В качестве альтернативы, прохождению реакции могут способствовать реагенты, такие как SOCl₂, в подходящем растворителе или с применением спирта (например, MeOH или EtOH) в качестве растворителя. В качестве альтернативы, соединение формулы (18) может быть введено в реакцию со спиртом (например, MeOH или EtOH), усиленному реагентами для реакции сочетания (например, EDC или TBTU), в присутствии основания (такого как DIPEA, TEA или DMAP) с применением растворителя, такого как DCM, DMF, EtOAc или MeCN или их смеси, и при температурах, находящихся в диапазоне, как правило, от 0°C до 120°C.

Соединение формулы (19), где R² является таким, как определено в формуле (I), и где точка присоединения к хинолину проходит через атом азота, может быть образовано путем осуществления реакции соединения формулы (18) с амином H-R² (20), где R² является таким, как определено в формуле (I). Реакция может быть катализована с подходящим Pd-реагентом, например Pd₂(dba)₃, с подходящим фосфиновым лигандом (например, XPhos, CPhos, SPhos, RuPhos, DavePhos или XantPhos) в присутствии основания (такого как Cs₂CO₃) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан) необязательно в присутствии воды при температурах, находящихся в диапазоне от комнатной температуры до температуры образования флегмы.

Соединение формулы (19), где R² является таким, как определено в формуле (I), и где точка присоединения к хинолину проходит через атом азота, может быть образовано путем осуществления реакции соединения формулы (18) с амином H-R² (20), где R² является таким, как определено в формуле (I). Реакция может быть катализована с помощью подходящего Cu-реагента (например, CuI или Cu₂O) в присутствии основания

(такого как K_2CO_3 или Cs_2CO_3) в подходящем растворителе (таком как DMF) при температурах, находящихся в диапазоне от комнатной температуры до $160^\circ C$.

Соединение формулы (3) может быть образовано путем осуществления реакции соединения формулы (19) с основанием (например, NaOH или LiOH) в органическом растворителе (например, 1,4-диоксан, THF или MeOH или их смеси) и необязательно в присутствии воды. Реакция может быть осуществлена в диапазоне температур от $0^\circ C$ до температуры образования флегмы. В качестве альтернативы, для соединений формулы (19), где $R^7 = \text{трет-бутил}$, реакция может быть осуществлена с подходящей кислотой (например, HCl) в растворителе, таком как 1,4-диоксан, EtOAc, MeOH или вода или их смеси. В качестве альтернативы, для соединений формулы (19), где $R^7 = \text{трет-бутил}$, реакция может быть осуществлена с применением кислот, таких как TFA, в чистом виде или в растворителе, таком как DCM, при температурах, находящихся в диапазоне, как правило, от $0^\circ C$ до $60^\circ C$.

В качестве альтернативы, соединение формулы (3), где R^2 является таким, как определено в формуле (I), и где точка присоединения к хинолину проходит через атом азота, может быть образовано непосредственно из соединения формулы (17) посредством реакции с амином $H-R^2$ (20), где R^2 является таким, как определено в формуле (I). Реакция может быть осуществлена в условиях, описанных для аналогичных реакций, раскрытых выше на схеме 9.

СХЕМА 10

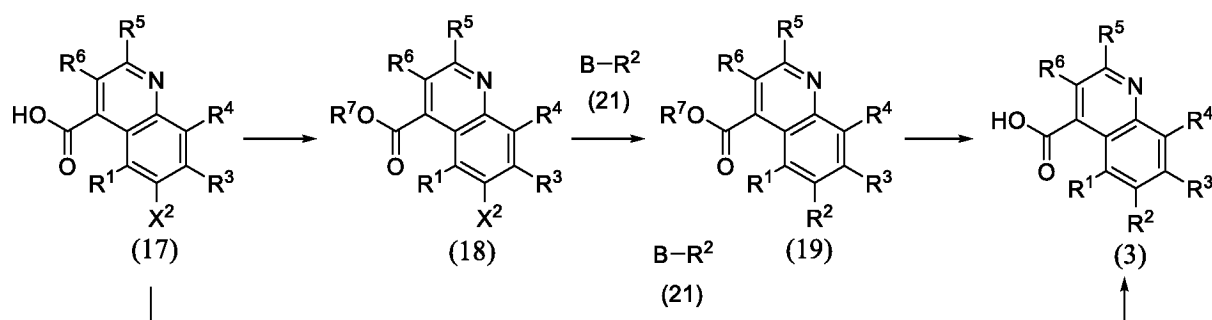


Схема 10 иллюстрирует пути синтеза определенных соединений формулы (3).

Соединение формулы (19), где R^2 является таким, как определено в формуле (I), и где точка присоединения к хинолину проходит через атом углерода, может быть образовано путем осуществления реакции соединения формулы (18) с соединением $B-R^2$ (21), где B представляет собой бороновую кислоту, боронат сложного эфира или трифторборатную соль, и где R^2 является таким, как определено в формуле (I). Реакция может быть катализирована с подходящим Pd-реагентом (например, $Pd(dppf)Cl_2$) в присутствии основания (такого как Na_2CO_3 или K_2CO_3) в подходящем растворителе (таком как 1,4-

диоксан) необязательно в присутствии воды при температурах, находящихся в диапазоне от комнатной температуры до температуры образования флегмы.

Соединение формулы (3) может быть образовано путем осуществления реакции соединения формулы (19) в условиях, описанных для аналогичных реакций, раскрытых на схеме 9. В качестве альтернативы, соединение формулы (3), где R^2 является таким, как определено в формуле (I), и где точка присоединения к хинолину проходит через атом углерода, может быть образовано непосредственно из соединения формулы (17) посредством реакции с соединением $B-R^2$ (21), где B представляет собой бороную кислоту, боронатный сложный эфир или трифторборатную соль, и где R^2 является таким, как определено в формуле (I). Реакция может быть осуществлена в условиях, описанных для аналогичной реакции, раскрытой выше на схеме 10.

СХЕМА 11

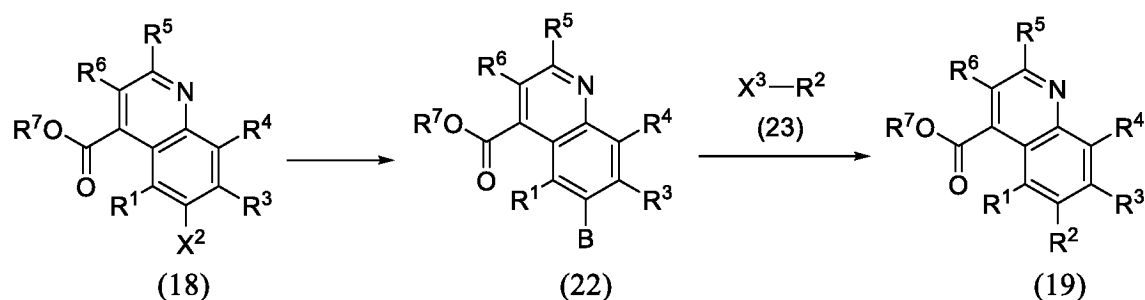


Схема 11 иллюстрирует пути синтеза определенных соединений формулы (19). Соединение формулы (22), где B представляет собой бороную кислоту, боронатный сложный эфир или трифторборатную соль, может быть образовано путем осуществления реакции соединения формулы (18) с бис-бороновыми соединениями (например, $B_2(OH)_4$ (гиподиборная кислота) или B_2pin_2 (4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан)). Реакция может быть катализирована с подходящим Pd-реагентом (например, $Pd(dppf)Cl_2$) в присутствии основания (такого как Na_2CO_3 или K_2CO_3) в подходящем растворителе (таком как этанол или 1,4-диоксан) необязательно в присутствии воды при температурах, находящихся в диапазоне от комнатной температуры до температуры образования флегмы.

Соединение формулы (19), где R^2 является таким, как определено в формуле (I), и где точка присоединения к хинолину проходит через атом углерода, может быть образовано путем осуществления реакции соединения формулы (22) с арилгалогенидом или арилпсевдогалогенидом формулы (23), где R^2 является таким, как определено в формуле (I), и X^3 присоединен к R^2 посредством атома углерода. Реакция может быть катализирована с подходящим Pd-реагентом (например, $Pd(dppf)Cl_2$) в присутствии основания (такого как Na_2CO_3 или K_2CO_3) в подходящем растворителе (таком как 1,4-

диоксан) необязательно в присутствии воды при температурах, находящихся в диапазоне от комнатной температуры до температуры образования флегмы.

СХЕМА 12

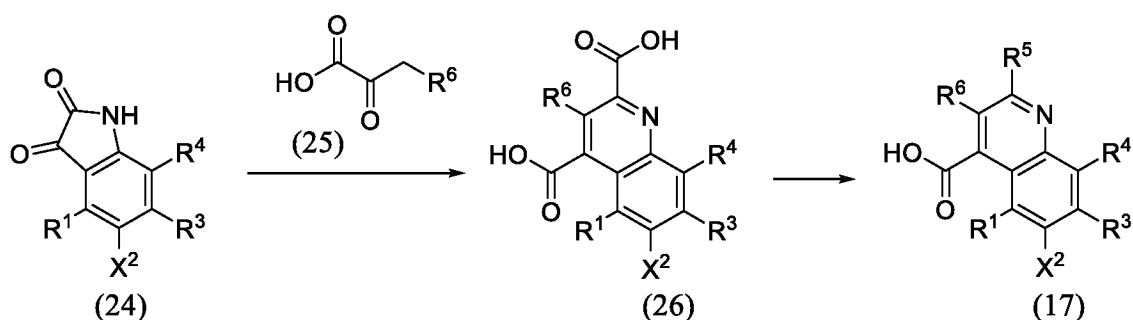


Схема 12 иллюстрирует пути синтеза определенных соединений формулы (17). Соединение формулы (26) может быть образовано путем осуществления реакции соединения формулы (24) с 2-кетокрбонновой кислотой формулы (25) или с ее солью (например, натриевой солью) в присутствии основания (например, NaOH) в воде при температуре образования флегмы или при повышенных температурах, находящихся в диапазоне, как правило, от 100°C до 160°C, в герметично закрытом сосуде или в герметично закрытой пробирке в микроволновом реакторе. Соединение формулы (17) может быть образовано путем нагревания соединения формулы (26) либо в чистом виде, либо в подходящем растворителе (например, вода) при повышенных температурах, находящихся в диапазоне, как правило, от 150°C до 250°C, в герметично закрытом сосуде или в герметично закрытой пробирке в микроволновом реакторе.

СХЕМА 13

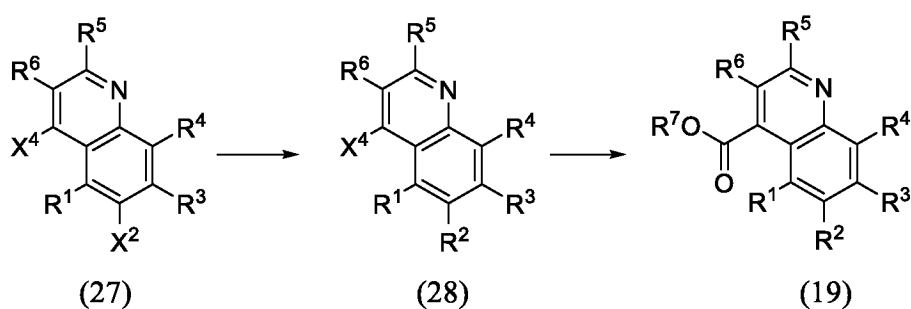


Схема 13 иллюстрирует пути синтеза определенных соединений формулы (19). Соединение формулы (28), где R² является таким, как определено в формуле (I), и где точка присоединения к хинолину проходит через атом азота или атом углерода, может быть образовано из соединения формулы (27) с применением методики синтеза, осуществляемой в условиях, описанных для аналогичных реакций, раскрытых на схеме 9, 10 и 11.

Соединение формулы (19) может быть образовано путем осуществления реакции соединения формулы (28) с монооксидом углерода (1–10 атм), как правило, при давлении

10 атм, при температуре, находящейся в диапазоне, как правило, от 80°C до 120°C, в герметично закрытом сосуде. Реакция может быть катализована с подходящим Pd-реагентом (например, Pd(dppf)Cl₂) в присутствии основания (например, TEA), в присутствии подходящего спирта (такого как MeOH или EtOH) в подходящем растворителе или с применением спирта в качестве растворителя.

СХЕМА 14

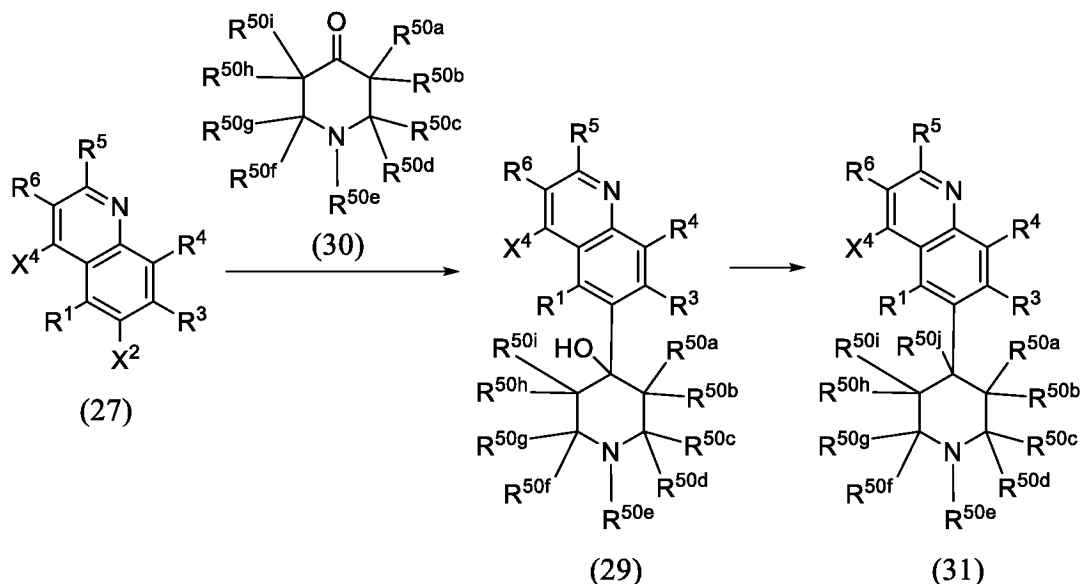


Схема 14 иллюстрирует пути синтеза определенных соединений формулы (31). Соединение формулы (29), в котором R⁵⁰ является таким, как определено в формуле (VIII), может быть образовано из соединения формулы (27) посредством обмена металл-галоген с применением металлоорганического реагента (например, BuLi) с последующей реакцией с электрофилом, таким как кетон формулы (30). Реакция может быть осуществлена в растворителе, таком как THF, при температуре, находящейся в диапазоне, как правило, от -78°C до комнатной температуры.

Соединение формулы (31), в котором R^{50j} представляет собой фтор, может быть образовано путем осуществления реакции соединения формулы (29) с фторирующим средством (например, DAST) в растворителе, таком как DCM, при температуре, находящейся в диапазоне, как правило, от -20°C до температуры образования флегмы.

Соединение формулы (31) может быть превращено в соединение формулы (VIII) с применением методики синтеза, аналогичной той, которая описана на схеме 13, 10 и 1.

Следует понимать, что: (i) органические реакции, описанные в настоящем изобретении, проводят в соответствии с лабораторной практикой, известной специалисту в данной области техники; (ii) некоторые из реакций, описанные в настоящем изобретении, могут быть необязательно проведены в порядках, отличных от изложенных в данном документе; (iii) хиральные изомеры соединений в настоящем изобретении могут быть разделены на

любой стадии способа синтеза с применением хиральных разделяющих средств, описанных в литературе и известных специалисту в данной области техники, или с применением способов хиральной хроматографии, описанных в литературе и известных специалисту в данной области техники, или как описано далее в примерах; (iv) дополнительные и/или другие защитные группы необязательно могут быть необходимы на некоторых из стадий, описанных выше, и (v) следовательно, необязательно может быть осуществлена стадия удаления защитной группы с применением способа, описанного в литературе и известного специалисту в данной области техники. Введение и удаление защитных групп для функциональных групп описаны в “*Protective Groups in Organic Synthesis*” 3rd Ed, T.W. Greene и P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999), публикация которого включена в данный документ посредством ссылки.

VIII. Примеры

Следующие описания экспериментов, процедур, примеров и промежуточных соединений предназначены для иллюстрации вариантов осуществления изобретения и никоим образом не предназначены для ограничения. Другие соединения данного изобретения могут быть получены с применением способов, проиллюстрированных в таких примерах, либо отдельно, либо в комбинации с методиками, общеизвестными в уровне техники.

A. Общие условия

Если не указано иное:

- (i) операции проводили при комнатной температуре (к. т.), т. е. в диапазоне от 17 до 25°C, и в атмосфере инертного газа, такого как N₂, если не указано иное;
- (ii) если в описании реакций ссылаются на применение микроволнового реактора, то использовали один из следующих микроволновых реакторов: Biotage Initiator, Personal Chemistry Emrys Optimizer, Personal Chemistry Smith Creator или CEM Explorer;
- (iii) как правило, за ходом реакций наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии (TLC) и/или аналитической высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC или UPLC), которую обычно сочетают с масс-спектрометрией (LCMS);
- (iv) при необходимости органические растворы высушивали над безводным MgSO₄ или Na₂SO₄ или с применением фазоразделителя ISOLUTE® и процедуры обработки проводили с применением традиционных методик фазового разделения;
- (v) выпаривание осуществляли либо ротационным выпариванием *in vacuo*, либо в Genevac HT-4 / EZ-2 или Biotage V10;

(vi) если не указано иное, колоночную флэш-хроматографию проводили на силикагеле для прямой фазы с применением либо силикагеля Merck (Art. 9385), либо предварительно упакованных картриджей, таких как картриджи Biotage® SNAP (40–63 мкм силикагель, 4–330 г), картриджи Biotage® Sfar Silica HC D (20 мкм, 10–100 г), картриджи Interchim puriFlash™ (25 мкм, 4–120 г), картриджи Interchim puriFlash™ (50 мкм, 25–330 г), картриджи Grace™ GraceResolv™ Silica Flash (4–120 г) или картриджи Agela Flash Colum Silica-CS (80–330 г), или на силикагеле для обращенной фазы с применением Agela Technologies C-18, сферические картриджи (20–35 мкм, 100А, 80–330 г), ручную или автоматически с применением системы Grace Reveleris® X2 Flash или подобной системы;

(vii) обращенно-фазовую препаративную HPLC и обращенно-фазовую препаративную SFC проводили с применением стандартных приборов для HPLC и SFC соответственно, оснащенных прибором для сбора фракций, иницируемым или MS и/или UV, с применением либо изократической, либо градиентной подвижной фазы, как описано в экспериментальном разделе, и одного из следующих способов, как описано ниже;

Способы препаративной HPLC: PrepMethod A: Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке YMC-Actus Triart C18 ExRS (5 мкм, внутр. диам. 150×30 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/NH₄HCO₃ (10 мМ) в качестве подвижной фазы; **PrepMethod B:** Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge™ C18 OBD (5 мкм, внутр. диам. 150×30 мм) с применением градиента MeCN в буферной системе H₂O/NH₄HCO₃ (10 мМ)/NH₃ (0,1%, водн.) в качестве подвижной фазы; **PrepMethod C:** Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке XSelect CSH OBD (5 мкм, внутр. диам. 150×30 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/FA (0,1%) в качестве подвижной фазы; **PrepMethod D:** Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке XSelect CSH C18 OBD (5 мкм, внутр. диам. 250×19 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/FA (0,1%) в качестве подвижной фазы; **PrepMethod E:** Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке Kromasil C8 (10 мкм, внутр. диам. 250×20 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/MeCN/FA (95/5/0,2) в качестве подвижной фазы; **PrepMethod F:** Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке Waters™ Sunfire™ C18 OBD (5 мкм, внутр. диам. 150×30 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/FA (0,1%) в качестве подвижной фазы; **PrepMethod G:** Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке Kromasil C8 (10 мкм, внутр. диам. 250×50 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/MeCN/FA (95/5/0,2) в качестве подвижной фазы; **PrepMethod H:** Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge™ C18 (10 мкм, внутр. диам. 250×50 мм) с применением

градиента MeCN в H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) в качестве подвижной фазы; **PrepMethod I:** Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge™ C18 OBD (5 мкм, внутр. диам. 250×19 мм ID) с применением градиента MeCN в H₂O/NH₄HCO₃ (10 mM) в качестве подвижной фазы; **PrepMethod N:** Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge™ C18 (10 мкм, внутр. диам. 250×19 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) в качестве подвижной фазы; **PrepMethod O:** Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge™ C18 (5 мкм, внутр. диам. 250×19 мм) с применением градиента MeOH в H₂O/NH₄HCO₃ (10 mM) в качестве подвижной фазы; **PrepMethod P:** Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge™ Shield C18 (5 мкм, внутр. диам. 150×30 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/FA (0,1%) в качестве подвижной фазы; **PrepMethod Q:** Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке Xbridge™ C18 OBD (5 мкм, внутр. диам. 150×19 мм) с применением градиента MeCN в буферной системе H₂O/NH₃ (0,2%, pH 10) в качестве подвижной фазы; **PrepMethod R:** Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge™ C18 OBD (5 мкм, внутр. диам. 150×30 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/ /NH₄HCO₃ (10 mM) в качестве подвижной фазы; **PrepMethod T:** Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge™ Shield C18 (5 мкм, внутр. диам. 150×30 мм) с применением градиента MeCN в буферной системе H₂O/NH₄CO₃ (10 mM)/NH₃ (0,1%, водн.) в качестве подвижной фазы; **PrepMethod U:** Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке Xselect CSH F-Phenyl OBD, (5 мкм, внутр. диам. 250×19 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/FA (0,1%) в качестве подвижной фазы; **PrepMethod V:** Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке Waters™ Sunfire™ C18 OBD (5 мкм, внутр. диам. 150×30 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/FA (0,1 M) в качестве подвижной фазы; PrepMethod X: Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке Xselect CSH OBD, (5 мкм, внутр. диам. 150×30 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/FA (0,1%) в качестве подвижной фазы;

Способы препаративной SFC: **PrepMethod SFC-A:** Соединение очищали посредством препаративной SFC на колонке Phenomenex Luna[®] HILIC (5 мкм, внутр. диам. 250×30 мм) с применением EtOH/FA (20 mM) в CO₂ в качестве подвижной фазы; **PrepMethod SFC-B:** Соединение очищали посредством препаративной SFC на DAICEL DCpak[®] P4VP, (5 мкм, внутр. диам. 250×20 мм) с применением MeOH/2M NH₃ в MeOH (99,5/0,5) в CO₂ в качестве подвижной фазы; **PrepMethod SFC-C:** Соединение очищали посредством препаративной SFC на Waters™ BEH, (5 мкм, внутр. диам. 250×30 мм) с применением MeOH/H₂O (NH₃ 50 mM) (97/3) в CO₂ в качестве подвижной фазы;

PrepMethod SFC-D: Соединение очищали посредством препаративной SFC на Waters™ ВЕН (5 мкм, внутр. диам. 30×250 мм) с применением EtOH/FA (20 мМ) в CO₂ в качестве подвижной фазы; **PrepMethod SFC-E:** Соединение очищали посредством препаративной SFC на Waters™ ВЕН (5 мкм, внутр. диам. 250×30 мм) с применением MeOH/NH₃ (20 мМ) в CO₂ в качестве подвижной фазы; **PrepMethod SFC-G:** Соединение очищали посредством препаративной SFC на Waters™ ВЕН (3,5 мкм, внутр. диам. 100×3 мм) с применением MeOH/NH₃ (20 мМ) в CO₂ в качестве подвижной фазы; **PrepMethod SFC-H:** Соединение очищали посредством препаративной SFC на колонке Phenomenex Luna® HILIC (5 мкм, внутр. диам. 250×30 мм) с применением MeOH/NH₃ (20 мМ) в CO₂ в качестве подвижной фазы.

Соответствующие фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением очищенного соединения или соответствующие фракции собирали, объединяли и концентрировали при пониженном давлении, экстрагировали с помощью DCM или EtOAc, и органическую фазу высушивали либо над Na₂SO₄, либо с применением фазоразделителя, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением очищенного соединения;

(viii) хиральную препаративную хроматографию проводили с применением HPLC или SFC на стандартных приборах для HPLC или SFC соответственно и с применением либо изократического, либо прогона градиента с подвижной фазой, как описано в экспериментальной части;

(x) значения выхода, если они приведены, необязательно являются максимально достижимыми и при необходимости реакции повторяли, если необходимо было получить большее количество продукта реакции;

(xi) если определенные соединения получали в виде соли присоединения кислоты, например, моногидрохлоридной соли или дигидрохлоридной соли, стехиометрический состав соли был основан на числе и природе основных групп в соединении, при этом точный стехиометрический состав соли обычно не определяли, например, посредством данных элементного анализа;

(xii) в целом, структуры конечных продуктов формулы (I) подтверждали с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии; значения химического сдвига протонного ЯМР измеряли с помощью дельта шкалы с применением спектрометров Bruker Avance III 300, 400, 500 и 600, работающих на частотах ¹H 300, 400, 500 и 600 МГц соответственно. Эксперименты, как правило, записывали при 25°C. Химические сдвиги приведены в ppm с использованием растворителя в качестве внутреннего стандарта. Протоны на гетероатомах, такие протоны как NH и OH,

описывают только тогда, когда их выявляют с помощью ЯМР и, таким образом, они могут быть пропущены. В некоторых случаях, протоны могут быть замаскированы или частично замаскированы пиками растворителя и, следовательно, будут либо отсутствовать и не приводиться, либо приводиться в виде мультиплетов, перекрывающихся с растворителем. Применяли следующие сокращения (и их производные, например, dd, дублет дублетов и т. д.): s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br, широкий; qp, квинтет; p, пентет. В некоторых случаях структуры конечных продуктов формулы (I) могут проявляться в виде ротамеров в спектре ЯМР, в этих случаях приведены только пики основного ротамера. Масс-спектральные данные электрораспыления получали с применением Waters Acquity UPLC, соединенного с одноквадрупольным масс-спектрометром Waters или аналогичным оборудованием, с получением данных как о положительных, так и отрицательных ионах, и, как правило, приведены только ионы, относящиеся к исходной структуре; масс-спектральные данные электрораспыления с высоким разрешением получали с применением масс-спектрометра Waters XEVO qToF или аналогичного оборудования, соединенного с Waters Acquity UPLC, с получением данных о положительных и отрицательных ионах, и, как правило, приведены только ионы, относящиеся к исходной структуре.

(xiii) промежуточные соединения необязательно были полностью очищенными, но их структуры и чистоту оценивали с помощью TLC, аналитической HPLC/UPLC, и/или ЯМР-анализа, и/или масс-спектроскопии;

(xiv) если не указано иное, соединения, содержащие асимметричный атом углерода и/или серы, не разделяли;

(xv) в целом, примеры и промежуточные соединения названы с применением ChemDraw Professional, версия 19.0.0.22 от PerkinElmer. ChemDraw Professional, версия 19.0.0.22 создает названия химических структур с применением правил Кана-Ингольда-Прелога (CIP) для стереохимии и максимально точно следует правилам IUPAC при создании названий химических веществ. Стереизомеры отличаются друг от друга стереодескрипторами, указанными в названиях и присвоенными в соответствии с правилами CIP.

ChemDraw необязательно использует метки в графическом представлении стереоцентров, такие как '**и**' и '**или**', для описания конфигурации стереохимических центров, присутствующих в структуре. В целом, химические структуры примеров и промежуточных соединений, содержащие метку '**и**' в стереоцентре, означают, что конфигурация такого примера или промежуточного соединения в этом стереоцентре представляет собой смесь и (**R**), и (**S**); и метка '**или**' означает, что конфигурация такого

примера или промежуточного соединения в этом стереоцентре представляет собой либо (*S*), либо (*R*). Абсолютные, неуказанные стереоцентры '*и*' и '*или*' могут присутствовать в одной структуре.

Как правило, для структур примеров и промежуточных соединений, где все стереоцентры обозначены как '*и*', структура именуется с префиксом “*rac-*”. Для структур примеров и промежуточных соединений, где все стереоцентры обозначены как '*или*', структура именуется с префиксом “*rel-*”.

В целом, примеры и промежуточные соединения названы с использованием дескрипторов (*RS*) и (*SR*) для обозначения общих центров '*и*' для химических структур с несколькими хиральными центрами, где только некоторые из них обозначены как '*и*'. Дескрипторы (*R**) и (*S**) применяют для обозначения общих центров '*или*' для химических структур с несколькими хиральными центрами, где только некоторые обозначены как '*или*'.

В целом, дескрипторы (*r*) и (*s*) применяют для описания абсолютной конфигурации любых псевдоасимметричных центров в структурах примеров и промежуточных соединений.

В целом, метка “**изомер 1**” соответствует первому элюируемому изомеру, и “**изомер 2**” соответствует второму элюируемому изомеру на данной хиральной колонке HPLC и элюенте и применяют различия двух изомеров, содержащих один или несколько стереоцентров с абсолютно неизвестной конфигурацией;

(xvi) когда реакции относятся к дегазации или продувке, это может быть осуществлено, например, с помощью продувки растворителя реакции постоянным потоком азота в течение подходящего периода времени (например, от 5 до 10 мин.)

(xvii) в дополнение к указанным выше применяли следующие сокращения:

α 2AP	α 2-антиплазмин	MeI	йодметан
Ala	аланин	MeOH	метанол
AMC	7-амино-4-метилкумарин	мин.	минута(-ы)
водн.	водный	мл	миллилитр
атм	атмосфера	MS	масс-спектрометрия
BMI	индекс массы тела	MTBE	<i>трет</i> -бутилметиловый эфир
Woc ₂ O	ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат	MW	молекулярная масса
BSA	бычий сывороточный альбумин	<i>масса/заряд</i>	масс-спектрометрический пик(и)
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -бутиллитий	NAFLD	неалкогольная жировая

			болезнь печени
<i>трет-</i> BuOH	2-метилпропан-2-ол	NASH	неалкогольный стеатогепатит
C	градусы Цельсия	NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
Chaps	(3-((3- холамидопропил)диметилам онио)-1-пропансульфонат)	NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
CL _{int}	собственный клиренс	NHS	<i>N</i> -гидроксисукцинимид
конц.	концентрация	Ni	никель
<i>m-</i> CPBA	3-хлорпероксибензойная кислота	NiBr ₂ O(CH ₂ CH ₂ OC H ₃) ₂	комплекс бромида никеля(II) и 2-метоксиэтилового эфира
CPhos	2'-(дициклогексилфосфанил)- <i>N</i> 2, <i>N</i> 2, <i>N</i> 6, <i>N</i> 6-тетраметил-[1,1'- бифенил]-2,6-диамин	NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
CPME	циклопентилметилловый эфир	ЯМР	ядерный магнитный резонанс
CR	концентрация-ответ	Н. д.	не действительно
Да	дальтон	OTf	трифторметансульфонат
DAST	трифторид диэтиламиносеры	P _{app}	кажущийся коэффициент проницаемости
DavePh os	2'-(дициклогексилфосфанил)- <i>N,N</i> -диметил-[1,1'-бифенил]- 2-амин	PBS	фосфатно-солевой буферный раствор
DCM	дихлорметан	PCR	полимеразная цепная реакция
DEA	диэтиламин	Катализатор на основе Pd [CAS: 1810068-35-9]	метансульфонато(2-бис(3,5- ди(трифторметил)фенилфос фино)-3,6-диметокси-2',6'- бис(диметиламино)-1,1'- бифенил)(2'-метиламино- 1,1'-бифенил-2- ил)палладия(II)
DIPEA	<i>N</i> -этил- <i>N</i> -изопропилпропан-2-	Pd(dba) ₂	бис(дибензилиденацетон)пал

	амин		ладий
DMAP	4-диметиламинопиридин	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	(трис(добензилиденацетон)-дипалладий(0))
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{D}$ CM	комплекс дихлорметана с [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]-дихлорпалладием(II) (1:1)
DMPU	<i>N,N'</i> -диметилпропиленмочевина	$\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$	дихлорид 1,1'-бис(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)-ферроценпалладия
DMSO	диметилсульфоксид	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	ацетат палладия(II)
DPP4	дипептидилпептидаза-4	PK	фармакокинетика
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен	PPAR	рецептор, активируемый пролифератором пероксисом
EDC	гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)- <i>N,N</i> -диметилпропан-1-амина	PREP	пролилэндопептидаза
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота	Pro	пролин
%ee	энантиомерный избыток	rHer	гепатоциты крысы
EPhos Pd G4	CAS №2132978-44-8	об./мин.	оборотов в минуту
ESI	ионизация электрораспылением	к. т.	комнатная температура
EtOAc	этилацетат	RU	единица ответа
EtOH	этанол	RuPhos	дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан
Et ₂ Zn	диэтилцинк	RuPhos Pd G2	хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) [CAS

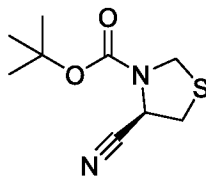
			№1375325-68-0]
FA	муравьиная кислота	RuPhos Pd G3	дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)((метилсульфонил)окси)палладий [CAS №1445085-77-7]
FAC	конечная концентрация для анализа	RuPhos Pd G4	дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан(2'-(метиламино)-[1,1'-бифенил]-2-ил)((метилсульфонил)окси)палладий [CAS №1599466-85-9]
FAP	белок активации пролилэндопептидазы фибробластов	насыщ.	насыщенный
FGF21	фактор роста фибробластов 21	SD	стандартное отклонение
г	грамм	SFC	сверхкритическая флюидная хроматография
GLP1	рецептор глюкагоноподобного пептида-1	SGLT2	натрий-глюкозный транспортный белок 2
gly	глицин	SPhos	дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан
ч.	час(ы)	SPhos Pd G3	(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-

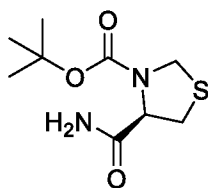
			бифенил)]палладий(II) метансульфонат[CAS №1445085-82-4]
НАТУ	гексафторфосфат (1- [бис(диметиламино)- метилен]-1 <i>H</i> -1,2,3- триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний-3- оксид	ТВТУ	2-(1 <i>H</i> -бензотриазол-1-ил)- 1,1,3,3-тетраметиламиний тетрафторборат
hDPP7	дипептидилпептидаза человека VII	ТСЕР	гидрохлорид трис(2- карбоксиэтил)фосфина
hDPP8	дипептидилпептидаза человека VIII	ТЕА	триэтиламин
hDPP9	дипептидилпептидаза человека IX	ТФА	трифторуксусная кислота
HEPES	(4-(2-гидроксиэтил)-1- пиперазинэтансульфоновая кислота)	ТФАА	ангидрид трифторуксусной кислоты
hFAP	белок активации пролилэндопептидазы фибробластов человека	ТНФ	тетрагидрофуран
HFIP	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан- 2-ол	ТЛС	тонкослойная хроматография
HIS	гистидин	ТЗР	ангидрид пропанфосфоновой кислоты
HLM	микросомы печени человека	трифосген	бис(трихлорметил)карбонат
HOBT	гидрат 1- гидроксибензотриазола;	Tris HCl	гидрохлорид трис(гидроксиметил)амином етана
НОМА -IR	гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности	Тритон X-100	<i>трет</i> - октилфеноксиполиэтоксизта нол
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография	ТsOH	<i>n</i> -толуолсульфоновая кислота

HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения	мкл	микролитр
IC ₅₀	полумаксимальная ингибирующая концентрация	UPLC	ультравысокоэффективная жидкостная хроматография
внутр. диам.	внутренний диаметр	UV	ультрафиолет
IPA	пропан-2-ол	об./об.	объем/объем
KOtBu	калия <i>трет</i> -бутоксид	XantPhos	(9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан)
LC	жидкостная хроматография	XantPhos Pd G4	[CAS №1621274-19-8]
M	молярный	XPhos	дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан
MeCN	ацетонитрил	XPhos-Pd-G2	хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)-]палладий(II), предкатализатор X-Phos хлорид аминобифенилпалладия [CAS №1310584-14-5]
		XPhos Pd G3	метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) [CAS №1445085-55-1]

В. Промежуточные соединения

Промежуточное соединение 1. *трет*-Бутил-(*R*)-4-цианотиазолидин-3-карбоксилат

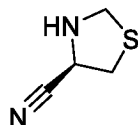


Стадия а) трет-Бутил-(R)-4-карбамоилтиазолидин-3-карбоксилат

Вос₂O (18,6 мл, 80,2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (R)-3-(*tert*-бутоксикарбонил)тиазолидин-4-карбоновой кислоты (17,0 г, 72,9 ммоль) и пиридина (7,07 мл, 87,5 ммоль) в EtOAc (170 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Затем раствор NH₃ (водн., 25%, 6 мл) добавляли по каплям и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, фазы разделяли и органическую фазу промывали насыщ. раствором NaCl, высушивали, фильтровали через слой силикагеля, промывали с помощью EtOAc и выпаривали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (16,9 г, 100%) в виде бесцветного масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия б) трет-Бутил-(R)-4-цианотиазолидин-3-карбоксилат

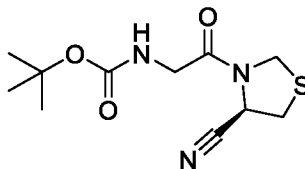
TFAA (12,4 мл, 87,5 ммоль) в виде раствора в EtOAc (20 мл) добавляли в раствор неочищенного *tert*-бутил(R)-4-карбамоилтиазолидин-3-карбоксилата (16,9 г, 72,9 ммоль) и пиридина (14,7 мл, 182 ммоль) в EtOAc (150 мл) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. и затем разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью водн. раствора HCl (1 М) и насыщ. раствора NaHCO₃. Органическую фазу высушивали, фильтровали через слой силикагеля, промывали с помощью EtOAc и выпаривали с получением светло-желтого масла, которое затвердевало при отстаивании. Неочищенный твердый материал суспендировали в смеси гептан:EtOAc (4:1, 50 мл) и перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали, промывали смесью гептан:EtOAc (4:1) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (12,0 г, 83%) в виде бесцветного твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,20 – 4,79 (m, 1H), 4,60 – 4,53 (m, 1H), 4,53 – 4,36 (m, 1H), 3,40-3,18 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

Промежуточное соединение 2. Гидрохлорид (R)-тиазолидин-4-карбонитрила

Раствор водн. HCl (12 М, 11 мл) в MeOH (140 мл) медленно добавляли в раствор *tert*-бутил(R)-4-цианотиазолидин-3-карбоксилата, **промежуточного соединения 1** (6,0 г,

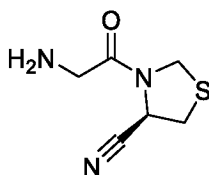
28 ммоль), в MeOH (140 мл) при к. т. Прозрачный бесцветный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворители выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (4,22 г, 100%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 4,90 (dd, 1H), 4,35 – 4,24 (m, 2H), 3,37 – 3,24 (m, 2H).

Промежуточное соединение 3. *трет*-Бутил-(*R*)-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)карбамат



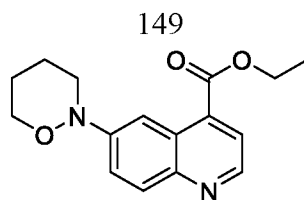
DIPEA (19,6 мл, 112 ммоль) добавляли в суспензию гидрохлорида (*R*)-тиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 2** (4,22 г, 28 ммоль), (*трет*-бутоксикарбонил)глицина (6,13 г, 35,0 ммоль) и ТЗР (41,6 мл, 70,0 ммоль, 50% раствор в EtOAc) в EtOAc (120 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали водой, водн. раствором HCl (1 M) и насыщ. раствором NaHCO_3 . Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали. Остаток фильтровали через слой силикагеля, промывали смесью гептан:EtOAc (1:1) и выпаривали с получением масла, которое растирали со смесью гептан:DCM с получением указанного в заголовке соединения (7,60 г, 100%) в виде практически бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,36 – 5,25 (m, 2H), 4,59 – 4,52 (m, 2H), 4,14 – 3,90 (m, 2H), 3,29 (d, 2H), 1,45 (s, 9H).

Промежуточное соединение 4. Гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила



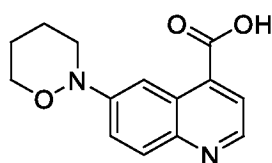
Раствор водн. HCl (12 M, 5,6 мл) в MeOH (140 мл) медленно добавляли в раствор *трет*-бутил(*R*)-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)карбамата, **промежуточного соединения 3** (7,60 г, 28,0 ммоль), в MeOH (140 мл), затем раствор перемешивали при к. т. в течение ночи. Растворители выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (5,80 г, 100%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 5,34 (t, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,11 – 3,94 (m, 2H), 3,41 – 3,36 (m, 2H).

Промежуточное соединение 5. Этил-6-(1,2-оксазинан-2-ил)хинолин-4-карбоксилат



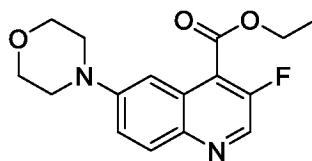
Гидрохлорид 1,2-оксазинана (37 мг, 0,30 ммоль) добавляли в смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (56 мг, 0,20 ммоль), Cs₂CO₃ (195 мг, 0,60 ммоль), Pd₂dba₃ (9,0 мг, 10 мкмоль) и XPhos (9,5 мг, 0,02 ммоль) в диоксане (1 мл). Колбу герметично закрывали, продували с помощью N₂ (газ) и смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 20–50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 87%) в виде желтого масла, которое затвердевало при отстаивании; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 287,2.

Промежуточное соединение 6. 6-(1,2-Оксазинан-2-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



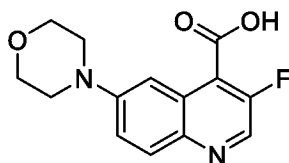
Водн. раствор NaOH (1 М, 0,52 мл) добавляли в раствор этил-6-(1,2-оксазинан-2-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 5** (50 мг, 0,17 ммоль), в MeOH (2 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч., затем нейтрализовали с помощью водн. раствора HCl (1 М) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 100%) в виде желто-красного полутвердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 259,1.

Промежуточное соединение 7. Этил-3-фтор-6-морфолинохинолин-4-карбоксилат



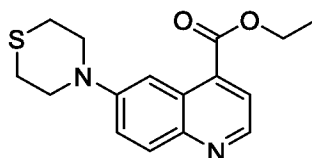
Морфолин (70 мг, 0,80 ммоль) добавляли в смесь этил-6-хлор-3-фторхинолин-4-карбоксилата (101 мг, 0,4 ммоль), Cs₂CO₃ (0,391 г, 1,20 ммоль), Pd₂dba₃ (18 мг, 0,02 ммоль) и XPhos (19 мг, 0,04 ммоль) в диоксане (2 мл). Колбу герметично закрывали, продували с помощью N₂ (газ) и смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (122 мг, 100%) в виде желтого полутвердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 305,2.

Промежуточное соединение 8. 3-Фтор-6-морфолинохинолин-4-карбоновая кислота



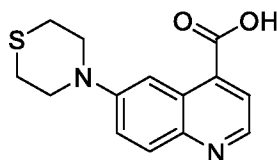
Водн. NaOH (1 М, 1,25 мл) добавляли в раствор этил-3-фтор-6-морфолинохинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 7** (190 мг, 0,62 ммоль), в MeOH (6 мл) и воде (3 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Смесь нейтрализовали с помощью водн. раствора HCl (1 М) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (172 мг, 100%) в виде красно-желтого полутвердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 277,3.

Промежуточное соединение 9. Этил-6-тиоморфолинохинолин-4-карбоксилат



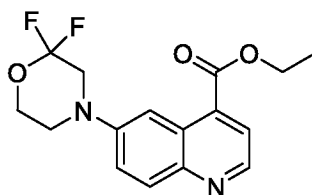
Тиоморфолин (41 мг, 0,40 ммоль) добавляли в смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (56 мг, 0,2 ммоль), Cs₂CO₃ (0,130 г, 0,40 ммоль), Pd₂dba₃ (9,2 мг, 0,01 ммоль) и XPhos (9,5 мг, 0,02 ммоль) в диоксане (1 мл). Колбу герметично закрывали, продували с помощью N₂ (газ) и смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой (3×). Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 20–50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 91%) в виде желтого масла; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 303,2.

Промежуточное соединение 10. 6-Тиоморфолинохинолин-4-карбоновая кислота



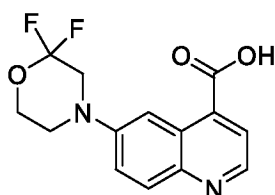
LiOH (22 мг, 0,91 ммоль) добавляли в раствор этил-6-тиоморфолинохинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 9** (55 мг, 0,18 ммоль), в MeOH (1 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем нейтрализовали с помощью водн. раствора HCl (1 М). Растворители выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 100%) в виде желто-красного полутвердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 275,1.

Промежуточное соединение 11. Этил-6-(2,2-дифторморфолино)хинолин-4-карбоксилат



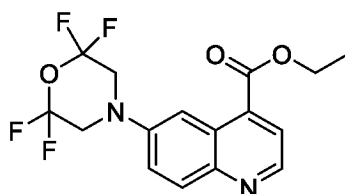
Гидрохлорид 2,2-дифторморфолина (72 мг, 0,45 ммоль) добавляли в смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (84 мг, 0,30 ммоль), Cs₂CO₃ (0,293 г, 0,90 ммоль), Pd₂dba₃ (14 мг, 0,02 ммоль) и XPhos (14 мг, 0,03 ммоль) в диоксане (1,5 мл). Колбу герметично закрывали, продували с помощью N₂ (газ) и смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (гептан:EtOAc 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 323,4.

Промежуточное соединение 12. 6-(2,2-Дифторморфолино)хинолин-4-карбоновая кислота



Водн. раствор NaOH (1 М, 0,5 мл) добавляли в раствор этил-6-(2,2-дифторморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 11** (80 мг, 0,25 ммоль), в MeOH (2,5 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем нейтрализовали с помощью водн. раствора HCl (1 М). Растворители выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (73 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 295,3.

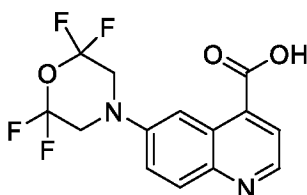
Промежуточное соединение 13. Этил-6-(2,2,6,6-тетрафторморфолино)хинолин-4-карбоксилат



2,2,6,6-Тетрафторморфолин (64 мг, 0,40 ммоль) добавляли в смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (56 мг, 0,2 ммоль), Cs₂CO₃ (0,195 г, 0,60 ммоль), Pd₂dba₃

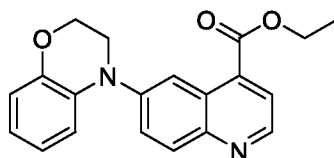
(9,2 мг, 0,01 ммоль) и XPhos (9,5 мг, 0,02 ммоль) в диоксане (1 мл). Колбу герметично закрывали, продували с помощью N₂ (газ) и смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 20–50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 84%) в виде практически бесцветного твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 359,2.

Промежуточное соединение 14. 6-(2,2,6,6-Тетрафторморфолино)хинолин-4-карбоновая кислота



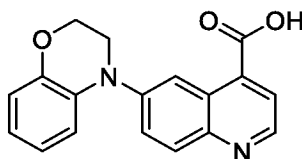
Водн. раствор NaOH (1 М, 0,5 мл, 0,50 ммоль) добавляли в раствор этил-6-(2,2,6,6-тетрафторморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 13** (60 мг, 0,17 ммоль), в MeOH (2 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. и затем нейтрализовали с помощью водн. раствора HCl (1 М). Растворители выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 99%) в виде светло-желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 331,1.

Промежуточное соединение 15. Этил-6-(2,3-дигидро-4H-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-ил)хинолин-4-карбоксилат



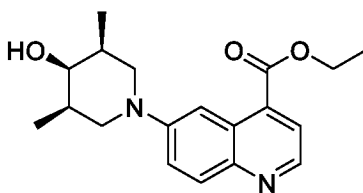
3,4-Дигидро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин (54 мг, 0,40 ммоль) добавляли в смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (56 мг, 0,2 ммоль), Cs₂CO₃ (0,130 г, 0,40 ммоль) и RuPhos Pd G2 (16 мг, 0,02 ммоль) в диоксане (1 мл). Колбу герметично закрывали, продували с помощью N₂ (газ) и смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 20–50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, 79%) в виде желтого полутвердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 335,2.

Промежуточное соединение 16. 6-(2,3-Дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



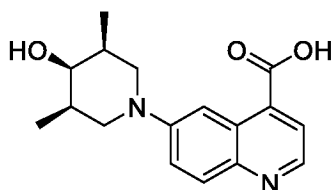
Водн. раствор NaOH (1 М, 0,5 мл) добавляли в раствор этил-6-(2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 15** (53 мг, 0,16 ммоль), в MeOH (1 мл) и воде (0,5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем нейтрализовали с помощью водн. раствора HCl (1 М). Растворители выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (49 мг, 100%) в виде желто-красного полутвердого вещества; MS масса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 307,2.

Промежуточное соединение 17. Этил-6-((3S,4s,5R)-4-гидрокси-3,5-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Гидрохлорид (3R,4s,5S)-3,5-диметилпиперидин-4-ола (50 мг, 0,30 ммоль) добавляли в смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (56 мг, 0,2 ммоль), Cs₂CO₃ (0,195 г, 0,60 ммоль), Pd₂(dba)₃ (9 мг, 0,01 ммоль) и XPhos (9,5 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл). Колбу герметично закрывали, продували с помощью N₂ (газ) и нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 20–50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 30%) в виде желтого полутвердого вещества; MS масса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 329,2.

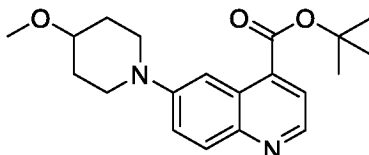
Промежуточное соединение 18. 6-((3S,4s,5R)-4-Гидрокси-3,5-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Водн. раствор NaOH (1 М, 0,18 мл) добавляли в раствор этил-6-((3S,4s,5R)-4-гидрокси-3,5-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 17**

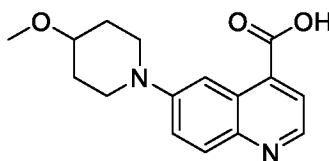
(20 мг, 0,06 ммоль), в MeOH (1 мл) и воде (0,5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь нейтрализовали с помощью водн. раствора HCl (1 М) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 98%) в виде желто-красного полутвердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 301,2.

Промежуточное соединение 19. трет-Бутил-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



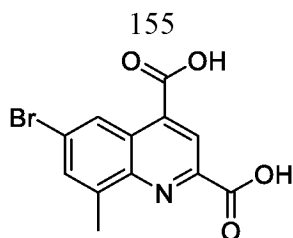
4-Метоксипиперидин (179 мг, 1,56 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилат (WO2019/154886) (400 мг, 1,30 ммоль), Cs₂CO₃ (846 мг, 2,60 ммоль), XPhos (124 мг, 0,26 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (119 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 15°C в атмосфере N₂ (газ). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в EtOAc (125 мл), и последовательно промывали водой (75 мл) и насыщ. соевым раствором (75 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 343,1.

Промежуточное соединение 20. 6-(4-Метоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



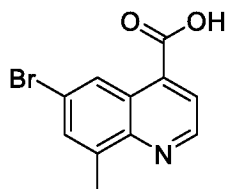
HCl (0,025 мл, 4 М в 1,4-диоксане) добавляли в *трет*-бутил-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 19** (280 мг, 0,82 ммоль), в 1,4-диоксане (15 мл) при 20°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 20 ч. Осадок собирали посредством фильтрования, промывали 1,4-диоксаном (100 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 85%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 287,1.

Промежуточное соединение 21. 6-Бром-8-метилхинолин-2,4-дикарбоновая кислота



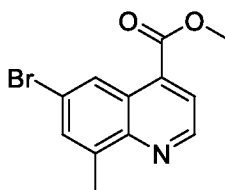
5-Бром-7-метилиндолин-2,3-дион (500 мг, 2,08 ммоль) добавляли в раствор 2-оксопропаноата натрия (275 мг, 2,50 ммоль) в водн. растворе NaOH (20%, 10 мл) в пробирке для микроволновой обработки. Пробирку герметично закрывали, и нагревали при 110°C в течение 1 ч. в микроволновом реакторе, и затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь подкисляли до pH 2 с помощью водн. раствора HCl (2 М). Осадок собирали посредством фильтрования, промывали водой (100 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 85%) в виде желтого твердого вещества; MS масса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 309,9.

Промежуточное соединение 22. 6-Бром-8-метилхинолин-4-карбоновая кислота



6-Бром-8-метилхинолин-2,4-дикарбоновую кислоту, **промежуточное соединение 21** (430 мг, 1,39 ммоль), растворяли в воде (15 мл) в стальном реакторе. Реактор герметично закрывали, и нагревали при 190°C в течение 6 ч. в масляной бане, и затем охлаждали до к. т. Осадок собирали посредством фильтрования, промывали водой (100 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (233 мг, 63%) в виде желтого твердого вещества; MS масса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 265,9.

Промежуточное соединение 23. Метил-6-бром-8-метилхинолин-4-карбоксилат



SOCl₂ (0,082 мл, 1,13 ммоль) медленно добавляли к 6-бром-8-метилхинолин-4-карбоновой кислоте, **промежуточному соединению 22** (300 мг, 1,13 ммоль), в MeOH (10 мл) при 15°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в DCM (100 мл) и последовательно промывали водой (50 мл) и насыщ. соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 40:1) с получением

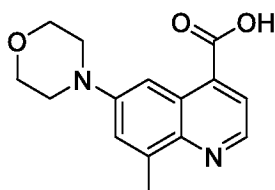
указанного в заголовке соединения (250 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 279,9.

Промежуточное соединение 24. Метил-8-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксилат



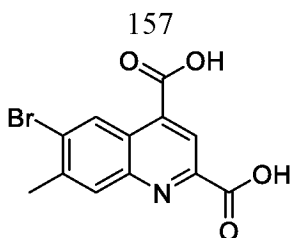
Морфолин (311 мг, 3,57 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бром-8-метилхинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 23** (200 мг, 0,71 ммоль), CS_2CO_3 (465 мг, 1,43 ммоль), катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (82 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 20°C в атмосфере N_2 (газ). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали, и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), и последовательно промывали водой (50 мл) и насыщ. соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 93%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 287,0.

Промежуточное соединение 25. 8-Метил-6-морфолинохинолин-4-карбоновая кислота



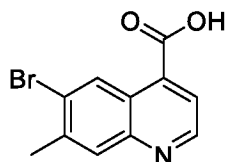
Раствор NaOH (126 мг, 3,14 ммоль) в воде (3 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-8-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 24** (180 мг, 0,63 ммоль), в MeOH (9 мл) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 5 с помощью водн. раствора HCl (2 M). Реакционную смесь концентрировали, и разбавляли с помощью EtOAc (125 мл), и последовательно промывали водой (50 мл) и насыщ. соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 88%) в виде красного твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 273,0.

Промежуточное соединение 26. 6-Бром-7-метилхинолин-2,4-дикарбоновая кислота



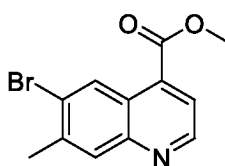
5-Бром-6-метилиндолин-2,3-дион (800 мг, 3,33 ммоль) добавляли в 2-оксопропаноат натрия (440 мг, 4,00 ммоль) в водн. растворе NaOH (20%, 15 мл) в пробирке для микроволновой обработки. Пробирку герметично закрывали, и нагревали при 110°C в течение 1 ч. в микроволновом реакторе, и затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь подкисляли до pH 2 с помощью водн. раствора HCl (2 M). Осадок собирали посредством фильтрования, промывали водой (50 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (540 мг, 52%) в виде коричневого твердого вещества; MS масса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 309,9.

Промежуточное соединение 27. 6-Бром-7-метилхинолин-4-карбоновая кислота



6-Бром-7-метилхинолин-2,4-дикарбоновую кислоту, **промежуточное соединение 26** (400 мг, 1,29 ммоль), растворяли в воде (10 мл) в стальном реакторе. Реактор герметично закрывали, и нагревали при 190°C в течение 6 ч. в масляной бане, и затем охлаждали до к. т. Осадок собирали посредством фильтрования, промывали водой (125 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 58%) в виде темного твердого вещества; MS масса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 265,9.

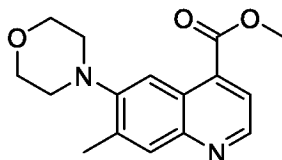
Промежуточное соединение 28. Метил-6-бром-7-метилхинолин-4-карбоксилат



SOCl₂ (0,34 мл, 4,7 ммоль) медленно добавляли к 6-бром-7-метилхинолин-4-карбоновой кислоте, **промежуточному соединению 27** (250 мг, 0,94 ммоль), в MeOH (10 мл) при 15°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток разбавляли с помощью DCM (75 мл) и последовательно промывали водой (20 мл) и насыщ. соевым раствором (20 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 40:1) с получением указанного в

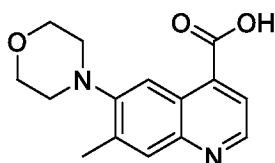
заголовке соединения (215 мг, 82%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 279,9.

Промежуточное соединение 29. Метил-7-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксилат



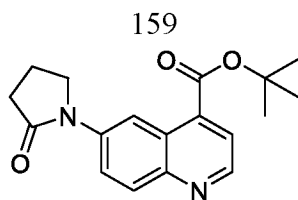
Морфолин (112 мг, 1,29 ммоль) добавляли в метил-6-бром-7-метилхинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 28** (180 мг, 0,64 ммоль), катализатор на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (73 мг, 0,06 ммоль) и Cs_2CO_3 (419 мг, 1,29 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 15°C в атмосфере N_2 (газ). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через фильтровальную бумагу и фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и последовательно промывали насыщ. соевым раствором (25 мл) и водой (25 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (138 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 287,0.

Промежуточное соединение 30. 7-Метил-6-морфолинохинолин-4-карбоновая кислота



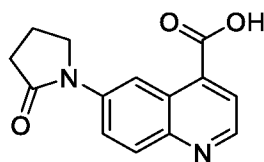
NaOH (112 мг, 2,79 ммоль) в воде (3 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-7-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксилата, **промежуточное соединение 29** (160 мг, 0,56 ммоль), в MeOH (9 мл) при 16°C в атмосфере N_2 (газ). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь доводили до pH 5 с помощью водн. раствора HCl (2 M). Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в EtOAc (50 мл), и последовательно промывали насыщ. соевым раствором (25 мл) и водой (25 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 273,0.

Промежуточное соединение 31. трет-Бутил-6-(2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



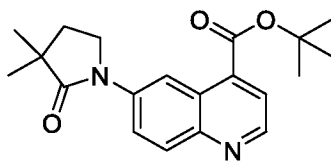
Пирролидин-2-он (57 мг, 0,67 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилат (160 мг, 0,52 ммоль), Cs₂CO₃ (254 мг, 0,78 ммоль) и XPhos Pd G3 (44 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 15°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 99%) в виде бежевого масла, которое затвердевало при отстаивании; MS масса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 313,15.

Промежуточное соединение 32. 6-(2-Оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



TFA (5 мл, 65 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *tert*-бутил-6-(2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 31** (140 мг, 0,45 ммоль), в DCM (5 мл) при 27°C. Полученный раствор перемешивали при 27°C в течение 7 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества; MS масса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 257,0.

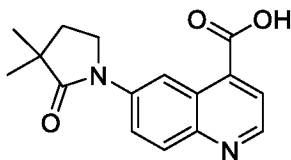
Промежуточное соединение 33. *tert*-Бутил-6-(3,3-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



3,3-Диметилпирролидин-2-он (132 мг, 1,17 ммоль) добавляли в смесь *tert*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 0,97 ммоль), Cs₂CO₃ (634 мг, 1,95 ммоль), Pd₂(dba)₃ (89 мг, 0,10 ммоль) и XPhos (93 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 20°C в атмосфере N₂ (газ). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и последовательно промывали водой (25 мл) и насыщ. соевым раствором (25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством

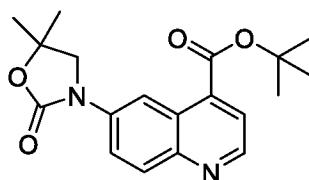
препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 341,0.

Промежуточное соединение 34. 6-(3,3-Диметил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



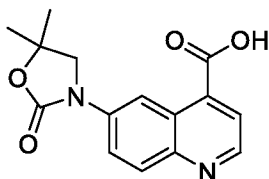
TFA (2 мл, 26 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-6-(3,3-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 33** (200 мг, 0,59 ммоль), в DCM (10 мл) при 20°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DCM (50 мл) и промывали водой (15 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 285,0.

Промежуточное соединение 35. трет-Бутил-6-(5,5-диметил-2-оксооксазолидин-3-ил)хинолин-4-карбоксилат



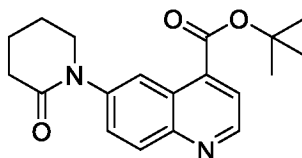
5,5-Диметил-2-оксо-1,3,4-оксазолидин-3-он (134 мг, 1,17 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 0,97 ммоль), Cs₂CO₃ (634 мг, 1,95 ммоль), Pd₂(dba)₃ (89 мг, 0,10 ммоль) и XPhos (93 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 20°C в атмосфере N₂ (газ). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, и повторно растворяли в EtOAc (100 мл), и последовательно промывали водой (20 мл) и насыщ. соевым раствором (20 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 1:5) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 343,1.

Промежуточное соединение 36. 6-(5,5-Диметил-2-оксооксазолидин-3-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



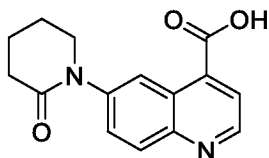
HCl (4 M в 1,4-диоксане) (10 мл) добавляли в *трет*-бутил-6-(5,5-диметил-2-оксооксазолидин-3-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 35** (220 мг, 0,64 ммоль), при 20°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 82%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 287,0.

Промежуточное соединение 37. трет-Бутил-6-(2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Пиперидин-2-он (575 мг, 5,80 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилат (500 мг, 1,45 ммоль), Cs₂CO₃ (945 мг, 2,90 ммоль), Pd₂(dba)₃ (13 мг, 0,01 ммоль) и XPhos (14 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при 15°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 15 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь фильтровали через Celite[®]. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (132 мг, 28%) в виде коричневого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 327,2.

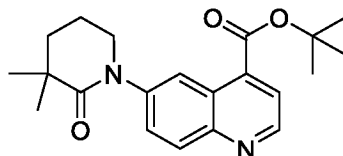
Промежуточное соединение 38. 6-(2-Оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



TFA (0,11 мл, 1,5 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-6-(2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 37** (120 мг, 0,37 ммоль), в DCM (2 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Растворитель

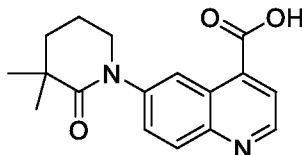
удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (130 мг) в виде коричневого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 271,15.

Промежуточное соединение 39. *трет*-Бутил-6-(3,3-диметил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



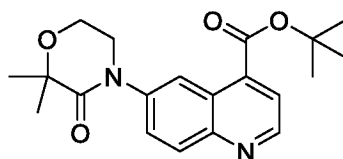
3,3-Диметилпиперидин-2-он (825 мг, 6,49 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (500 мг, 1,62 ммоль), Cs₂CO₃ (793 мг, 2,43 ммоль), Pd₂(dba)₃ (15 мг, 0,02 ммоль) и XPhos (15 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере N₂ (газ). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через силикагель. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 14%) в виде коричневого твердого вещества. MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 355,2.

Промежуточное соединение 40. 6-(3,3-Диметил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



TFA (0,061 мл, 0,79 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-6-(3,3-диметил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 39** (70 мг, 0,20 ммоль), в DCM (2 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 100%) в виде коричневого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 299,15.

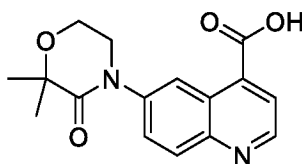
Промежуточное соединение 41. *трет*-Бутил-6-(2,2-диметил-3-оксоморфолино)хинолин-4-карбоксилат



2,2-Диметилморфолин-3-он (122 мг, 0,94 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (291 мг, 0,94 ммоль), Cs₂CO₃ (616 мг, 1,89 ммоль), Pd₂(dba)₃ (86 мг, 0,09 ммоль) и CPhos (82 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) при 25°C.

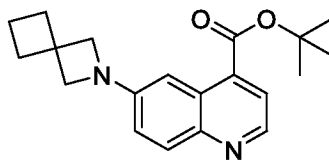
Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл). Органические фазы объединяли и промывали насыщ. соевым раствором (2×60 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (299 мг, 89%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 357,2.

Промежуточное соединение 42. 6-(2,2-Диметил-3-оксоморфолино)хинолин-4-карбоновая кислота



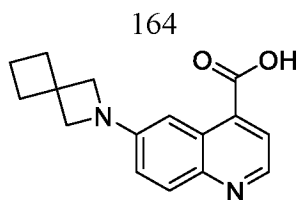
HCl (4 M в 1,4-диоксане, 10 мл) добавляли в *трет*-бутил-6-(5,5-диметил-2-оксооксазолидин-3-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 41** (289 мг, 0,84 ммоль), при 20°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (315 мг) в виде бежевого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 301,1.

Промежуточное соединение 43. трет-Бутил-6-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксилат



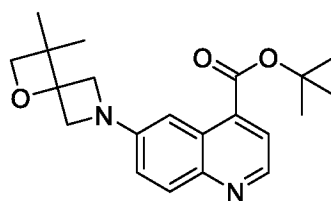
Гидрохлорид 2-азаспиро[3.3]гептана (347 мг, 2,60 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилат (400 мг, 1,30 ммоль), Cs₂CO₃ (1,69 г, 5,19 ммоль), Pd₂(dba)₃ (119 мг, 0,13 ммоль) и XPhos (124 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 10°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 3 ч. в атмосфере N₂ (газ). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 36%) в виде желтого твердого вещества. MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 325,3.

Промежуточное соединение 44. 6-(2-Азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



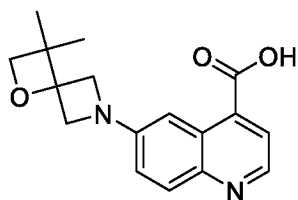
TFA (53 мг, 0,46 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-6-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 43** (150 мг, 0,46 ммоль), в 1,4-диоксане (3 мл) и перемешивали при 25°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 269,1.

Промежуточное соединение 45. *трет*-Бутил-6-(3,3-диметил-1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксилат



Гидрохлорид 3,3-диметил-1-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (223 мг, 1,36 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилат (280 мг, 0,91 ммоль), Cs₂CO₃ (888 мг, 2,73 ммоль) и катализатор на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (52 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 25°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 4 ч. в атмосфере N₂ (газ). Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 62%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 355,2.

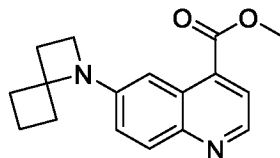
Промежуточное соединение 46. 6-(3,3-Диметил-1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



TFA (3 мл) добавляли в раствор *трет*-бутил-6-(3,3-диметил-1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 45** (200 мг, 0,56 ммоль), в DCM (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток высушивали под

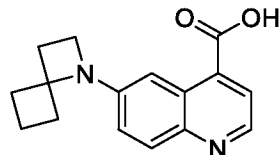
вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (168 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 299,2.

Промежуточное соединение 47. Метил-6-(1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



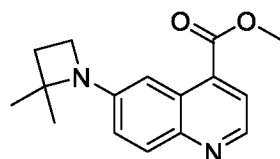
Гидрохлорид 1-азаспиро[3.3]гептана (301 мг, 2,25 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль), XPhos (161 мг, 0,34 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,10 г, 3,38 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 283,2.

Промежуточное соединение 48. 6-(1-Азаспиро[3.3]гептан-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



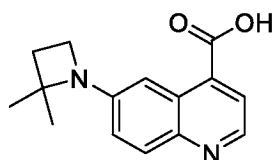
LiOH (106 мг, 4,43 ммоль) добавляли в раствор метил-6-(1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 47** (250 мг, 0,89 ммоль), в MeOH (10 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и доводили pH до 6 с помощью лимонной кислоты. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc и органические фазы промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (215 мг, 90%) в виде оранжевого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 269,2.

Промежуточное соединение 49. Метил-6-(2,2-диметилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



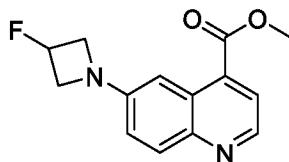
Гидрохлорид 2,2-диметилазетидина (147 мг, 1,21 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (215 мг, 0,81 ммоль), Cs₂CO₃ (1,05 г, 3,23 ммоль) и RuPhos Pd G3 (68 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 5°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и фильтровали через Celite[®]. Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (196 мг, 90%) в виде коричневой смолы; MS масса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 271,2.

Промежуточное соединение 50. 6-(2,2-Диметилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



NaOH (96 мг, 2,4 ммоль) в воде (2 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(2,2-диметилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 49** (130 мг, 0,48 ммоль), в MeOH (6 мл), охлажденному до 0°C. Полученный раствор перемешивали при 10°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и подкисляли с помощью водн. раствора HCl (1 M). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (5×75 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (4×25 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (4×25 мл). Все органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 97%) в виде желтого твердого вещества; MS масса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 257,2.

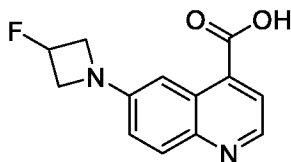
Промежуточное соединение 51. Метил-6-(3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Гидрохлорид 3-фторазетидина (252 мг, 2,25 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), Cs₂CO₃ (1,10 г, 3,38 ммоль), Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль) и XPhos (161 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл), перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Осадок собирали посредством фильтрования, промывали с помощью MeOH и высушивали под вакуумом. Остаток очищали посредством

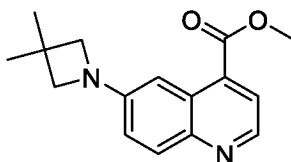
препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества; MS масса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 261,0.

Промежуточное соединение 52. 6-(3-Фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



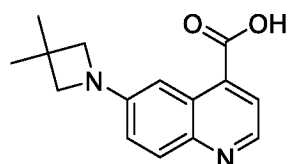
LiOH (83 мг, 3,5 ммоль) добавляли в раствор метил-6-(3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 51** (180 мг, 0,69 ммоль), в MeOH (10 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь доводили до pH 5 с помощью водн. раствора HCl (1 M). Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества; MS масса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 247,1.

Промежуточное соединение 53. Метил-6-(3,3-диметилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



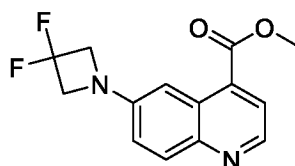
Гидрохлорид 3,3-диметилазетидина (274 мг, 2,25 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), Cs₂CO₃ (1,10 мг, 3,38 ммоль), Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль) и XPhos (161 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. в атмосфере N₂ (газ). Осадок собирали посредством фильтрования, промывали с помощью MeOH и высушивали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества; MS масса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 271,10.

Промежуточное соединение 54. 6-(3,3-Диметилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



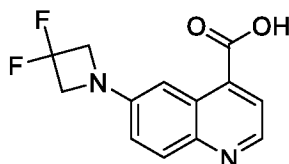
LiOH (89 мг, 3,7 ммоль) добавляли в раствор метил-6-(3,3-диметилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 53** (200 мг, 0,74 ммоль), в MeOH (10 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и затем доводили pH до 5 с помощью водн. раствора HCl (1 M). Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 95%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 257,2.

Промежуточное соединение 55. Метил-6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Гидрохлорид 3,3-дифторазетидина (294 мг, 2,27 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (302 мг, 1,13 ммоль), Cs₂CO₃ (1,11 г, 3,40 ммоль), Pd₂(dba)₃ (104 мг, 0,11 ммоль) и XPhos (108 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 10°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органические фазы объединяли и промывали насыщ. соевым раствором (150 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (313 мг, 99%) в виде коричневого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 279,2.

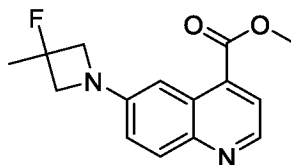
Промежуточное соединение 56. 6-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



NaOH (224 мг, 5,61 ммоль) добавляли в метил-6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 55** (312 мг, 1,12 ммоль), в MeOH (3 мл) и воде (1 мл) при 10°C. Полученный раствор перемешивали при 10°C в течение 1 ч. в атмосфере N₂ (газ). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), доводили pH до 5 с помощью водн. раствора HCl (1 M) и экстрагировали с помощью EtOAc (6×50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной

HPLC, PrepMethod F (градиент: 0–50%), с получением указанного в заголовке соединения (127 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 265,2.

Промежуточное соединение 57. Метил-6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



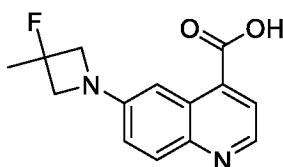
Гидрохлорид 3-фтор-3-метилазетидина (176 мг, 1,40 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (212 мг, 0,70 ммоль), Cs_2CO_3 (685 мг, 2,10 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (64 мг, 0,07 ммоль) и XPhos (67 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 10°C.

Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N_2 (газ).

Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток суспендировали в воде (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (20 мл).

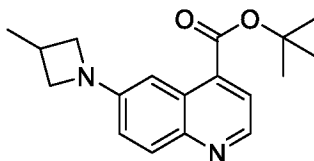
Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (153 мг, 80%) в виде коричневой смолы; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 275,0.

Промежуточное соединение 58. 6-(3-Фтор-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



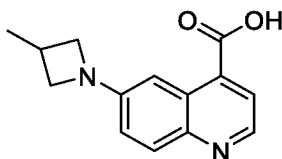
NaOH (112 мг, 2,79 ммоль) добавляли в метил-6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 57** (153 мг, 0,56 ммоль), в MeOH (3 мл) и воде (1 мл) при 5°C. Полученный раствор перемешивали при 5°C в течение 1 ч. в атмосфере N_2 (газ). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли водой и доводили pH до 5 с помощью водн. раствора HCl (1 M). Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 0–50%), с получением указанного в заголовке соединения (88 мг, 61%) в виде оранжевого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 261,2.

Промежуточное соединение 59. трет-Бутил-6-(3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



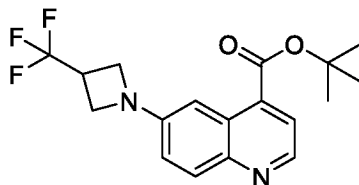
3-Метилазетидин (102 мг, 1,43 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (400 мг, 1,30 ммоль), Cs₂CO₃ (1,06 г, 3,24 ммоль), Pd₂(dba)₃ (119 мг, 0,13 ммоль) и DavePhos (102 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 90%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 299,3.

Промежуточное соединение 60. 6-(3-Метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



TFA (4,5 мл) добавляли в *трет*-бутил-6-(3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 59** (300 мг, 1,01 ммоль), в DCM (9 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 82%) в виде фиолетового твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 243,2.

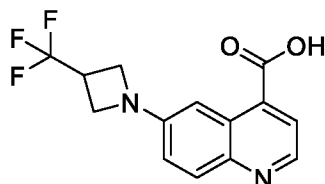
Промежуточное соединение 61. трет-Бутил-6-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



3-(Трифторметил)азетидин (112 мг, 0,89 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (250 мг, 0,81 ммоль), Cs₂CO₃ (661 мг, 2,03 ммоль), XPhos (77 мг, 0,16 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (74 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

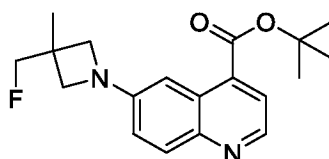
Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 63%) в виде желтого масла; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 253,2.

Промежуточное соединение 62. 6-(3-(Трифторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



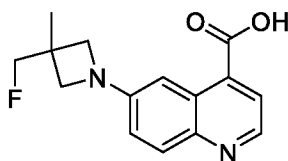
TFA (42 мг, 0,37 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-6-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 61** (130 мг, 0,37 ммоль), в DCM (1,5 мл). Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 91%) в виде фиолетового твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 297,1.

Промежуточное соединение 63. трет-Бутил-6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



KOtBu (336 мг, 3,00 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилат (308 мг, 1,00 ммоль), 3-(фторметил)-3-метилазетидин (206 мг, 2,00 ммоль), Pd(OAc)₂ (150 мг, 0,67 ммоль) и XantPhos (300 мг, 0,52 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 10°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (петролейный эфир: EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (147 мг, 44%) в виде коричневой смолы; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 331,3.

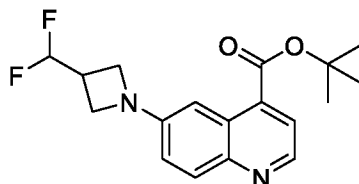
Промежуточное соединение 64. 6-(3-(Фторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



TFA (3 мл) добавляли в *трет*-бутил-6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 63** (147 мг, 0,44 ммоль), в DCM (3 мл) при

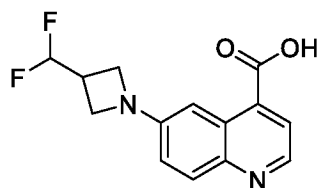
10°C. Полученный раствор перемешивали при 10°C в течение ночи в атмосфере N₂ (газ). Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (298 мг) в виде красной смолы; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 275,05.

Промежуточное соединение 65. *трет*-Бутил-6-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



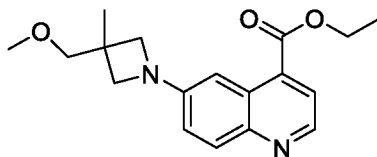
Pd₂(dba)₃ (149 мг, 0,16 ммоль) добавляли в 3-(дифторметил)азетидин (191 мг, 1,78 ммоль), *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилат (500 мг, 1,62 ммоль), Cs₂CO₃ (1,06 г, 3,24 ммоль) и XPhos (155 мг, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 25°C в атмосфере N₂ (газ). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в EtOAc (125 мл), и последовательно промывали насыщ. соевым раствором (75 мл) и водой (75 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 335,05.

Промежуточное соединение 66. 6-(3-(Дифторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



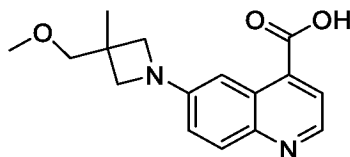
TFA (0,17 мл, 2,2 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-6-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 65** (250 мг, 0,75 ммоль), в DCM (5 мл) при 20°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, и разбавляли с помощью DCM (100 мл), и последовательно промывали с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (25 мл), насыщ. солевого раствора (25 мл) и воды (25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества. MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 279,2.

Промежуточное соединение 67. Этил-6-(3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



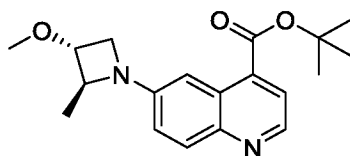
Гидрохлорид 3-(метоксиметил)-3-метилазетидина (108 мг, 0,71 ммоль) добавляли в смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (100 мг, 0,36 ммоль), Cs₂CO₃ (465 мг, 1,43 ммоль), XPhos (34 мг, 0,07 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (33 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Флакон герметично закрывали, продували с помощью N₂ (газ) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до к. т. добавляли воду (10 мл) и DCM (10 мл), смесь перемешивали, фильтровали через фазоразделитель. Фазоразделитель ополаскивали с помощью большего количества DCM и выпаривали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 5–50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (87 мг, 78%); MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 315,3.

Промежуточное соединение 68. 6-(3-(Метоксиметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Водн. раствор NaOH (1 М, 0,51 мл) добавляли в этил-6-(3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 67** (80 мг, 0,25 ммоль), в MeOH (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 мин., затем охлаждали до к. т. Добавляли водн. раствор HCl (3,8 М, 0,17 мл), смесь перемешивали, затем выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (73 мг, 100%); MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 287,3.

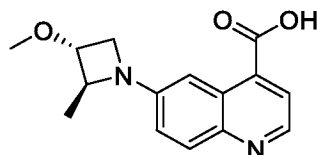
Промежуточное соединение 69. трет-Бутил-6-((2S,3R)-3-метокси-2-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Оксалат (2S,3R)-3-метокси-2-метилазетидина (285 мг, 1,95 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 0,97 ммоль), Cs₂CO₃ (1,27 мг, 3,89 ммоль) и катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (55 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-

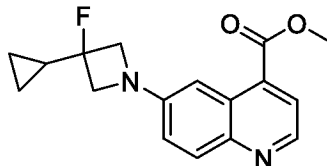
диоксане (20 мл) при 25°C. Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 48 ч. в атмосфере N₂ (газ). Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 63%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 329,2.

Промежуточное соединение 70. 6-((2*S*,3*R*)-3-Метокси-2-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



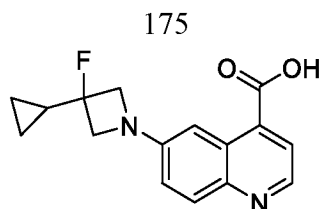
TFA (3 мл) добавляли в раствор *трет*-бутил-6-((2*S*,3*R*)-3-метокси-2-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 69** (200 мг, 0,61 ммоль), в DCM (6 мл). Раствор перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (166 мг, 100%); MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 273,2.

Промежуточное соединение 71. Метил-6-(3-циклопропил-3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



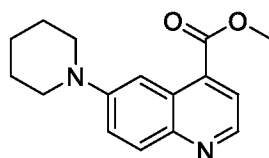
3-Циклопропил-3-фторазетидин (143 мг, 1,24 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), Cs₂CO₃ (21 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль) и XPhos (107 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) при 20°C в атмосфере N₂ (газ). Смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток разбавляли с помощью EtOAc (75 мл), и последовательно промывали с помощью насыщ. раствора NH₄Cl (25 мл), солевого раствора (25 мл) и воды (25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 301,1.

Промежуточное соединение 72. 6-(3-Циклопропил-3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



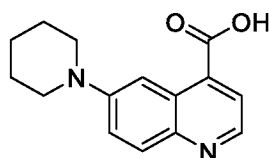
Раствор NaOH (113 мг, 2,83 ммоль) в воде (4 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(3-циклопропил-3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 71** (170 мг, 0,57 ммоль), в MeOH (12 мл) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь доводили до pH 5 с помощью водн. раствора HCl (2 М). Реакционную смесь концентрировали, и остаток повторно растворяли в DCM (50 мл), и последовательно промывали солевым раствором (25 мл) и водой (25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 80%) в виде красного твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 287,0.

Промежуточное соединение 73. Метил-6-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Пиперидин (0,061 мл, 0,62 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (150 мг, 0,56 ммоль), Cs₂CO₃ (367 мг, 1,13 ммоль), DavePhos (44 мг, 0,11 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) при 16°C. Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (5 мл). Органический слой фильтровали и растворители выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 30:1) с получением указанного в заголовке соединения (109 мг, 71%) в виде желтого масла; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 271,2.

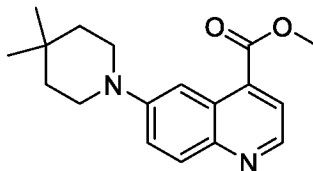
Промежуточное соединение 74. 6-(Пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Раствор NaOH (81 мг, 2,0 ммоль) в воде (1 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 73** (109 мг, 0,40 ммоль), в MeOH (4 мл), охлажденному до 0°C. Полученный раствор перемешивали при 16°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), доводили pH до 5 с помощью водн. раствора HCl (2 М) и экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (4×25 мл),

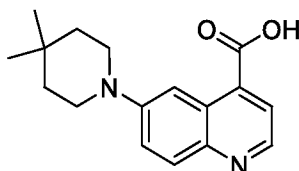
высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 87%) в виде желтого масла; *MS масса/заряд* (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 257,1.

Промежуточное соединение 75. Метил-6-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



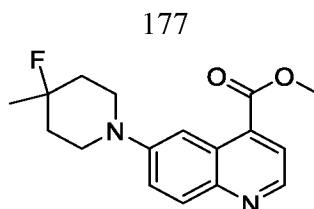
Гидрохлорид 4,4-диметилпиперидина (93 мг, 0,62 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (150 мг, 0,56 ммоль), Cs_2CO_3 (551 мг, 1,69 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52 мг, 0,06 ммоль) и XPhos (54 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 15°C. Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 4 ч. в атмосфере N_2 (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (5 мл) и фильтровали. Фильтрат высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 83%) в виде желтого масла; *MS масса/заряд* (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299,1.

Промежуточное соединение 76. 6-(4,4-Диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



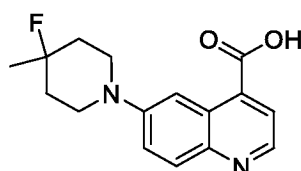
Раствор NaOH (94 мг, 2,4 ммоль) в воде (1 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 75** (140 мг, 0,47 ммоль), в MeOH (4 мл), охлажденному до 0°C. Полученный раствор перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), доводили pH до 5 с помощью водн. раствора HCl (2 M) и экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (4×30 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (101 мг, 76%) в виде желтого твердого вещества; *MS масса/заряд* (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285,3.

Промежуточное соединение 77. Метил-6-(4-фтор-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



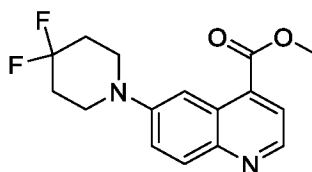
Гидрохлорид 4-фтор-4-метилпиперидина (76 мг, 0,50 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (120 мг, 0,45 ммоль), Cs₂CO₃ (441 мг, 1,35 ммоль), Pd₂(dba)₃ (41 мг, 0,05 ммоль) и DavePhos (36 мг, 0,09 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) при 15°C. Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (2 мл), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (102 мг, 75%) в виде желтого масла; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 303,1.

Промежуточное соединение 78. 6-(4-Фтор-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Раствор NaOH (67 мг, 1,7 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(4-фтор-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 77** (101 мг, 0,33 ммоль), в MeOH (4 мл) при 18°C. Полученный раствор перемешивали при 18°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и доводили pH до 4 с помощью водн. раствора HCl (2 M). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (4×25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 289,2.

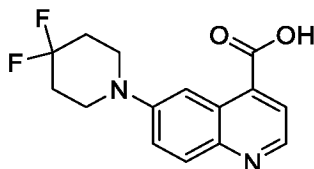
Промежуточное соединение 79. Метил-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



4,4-Дифторпиперидин (89 мг, 0,73 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (150 мг, 0,56 ммоль), Cs₂CO₃ (551 мг, 1,69 ммоль), Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,06 ммоль) и XPhos (54 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 20°C. Полученную

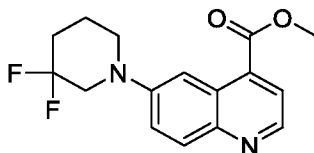
смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. в атмосфере N₂ (газ). Растворители выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 93%) в виде бледно-желтого масла; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 307,2.

Промежуточное соединение 80. 6-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



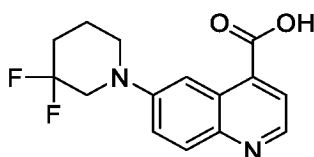
Водн. раствор NaOH (1 М, 3 мл) добавляли в метил-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 79** (150 мг, 0,49 ммоль), в MeOH (10 мл) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь доводили до pH 5 с помощью водн. раствора HCl (1 М). Растворители выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 98%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 293,2.

Промежуточное соединение 81. Метил-6-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



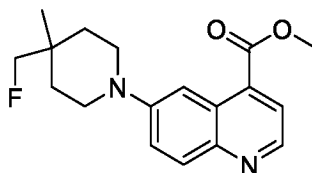
Гидрохлорид 3,3-дифторпиперидина (98 мг, 0,62 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (150 мг, 0,56 ммоль), Cs₂CO₃ (551 мг, 1,69 ммоль), Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,06 ммоль) и XPhos (54 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 15°C. Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (5 мл) и фильтровали. Фильтрат высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (162 мг, 94%) в виде желтой смолы; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 307,1.

Промежуточное соединение 82. 6-(3,3-Дифторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



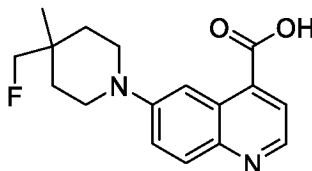
Раствор NaOH (104 мг, 2,61 ммоль) в воде (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору метил-6-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 81** (160 мг, 0,52 ммоль), в MeOH (4 мл), охлажденному до 0°C. Полученный раствор перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и доводили pH до 4 с помощью водн. раствора HCl (2 М). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (4×25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (143 мг, 94%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 293,1.

Промежуточное соединение 83. Метил-6-(4-(фторметил)-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Гидрохлорид 4-(фторметил)-4-метилпиперидина (162 мг, 0,97 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (266 мг, 0,88 ммоль), Cs₂CO₃ (859 мг, 2,64 ммоль), Pd₂(dba)₃ (81 мг, 0,09 ммоль) и DavePhos (69 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 11°C. Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (3 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 61%) в виде желтого масла; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 317,3.

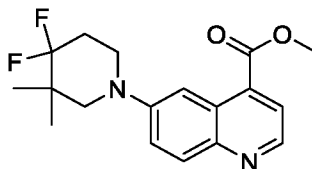
Промежуточное соединение 84. 6-(4-(Фторметил)-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Раствор NaOH (107 мг, 2,69 ммоль) в воде (1 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(4-(фторметил)-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 83** (170 мг, 0,54 ммоль), в MeOH (3 мл), охлажденному до 0°C. Полученный раствор перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), доводили pH до 5 с помощью водн. раствора HCl (2 М) и экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (4×25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄,

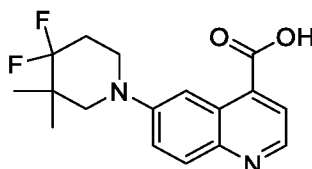
фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (129 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 303,2.

Промежуточное соединение 85. Метил-6-(4,4-дифтор-3,3-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Гидрохлорид 4,4-дифтор-3,3-диметилпиперидина (230 мг, 1,24 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), Cs₂CO₃ (1,10 г, 3,38 ммоль), XPhos (107 мг, 0,23 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 11°C. Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 5 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали, и повторно растворяли в EtOAc (75 мл), и последовательно промывали солевым раствором (25 мл) и водой (20 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (310 мг, 82%) в виде желтого масла; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 335,1.

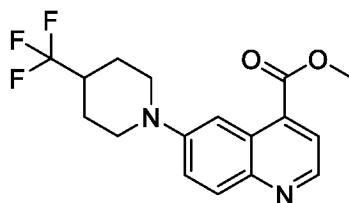
Промежуточное соединение 86. 6-(4,4-Дифтор-3,3-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Раствор NaOH (179 мг, 4,49 ммоль) в воде (4 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-(4,4-дифтор-3,3-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 85** (300 мг, 0,90 ммоль), в MeOH (12 мл) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь доводили до pH 5 с помощью водн. раствора HCl (2 M). Растворители выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали солевым раствором (25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 87%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 321,1.

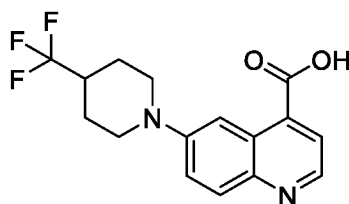
Промежуточное соединение 87. Метил-6-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат

181



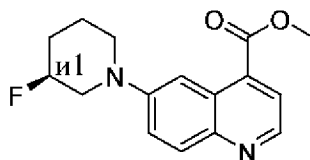
4-(Трифторметил)пиперидин (169 мг, 1,10 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (303 мг, 1,00 ммоль), Cs_2CO_3 (0,98 г, 3,00 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,10 ммоль) и DavePhos (79 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) при 10°C. Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N_2 (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (3 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (243 мг, 72%) в виде желтого масла, которое затвердевало при отстаивании; MS масса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,1.

Промежуточное соединение 88. 6-(4-(Трифторметил)пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



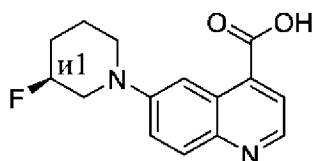
Раствор NaOH (142 мг, 3,55 ммоль) в воде (1 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 87** (240 мг, 0,71 ммоль), в MeOH (4 мл), охлажденному до 0°C. Полученный раствор перемешивали при 12°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и доводили pH до 5 с помощью водн. раствора HCl (2 M). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (4×25 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 83%) в виде коричневого твердого вещества; MS масса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325,0.

Промежуточное соединение 89. rac-Метил-(R)-6-(3-фторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



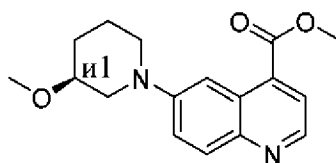
3-Фторпиперидин (64 мг, 0,62 ммоль) добавляли в раствор метил-6-бромхиолин-4-карбоксилата (150 мг, 0,56 ммоль), Cs₂CO₃ (367 мг, 1,13 ммоль), DavePhos (44 мг, 0,11 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при 16°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 86%) в виде желтой смолы; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 289,0.

Промежуточное соединение 90. *rac*-(R)-6-(3-Фторпиперидин-1-ил)хиолин-4-карбоновая кислота



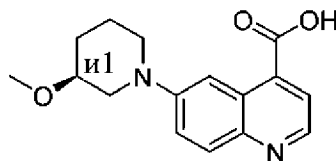
NaOH (78 мг, 1,9 ммоль) в воде (3,5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(3-фторпиперидин-1-ил)хиолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 89** (140 мг, 0,49 ммоль), в MeOH (14 мл) при 0°C и затем перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл), доводили pH до 5 с помощью водн. раствора HCl (2 M) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (15 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 90%) в виде оранжевого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 275,2.

Промежуточное соединение 91. *rac*-Метил-(R)-6-(3-метоксипиперидин-1-ил)хиолин-4-карбоксилат



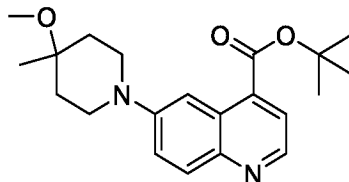
3-Метоксипиперидин (71 мг, 0,62 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхиолин-4-карбоксилата (150 мг, 0,56 ммоль), Cs₂CO₃ (367 мг, 1,13 ммоль), DavePhos (44 мг, 0,11 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при 16°C. Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 89%) в виде желтой смолы; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 301,1.

Промежуточное соединение 92. *rac*-(*R*)-6-(3-Метоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



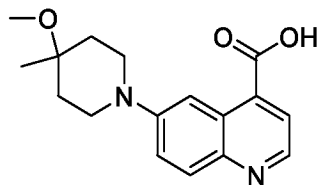
Раствор NaOH (104 мг, 2,59 ммоль) в воде (3 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 91** (140 мг, 0,52 ммоль), в MeOH (12 мл), охлажденному до 0°C. Полученный раствор перемешивали при 16°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), и доводили pH до 5 с помощью водн. раствора HCl (2 M), и экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на колонке C18 (градиент: 0–50% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (133 мг, 100%) в виде желтой смолы.

Промежуточное соединение 93. *трет*-Бутил-6-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



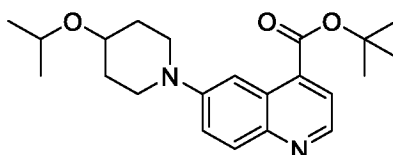
Гидрохлорид 4-метокси-4-метилпиперидина (105 мг, 0,63 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (150 мг, 0,49 ммоль), Cs₂CO₃ (206 мг, 0,63 ммоль), XPhos (46 мг, 0,10 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (45 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C. Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 3:2) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 81%) в виде желтого масла, которое затвердевало при отстаивании; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 357,2.

Промежуточное соединение 94. 6-(4-Метокси-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



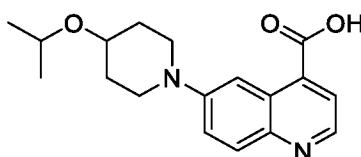
HCl в 1,4-диоксане (4 M, 5 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 93** (110 мг, 0,31 ммоль), в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 97%) в виде красного твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 301,2.

Промежуточное соединение 95. *трет*-Бутил-6-(4-изопропоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



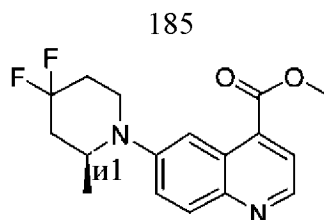
Гидрохлорид 4-изопропоксипиперидина (117 мг, 0,65 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,65 ммоль), Cs₂CO₃ (634 мг, 1,95 ммоль), Pd₂(dba)₃ (59 мг, 0,06 ммоль) и XPhos (91 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 20 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 371,1.

Промежуточное соединение 96. 6-(4-Изопропоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



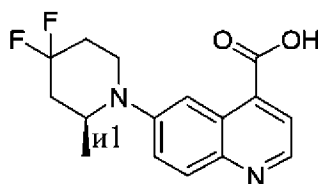
TFA (3 мл) добавляли в раствор *трет*-бутил-6-(4-изопропоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 95** (120 мг, 0,32 ммоль), в DCM (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 98%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 315,05.

Промежуточное соединение 97. *rac*-Метил-(*R*)-6-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



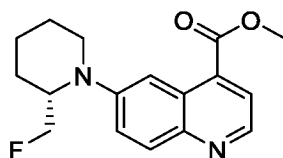
Гидрохлорид 4,4-дифтор-2-метилпиперидина (387 мг, 2,25 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), Cs₂CO₃ (1,10 г, 3,38 ммоль) и катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (64 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при 25°C. Полученную суспензию нагревали при 85°C в течение 18 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 47%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 321,2.

Промежуточное соединение 98. *rac*-(*R*)-6-(4,4-Дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



LiOH (64 мг, 2,65 ммоль) добавляли в раствор метил-6-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 97** (170 мг, 0,53 ммоль), в MeOH (10 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли водой, pH доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (2 M) и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 92%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 307,1.

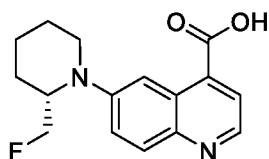
Промежуточное соединение 99. Метил-(*S*)-6-(2-(фторметил)пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Гидробромид (*S*)-2-(фторметил)пиперидина (447 мг, 2,25 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), Cs₂CO₃ (1,10 г, 3,38 ммоль) и

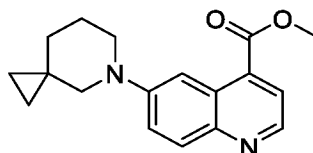
катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (64 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при 25°C. Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 18 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 32%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 303,2.

Промежуточное соединение 100. (S)-6-(2-(Фторметил)пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



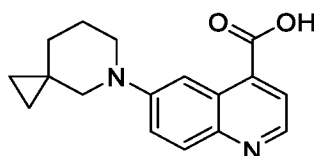
LiOH (44 мг, 1,82 ммоль) добавляли в раствор метил-(S)-6-(2-(фторметил)пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 99** (110 мг, 0,36 ммоль), в MeOH (5 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой, и доводили pH до 6 с помощью водн. раствора HCl (2 M), и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 86%); MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 289,2.

Промежуточное соединение 101. Метил-6-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)хинолин-4-карбоксилат



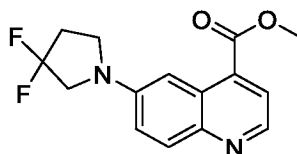
Гидрохлорид 5-азаспиро[2.5]октана (325 мг, 2,20 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (605 мг, 2,00 ммоль), Cs₂CO₃ (2,60 г, 8,00 ммоль), Pd₂(dba)₃ (183 мг, 0,20 ммоль) и DavePhos (157 мг, 0,40 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 10°C. Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение ночи в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (3 мл) и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (273 мг, 46%) в виде желтого масла, которое затвердевало при отстаивании; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 297,05.

Промежуточное соединение 102. 6-(5-Азаспиро[2.5]октан-5-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



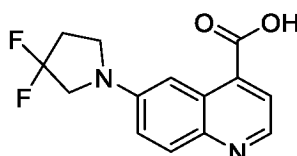
Раствор NaOH (151 мг, 3,78 ммоль) в воде (2 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 101** (270 мг, 0,76 ммоль), в MeOH (6 мл), охлажденному до 0°C. Полученный раствор перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли водой (5 мл) и доводили pH до 4 с помощью водн. раствора HCl (2 M). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент: 0–50%), с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, 54%) в виде оранжевого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 283,1.

Промежуточное соединение 103. Метил-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Гидрохлорид 3,3-дифторпирролидина (324 мг, 2,25 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), Cs₂CO₃ (1,10 г, 3,38 ммоль), Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,06 ммоль) и XPhos (161 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. Осадок собирали посредством фильтрования, промывали с помощью MeOH и высушивали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 293,0.

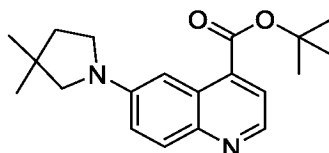
Промежуточное соединение 104. 6-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



LiOH (74 мг, 3,1 ммоль) добавляли в раствор метил-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 103** (180 мг, 0,62 ммоль), в

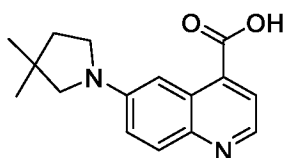
MeOH (10 мл) и воде (2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь доводили до pH 5 с помощью водн. раствора HCl (2 M). Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 279,1.

Промежуточное соединение 105. *трет*-Бутил-6-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



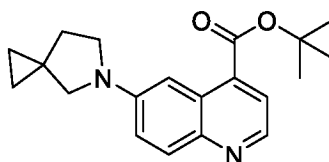
Гидрохлорид 3,3-диметилпирролидина (149 мг, 1,10 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (308 мг, 1,00 ммоль), Cs₂CO₃ (977 мг, 3,00 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль) и XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 8°C. Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (3 мл). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (285 мг, 87%) в виде коричневого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 327,3.

Промежуточное соединение 106. 6-(3,3-Диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



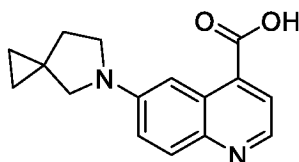
TFA (2,5 мл, 32 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 105** (265 мг, 0,81 ммоль), в DCM (5 мл) при 8°C. Полученный раствор перемешивали при 8°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (343 мг) в виде темно-красной смолы; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 271,1.

Промежуточное соединение 107. *трет*-Бутил-6-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)хинолин-4-карбоксилат



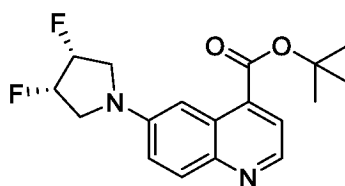
Гидрохлорид 5-азаспиро[2.4]гептана (147 мг, 1,10 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхиолин-4-карбоксилата (308 мг, 1,00 ммоль), Cs₂CO₃ (977 мг, 3,00 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль) и XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 8°C. Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (3 мл) и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (243 мг, 75%) в виде коричневого масла, которое затвердевало при отстаивании; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 325,2.

Промежуточное соединение 108. 6-(5-Азаспиро[2.4]гептан-5-ил)хиолин-4-карбоновая кислота



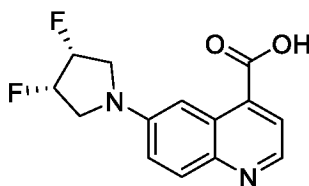
TFA (5,0 мл, 65 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)хиолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 107** (240 мг, 0,74 ммоль), в DCM (5 мл) при 8°C. Полученный раствор перемешивали при 8°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (423 мг) в виде темно-красного твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 269,1.

Промежуточное соединение 109. *трет*-Бутил-6-((3*R*,4*S*)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хиолин-4-карбоксилат



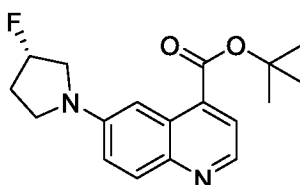
Гидрохлорид (3*R*,4*S*)-3,4-дифторпирролидина (158 мг, 1,10 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхиолин-4-карбоксилата (308 мг, 1,00 ммоль), Cs₂CO₃ (977 мг, 3,00 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль) и XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) при 5°C. Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (3 мл). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc: петролейный эфир, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (263 мг, 79%) в виде коричневого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 335,2.

Промежуточное соединение 110. 6-((3*R*,4*S*)-3,4-Дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



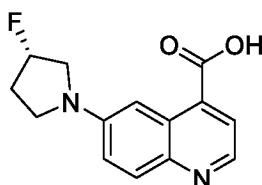
TFA (2,5 мл, 32 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-((3*S*,4*R*)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 109** (233 мг, 0,70 ммоль), в DCM (5 мл) при 9°C. Полученный раствор перемешивали при 9°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (350 мг) в виде темно-красного твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 279,0.

Промежуточное соединение 111. *трет*-Бутил-(*S*)-6-(3-фторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Гидрохлорид (*S*)-3-фторпирролидина (138 мг, 1,10 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (308 мг, 1,00 ммоль), Cs₂CO₃ (977 мг, 3,00 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль) и XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 9°C. Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (3 мл) и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc: петролейный эфир, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (246 мг, 78%) в виде коричневого масла, которое затвердевало при отстаивании; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 317,3.

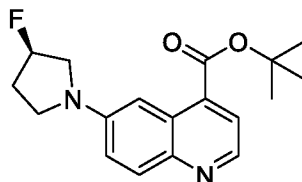
Промежуточное соединение 112. (*S*)-6-(3-Фторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



TFA (4 мл, 52 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*S*)-6-(3-фторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 111**

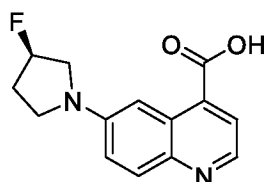
(217 мг, 0,69 ммоль), в DCM (5 мл) при 9°C. Полученный раствор перемешивали при 9°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (305 мг) в виде темно-красного масла, которое затвердевало при отстаивании; MS масса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 261,2.

Промежуточное соединение 113. *трет*-Бутил-(*R*)-6-(3-фторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



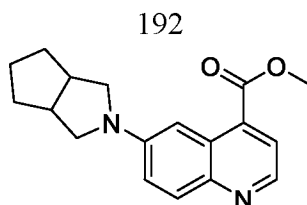
Гидрохлорид (*R*)-3-фторпирролидина (138 мг, 1,10 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (308 мг, 1,00 ммоль), Cs₂CO₃ (977 мг, 3,00 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль) и XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 8°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (3 мл) и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc: петролейный эфир, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (245 мг, 77%) в виде коричневого масла, которое затвердевало при отстаивании; MS масса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 317,3.

Промежуточное соединение 114. (*R*)-6-(3-Фторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



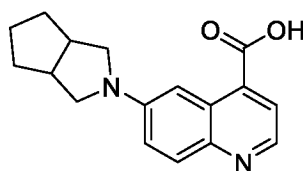
TFA (4 мл, 52 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*R*)-6-(3-фторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 113** (230 мг, 0,73 ммоль), в DCM (5 мл) при 9°C. Полученный раствор перемешивали при 9°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (447 мг) в виде темно-красного масла, которое затвердевало при отстаивании; MS масса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 261,2.

Промежуточное соединение 115. Метил-6-(гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)хинолин-4-карбоксилат



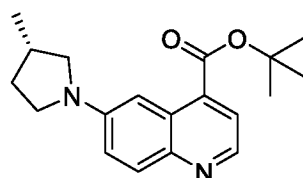
Гидрохлорид октагидроциклопента[с]пиррола (333 мг, 2,25 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), Cs₂CO₃ (1,10 г, 3,38 ммоль), Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль) и XPhos (161 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл). Смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. в атмосфере N₂ (газ). Осадок собирали посредством фильтрования, промывали с помощью MeOH и высушивали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 297,1.

Промежуточное соединение 116. 6-(Гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



LiOH (40 мг, 1,69 ммоль) добавляли в раствор метил-6-(гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 115** (100 мг, 0,34 ммоль), в MeOH (10 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь доводили до pH 5 с помощью водн. раствора HCl (2 M). Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 89%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 283,2.

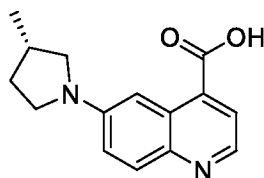
Промежуточное соединение 117. трет-Бутил-(S)-6-(3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Гидрохлорид (S)-3-метилпирролидина (87 мг, 0,71 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,65 ммоль), Cs₂CO₃ (634 мг, 1,95 ммоль), Pd₂(dba)₃ (59 мг, 0,06 ммоль) и XantPhos (75 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 20°C. Полученную суспензию затем нагревали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂

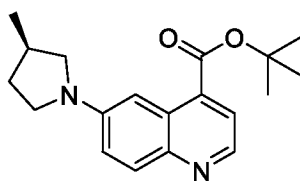
(газ). Реакционную смесь фильтровали через Celite[®]. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (125 мг, 61%) в виде коричневого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 313,3.

Промежуточное соединение 118. (S)-6-(3-Метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



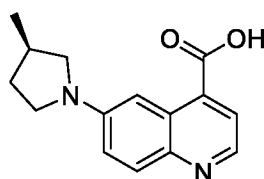
HCl (4 M в 1,4-диоксане, 0,3 мл) добавляли в *трет*-бутил-(S)-6-(3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 117** (240 мг, 0,77 ммоль), в 1,4-диоксане (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 19 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (197 мг); MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 257,3.

Промежуточное соединение 119. трет-Бутил-(R)-6-(3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



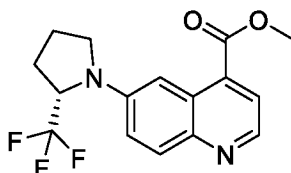
Гидрохлорид (R)-3-метилпирролидина (118 мг, 0,97 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,65 ммоль), Cs₂CO₃ (423 мг, 1,30 ммоль), Pd₂(dba)₃ (30 мг, 0,03 ммоль) и XantPhos (38 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 20°C. Полученную суспензию затем нагревали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь фильтровали через Celite[®]. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (135 мг, 66%) в виде коричневого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 313,4.

Промежуточное соединение 120. (R)-6-(3-Метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



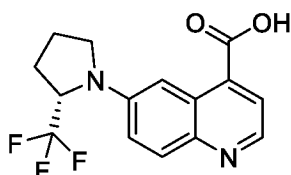
HCl (4 M в 1,4-диоксане, 0,65 мл) добавляли в *трет*-бутил-*(R)*-6-(3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 119** (270 мг, 0,86 ммоль), в 1,4-диоксане (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 19 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (222 мг); MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 257,2.

Промежуточное соединение 121. Метил-*(S)*-6-(2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



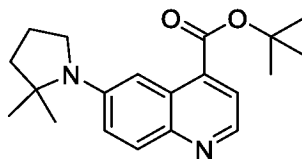
(S)-2-(Трифторметил)пирролидин (314 мг, 2,25 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), Cs₂CO₃ (1,10 г, 3,38 ммоль) и катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (129 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 25°C. Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 18 ч. в атмосфере N₂ (газ). Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 41%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 325,1.

Промежуточное соединение 122. *(S)*-6-(2-(Трифторметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



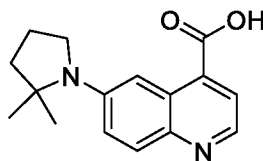
LiOH (55 мг, 2,31 ммоль) добавляли в раствор метил-*(S)*-6-(2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 121** (150 мг, 0,46 ммоль), в MeOH (5 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой, доводили pH до 6 с помощью водн. раствора HCl (1 M) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 311,05.

Промежуточное соединение 123. *трет*-Бутил-6-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



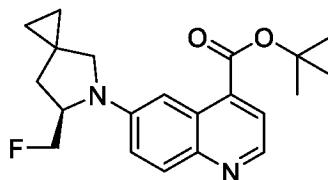
2,2-Диметилпирролидин (193 мг, 1,95 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 0,97 ммоль), Cs₂CO₃ (952 мг, 2,92 ммоль) и катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (55 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 25°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 18 ч. в атмосфере N₂ (газ). Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 327,3.

Промежуточное соединение 124. 6-(2,2-Диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



TFA (3 мл) добавляли в раствор *трет*-бутил-6-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 123** (150 мг, 0,46 ммоль), в DCM (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг); MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 271,2.

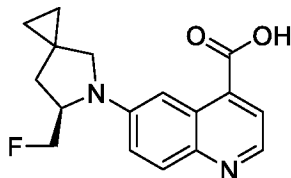
Промежуточное соединение 125. *трет*-Бутил-(*R*)-6-(6-(фторметил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)хинолин-4-карбоксилат



Гидрохлорид (*R*)-6-(фторметил)-5-азаспиро[2.4]гептана (202 мг, 1,22 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (250 мг, 0,81 ммоль), Cs₂CO₃ (793 мг, 2,43 ммоль) и катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (46 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 25°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 4 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали

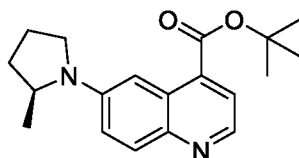
под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 62%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 357,3.

Промежуточное соединение 126. (R)-6-(6-(Фторметил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



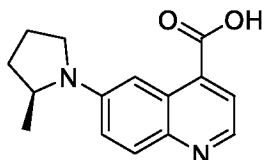
TFA (3 мл) добавляли в раствор *трет*-бутил-(*R*)-6-(6-(фторметил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 125** (180 мг, 0,50 ммоль), в DCM (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (152 мг, 100%); MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 301,2.

Промежуточное соединение 127. трет-Бутил-(S)-6-(2-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



(*S*)-2-Метилпирролидин (111 мг, 1,30 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,65 ммоль), Cs₂CO₃ (634 мг, 1,95 ммоль) и катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (37 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ (газ) при 100°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 59%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 313,3.

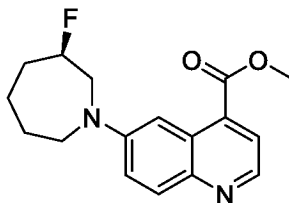
Промежуточное соединение 128. (S)-6-(2-Метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



TFA (44 мг, 0,38 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-(*S*)-6-(2-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 127** (120 мг, 0,38 ммоль), в DCM (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Растворитель

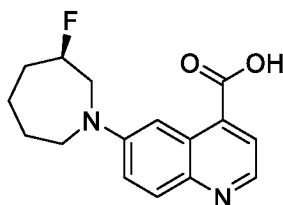
удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 257,15.

Промежуточное соединение 129. Метил-(*R*)-6-(3-фторазепан-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



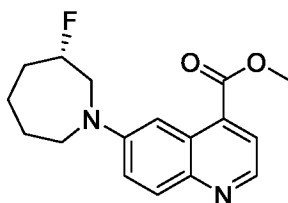
Гидробромид (*R*)-3-фторазепана (395 мг, 2,00 ммоль) добавляли в смесь гидрохлорида метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 422** (302 мг, 1,00 ммоль), Cs₂CO₃ (976 мг, 2,99 ммоль), Pd₂(dba)₃ (150 мг, 0,16 ммоль) и XPhos (150 мг, 0,31 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при 10°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (2 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (195 мг, 65%) в виде желтой смолы; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 303,1.

Промежуточное соединение 130. (*R*)-6-(3-Фторазепан-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



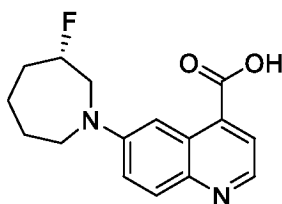
NaOH (97 мг, 2,42 ммоль) добавляли в метил-(*R*)-6-(3-фторазепан-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 129** (195 мг, 0,48 ммоль), в MeOH (3 мл) и воде (1 мл) при 13°C. Полученную суспензию перемешивали при 13°C в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 4 с помощью водн. раствора HCl (1 M). Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P, с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 14%); MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 289,2.

Промежуточное соединение 131. Метил-(*S*)-6-(3-фторазепан-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



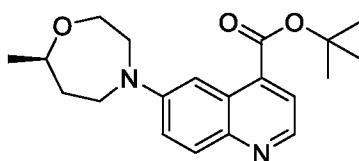
Гидробромид (*S*)-3-фторазепана (395 мг, 2,00 ммоль) добавляли в смесь гидрохлорида метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 422** (302 мг, 1,00 ммоль), Cs₂CO₃ (976 мг, 2,99 ммоль), Pd₂(dba)₃ (91 мг, 0,10 ммоль) и XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 13°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (173 мг, 57%) в виде желтой смолы; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 303,1.

Промежуточное соединение 132. (*S*)-6-(3-Фторазепан-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



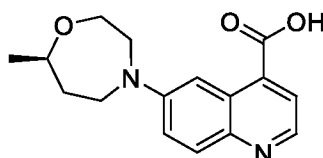
NaOH (80 мг, 2,00 ммоль) добавляли в метил-(*S*)-6-(3-фторазепан-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 131** (173 мг, 0,40 ммоль), в MeOH (3 мл) и воде (1 мл) 13°C. Полученный раствор перемешивали при 13°C в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 4 с помощью водн. раствора HCl (1 M). Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P, с получением указанного в заголовке соединения (84 мг, 73%) в виде оранжевого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 289,2.

Промежуточное соединение 133. трет-Бутил-(*R*)-6-(7-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксилат



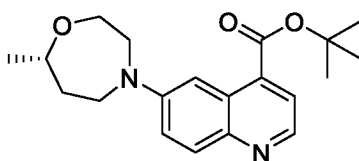
Гидрохлорид (*R*)-7-метил-1,4-оксазепана (100 мг, 0,66 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхиолин-4-карбоксилата (185 мг, 0,60 ммоль), Cs₂CO₃ (587 мг, 1,80 ммоль) и RuPhos Pd G3 (50 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 10°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат промывали водой (3 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×15 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (3×5 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (155 мг, 75%) в виде коричневой смолы; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 343,15.

Промежуточное соединение 134. (*R*)-6-(7-Метил-1,4-оксазепан-4-ил)хиолин-4-карбоновая кислота



TFA (5 мл, 65 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*R*)-6-(7-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хиолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 133** (136 мг, 0,40 ммоль), в DCM (5 мл) при 3°C. Полученный раствор перемешивали при 3°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (265 мг) в виде темно-красной смолы. MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 287,1.

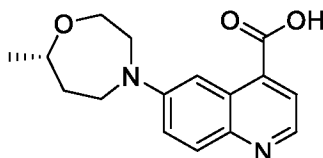
Промежуточное соединение 135. *трет*-Бутил-(*S*)-6-(7-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хиолин-4-карбоксилат



Гидрохлорид (*S*)-7-метил-1,4-оксазепана (100 мг, 0,66 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхиолин-4-карбоксилата (185 мг, 0,60 ммоль), Cs₂CO₃ (587 мг, 1,80 ммоль) и RuPhos Pd G3 (50 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 10°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь фильтровали, фильтрат промывали водой (3 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×15 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (3×5 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением

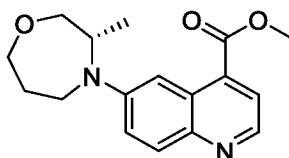
указанного в заголовке соединения (166 мг, 81%) в виде коричневой смолы; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 343,15.

Промежуточное соединение 136. (S)-6-(7-Метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



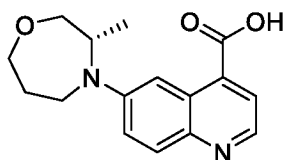
TFA (5 мл, 65 ммоль) медленно добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(S)-6-(7-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 135** (148 мг, 0,43 ммоль), в DCM (5 мл) при 3°C. Полученный раствор перемешивали при 3°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (405 мг) в виде темно-красной смолы; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 287,1.

Промежуточное соединение 137. Метил-(S)-6-(3-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксилат



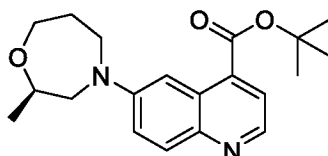
Гидрохлорид (S)-3-метил-1,4-оксазепана (228 мг, 1,50 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,75 ммоль), Cs₂CO₃ (1,47 г, 4,51 ммоль) и катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (43 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 5°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 дней в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (200 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (147 мг, 65%) в виде оранжевого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 301,0.

Промежуточное соединение 138. (S)-6-(3-Метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



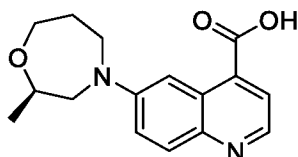
NaOH (91 мг, 2,3 ммоль) добавляли в метил-(*R*)-6-(3-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 137** (136 мг, 0,45 ммоль), в MeOH (3 мл) и воде (1 мл) при 10°C. Полученный раствор перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и доводили pH до 5 с помощью водн. раствора HCl (1 М). Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (6×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F, с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 62%) в виде оранжевого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 287,0.

Промежуточное соединение 139. *трет*-Бутил-(*R*)-6-(2-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксилат



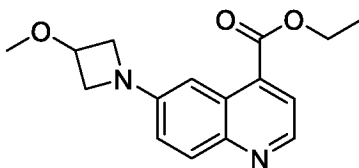
(*R*)-2-Метил-1,4-оксазепан (168 мг, 1,46 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 0,97 ммоль), Cs₂CO₃ (952 мг, 2,92 ммоль), Pd₂(dba)₃ (89 мг, 0,10 ммоль) и XantPhos (113 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ (газ) при 100°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 343,3.

Промежуточное соединение 140. (*R*)-6-(2-Метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



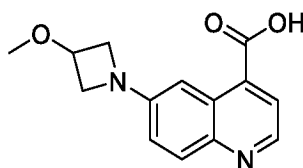
TFA (50 мг, 0,44 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-(*R*)-6-(2-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 139** (150 мг, 0,44 ммоль), в DCM (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 287,3.

Промежуточное соединение 141. Этил-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



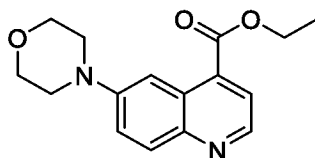
Смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (140 мг, 0,50 ммоль), Cs₂CO₃ (651 мг, 2,00 ммоль), RuPhos Pd G4 (43 мг, 0,05 ммоль), гидрохлорида 3-метоксиазетидина (80 мг, 0,65 ммоль) и диоксана (1,2 мл) в атмосфере N₂ (газ) перемешивали при 90°C в течение 5,5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (5 мл), добавляли SiliaMetS® Thiol (150 мг; нагрузка 1,4 ммоль/г) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Смесь фильтровали через слой Celite® 521, фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc (12 мл) и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с применением препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 30–70%), с получением указанного в заголовке соединения (104 мг, 0,36 ммоль); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 287,3.

Промежуточное соединение 142. 6-(3-Метоксиазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Водн. раствор NaOH (3,8 М, 184 мкл, 0,70 ммоль) добавляли в раствор этил-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 141** (100 мг, 0,35 ммоль), в MeOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли по каплям водн. раствор HCl (3,8 М, 230 мкл, 0,87 ммоль), и полученную смесь концентрировали, и лиофилизировали из смеси MeCN/H₂O с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,102 г); MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 259,1.

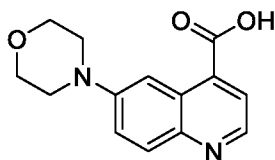
Промежуточное соединение 143. Этил-6-морфолинохинолин-4-карбоксилат



Морфолин (0,22 мл, 2,5 ммоль) добавляли в смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (0,355 г, 1,27 ммоль), Pd(dba)₂ (36 мг, 0,06 ммоль), RuPhos (59 мг, 0,13 ммоль) и K₃PO₄ (0,538 г, 2,53 ммоль) в *трет*-BuOH (2,3 мл). Колбу герметично закрывали, продували с

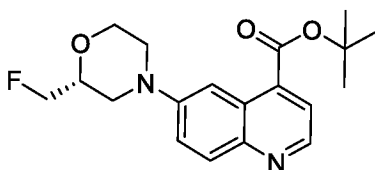
помощью N₂ (газ) и нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали последовательно водой и соевым раствором. Органический слой высушивали путем пропускания через фазоразделитель и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 30%); MS масса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 287,2.

Промежуточное соединение 144. 6-Морфолинохинолин-4-карбоновая кислота



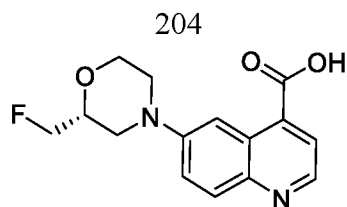
NaOH (31 мг, 0,77 ммоль) добавляли в раствор этил-6-морфолинохинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 143** (110 мг, 0,38 ммоль), в MeOH (4 мл) и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли водн. раствор HCl (0,023 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, 96%); MS масса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 259,1.

Промежуточное соединение 145. трет-Бутил-(R)-6-(2-(фторметил)морфолино)хинолин-4-карбоксилат



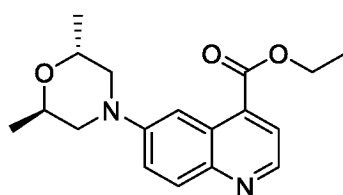
Смесь *tert*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (0,616 г, 2 ммоль), гидрохлорида (*R*)-2-(фторметил)морфолина (0,405 г, 2,60 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,170 г, 0,20 ммоль), Cs₂CO₃ (1,955 г, 6,00 ммоль) и диоксана (5 мл) в атмосфере N₂ (газ) энергично перемешивали при 85–90°C в течение 19 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (8 мл) и перемешивали с поглотителем SiliaMetS® Thiol (0,7 г; 1,4 ммоль/г) при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через Celite® 521. Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 35–75%), с получением указанного в заголовке соединения (0,62 г, 89%) в виде желтого сиропа; MS (ESI) масса/заряд [M+H]⁺ 347,3.

Промежуточное соединение 146. (R)-6-(2-(Фторметил)морфолино)хинолин-4-карбоновая кислота



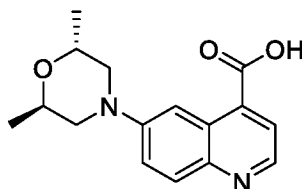
Раствор *трет*-бутил-(*R*)-6-(2-(фторметил)морфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 145** (0,554 г, 1,60 ммоль), в 90% TFA (водн. раствор, 3 мл) перемешивали при 50°C в течение 70 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток концентрировали из гептана дважды с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (1,09 г); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 291,1.

Промежуточное соединение 147. Этил-6-((2*R*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



Смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (0,098 г, 0,35 ммоль), Cs₂CO₃ (0,456 г, 1,40 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль), гидрохлорида (2*R*,6*R*)-2,6-диметилморфолина (70 мг, 0,46 ммоль) и диоксана (0,9 мл) в атмосфере N₂ (газ) перемешивали при 90°C в течение 4,5 ч. После охлаждения до к. т. добавляли поглотитель SilaMetS® Thiol (150 мг; нагрузка 1,4 ммоль/г) и смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли с помощью EtOAc (3 мл) и фильтровали через слой Celite® 521. Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc (10 мл) и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 35–75%), с получением указанного в заголовке соединения (83 мг, 76%) в виде желтой пленки; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 315,2.

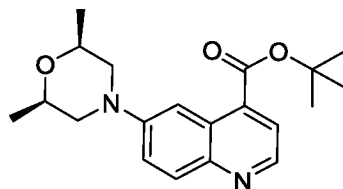
Промежуточное соединение 148. 6-((2*R*,6*R*)-2,6-Диметилморфолино)хинолин-4-карбоновая кислота



Водн. раствор NaOH (3,8 М, 158 мкл, 0,60 ммоль) добавляли в раствор этил-6-((2*R*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 147** (81 мг, 0,26 ммоль), в MeOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2,5 ч. и затем при 50°C в течение 30 мин., после чего обеспечивали достижение реакционной смесью к. т. Добавляли по каплям водн. раствор HCl (3,8 М, 0,12 мл,

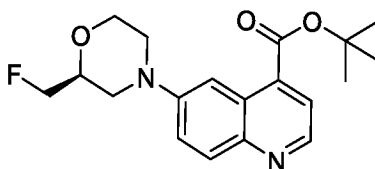
0,45 ммоль) и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении при к. т. с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (99 мг) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 287,3.

Промежуточное соединение 149. *трет*-Бутил-6-((2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



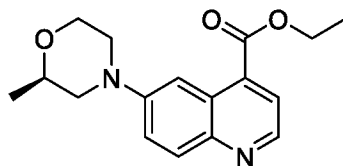
Смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (149 мг, 0,48 ммоль), Cs₂CO₃ (473 мг, 1,45 ммоль), RuPhos Pd G3 (40 мг, 0,05 ммоль), (2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолина (69 мг, 0,63 ммоль) и диоксана (1,2 мл) в атмосфере N₂ (газ) перемешивали при 85°C в течение 22 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (2 мл). Добавляли SiliaMetS® Thiol (прибл. 150 мг; нагрузка 1,4 ммоль/г), и смесь перемешивали в течение 2 ч., и фильтровали через слой Celite® 521. Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc (9 мл) и объединенный фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 35–75%), с получением указанного в заголовке соединения (141 мг, 85%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 343,4.

Промежуточное соединение 150. *трет*-Бутил-(*S*)-6-(2-(фторметил)морфолино)хинолин-4-карбоксилат



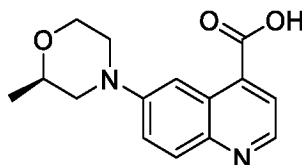
Смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (149 мг, 0,48 ммоль), Cs₂CO₃ (473 мг, 1,45 ммоль), RuPhos Pd G3 (40 мг, 0,05 ммоль), гидрохлорида (*S*)-2-(фторметил)морфолина (98 мг, 0,63 ммоль) и диоксана (1,2 мл) в атмосфере N₂ (газ) перемешивали при 85°C в течение 19 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (2 мл). Добавляли поглотитель SilaMetS® Thiol (прибл. 150 мг; нагрузка 1,4 ммоль/г), и смесь перемешивали в течение 2 ч., и фильтровали через слой Celite® 521. Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc (9 мл) и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 35–75%), с получением указанного в заголовке соединения (137 мг, 82%); MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 347,3.

Промежуточное соединение 151. Этил-(R)-6-(2-метилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



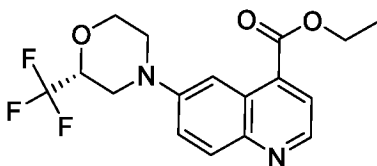
Смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (0,280 г, 1,0 ммоль), гидрохлорида (R)-2-метилморфолина (0,179 г, 1,30 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,085 г, 0,10 ммоль), Cs₂CO₃ (0,977 г, 3,00 ммоль) и диоксана (2,5 мл) в атмосфере N₂ (газ) перемешивали энергично при 85–90°C в течение 1 ч. 45 мин. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и перемешивали с поглотителем SilaMetS® Thiol (0,5 г; нагрузка: 1,4 ммоль/г) при к. т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® 521. Фильтр промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 30–70%), с получением указанного в заголовке соединения (0,248 г, 83%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 301,3.

Промежуточное соединение 152. (R)-6-(2-Метилморфолино)хинолин-4-карбоновая кислота



Водн. раствор NaOH (3,8 М, 0,42 мл, 1,6 ммоль) добавляли в раствор этил-(R)-6-(2-метилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 151** (241 мг, 0,80 ммоль), в MeOH (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и при 50°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество водн. раствора NaOH (3,8 М, 106 мкл, 0,40 ммоль) и нагревание продолжали в течение 20 мин. Добавляли по каплям водн. раствор HCl (3,8 М, 528 мкл, 2,01 ммоль) и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток концентрировали из MeCN с получением неочищенной (R)-6-(2-метилморфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты (0,309 г) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 273,1.

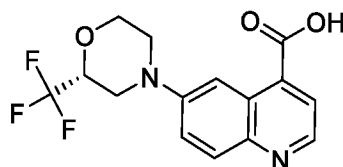
Промежуточное соединение 153. Этил-(R)-6-(2-(трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоксилат



Смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (0,098 г, 0,35 ммоль), Cs₂CO₃ (0,456 г, 1,40 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль) и гидрохлорида (R)-2-(трифторметил)-морфолина (0,088 г, 0,46 ммоль) в диоксане (0,9 мл) в атмосфере N₂ (газ) перемешивали при 90°C в течение 4,5 ч. После охлаждения до к. т. добавляли поглотитель SilaMetS® Thiol (0,150 г; нагрузка 1,4 ммоль/г) и смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (3 мл) и фильтровали через слой Celite® 521.

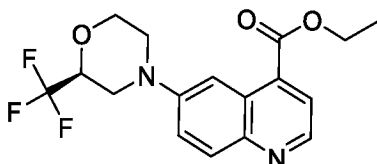
Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc (10 мл) и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 35–75%), с получением указанного в заголовке соединения (0,113 г, 91%) в виде желтой пленки; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 355,2.

Промежуточное соединение 154. (R)-6-(2-(Трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоновая кислота



Водн. раствор NaOH (3,8 М, 0,16 мл, 0,60 ммоль) добавляли в раствор этил-(R)-6-(2-(трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 153** (0,106 г, 0,30 ммоль), в MeOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2,5 ч. и затем при 50°C в течение 30 мин. Обеспечивали достижение реакционной смесью к. т., добавляли по каплям водн. раствор HCl (3,8 М, 0,118 мл, 0,45 ммоль) и полученную смесь концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,121 г) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 327,1.

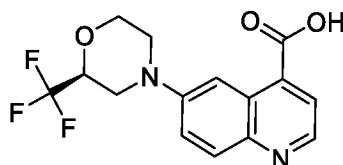
Промежуточное соединение 155. Этил-(S)-6-(2-(трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоксилат



Смесь этил-6-бромхиолин-4-карбоксилата (0,098 г, 0,35 ммоль), Cs₂CO₃ (0,456 г, 1,40 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль) и гидрохлорида (*S*)-2-(трифторметил)-морфолина (0,088 г, 0,46 ммоль) в диоксане (0,9 мл) в атмосфере N₂ (газ) перемешивали при 90°C в течение 4,5 ч. После охлаждения до к. т. добавляли поглотитель SilaMetS® Thiol (0,150 г; нагрузка 1,4 ммоль/г) и смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (3 мл) и фильтровали через слой Celite® 521.

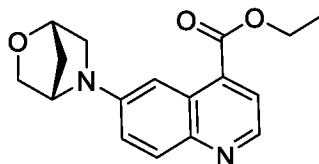
Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc (10 мл) и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 35–75%), с получением указанного в заголовке соединения (0,114 г, 92%) в виде желтой пленки; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 355,2.

Промежуточное соединение 156. (*S*)-6-(2-(Трифторметил)морфолино)хиолин-4-карбоновая кислота



Водн. раствор NaOH (3,8 М, 159 мкл, 0,60 ммоль) добавляли в раствор этил-(*S*)-6-(2-(трифторметил)морфолино)хиолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 155** (0,107 г, 0,30 ммоль), в MeOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2,5 ч. и затем при 50°C в течение 30 мин. Обеспечивали достижение реакционной смесью к. т., добавляли водн. раствор HCl (3,8 М, 119 мкл, 0,45 ммоль) и полученную смесь концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,120 г) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 327,17.

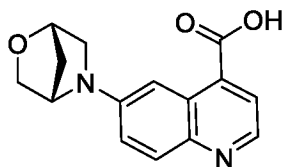
Промежуточное соединение 157. Этил-6-((1*S*,4*S*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)хиолин-4-карбоксилат



Смесь этил-6-бромхиолин-4-карбоксилата (0,098 г, 0,35 ммоль), (1*S*,4*S*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (0,045 г, 0,46 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль), Cs₂CO₃ (0,342 г, 1,05 ммоль) и диоксана (0,9 мл) в атмосфере N₂ (газ) энергично перемешивали при 85–90°C в течение 1 ч. 50 мин. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (3 мл) и перемешивали с поглотителем SilaMetS® Thiol (0,15 г; 1,4 ммоль/г) при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через Celite® 521. Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc и объединенные

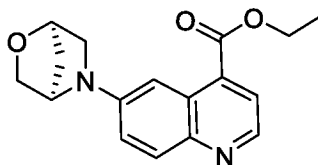
фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 25–65%), с получением указанного в заголовке соединения (0,097 г, 93%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 299,2.

Промежуточное соединение 158. 6-((1S,4S)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



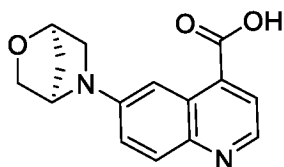
Водн. раствор NaOH (3,8 М, 0,16 мл, 0,62 ммоль) добавляли в раствор этил-6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 157** (0,092 г, 0,31 ммоль), в MeOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 90 мин. и затем при к. т. в течение ночи. Добавляли по каплям водн. раствор HCl (3,8 М, 0,122 мл, 0,46 ммоль) и полученную смесь концентрировали при к. т. с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,110 г) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 271,1.

Промежуточное соединение 159. Этил-6-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)хинолин-4-карбоксилат



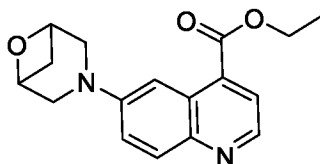
Смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (0,098 г, 0,35 ммоль), гидрохлорида (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (0,062 г, 0,46 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль), Cs₂CO₃ (0,342 г, 1,05 ммоль) и диоксана (0,9 мл) в атмосфере N₂ (газ) энергично перемешивали при 85–90°C в течение 85 мин. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (3 мл) и перемешивали с поглотителем SilaMetS® Thiol (0,15 г; 1,4 ммоль/г) при к. т. в течение ночи. Смесь фильтровали через Celite® 521. Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 15–55%), с получением указанного в заголовке соединения (0,087 г, 83%) в виде твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 299,3.

Промежуточное соединение 160. 6-((1R,4R)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



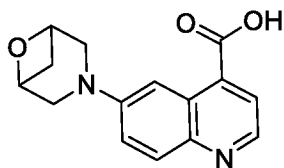
Водн. раствор NaOH (3,8 М, 0,15 мл, 0,56 ммоль) добавляли в раствор этил-6-((1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабicyclo[2.2.1]гептан-5-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 159** (0,084 г, 0,28 ммоль), в MeOH (2 мл) и реакцию перемешивали при 50°C в течение 1 ч. 30 мин. и затем при к. т. в течение ночи. Добавляли по каплям водн. раствор HCl (3,8 М, 0,11 мл, 0,42 ммоль) и полученную смесь концентрировали при к. т. с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,099 г) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 271,2.

Промежуточное соединение 161. Этил-6-(6-окса-3-азабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)хинолин-4-карбоксилат



Смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (0,098 г, 0,35 ммоль), Cs₂CO₃ (0,456 г, 1,40 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль), 6-окса-3-азабicyclo[3.1.1]гептан-4-метилбензолсульфоната (0,125 г, 0,46 ммоль) и диоксана (0,9 мл) перемешивали при 90°C в течение 4,5 ч. в атмосфере N₂ (газ). После охлаждения до к. т. добавляли поглотитель SilaMetS® Thiol (0,15 г; нагрузка 1,4 ммоль/г) и смесь перемешивали в течение ночи при к. т., разбавляли с помощью EtOAc (3 мл) и фильтровали через слой Celite® 521. Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc (10 мл) и объединенный фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 20–60%), с получением соединения в виде желтой пленки; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 299,3.

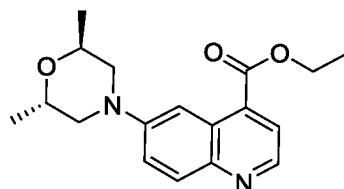
Промежуточное соединение 162. 6-(6-Окса-3-азабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Водн. раствор NaOH (3,8 М, 0,16 мл, 0,60 ммоль) добавляли в раствор этил-6-(6-окса-3-азабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 161** (89 мг, 0,30 ммоль), в MeOH (2 мл) и реакцию перемешивали при к. т. в

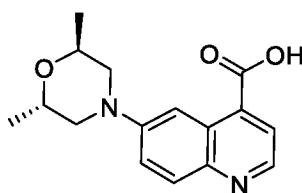
течение ночи. Добавляли по каплям 1 М ТФА в MeOH (299 мкл, 0,30 ммоль) и полученную смесь концентрировали при к. т. Остаток суспендировали в MeCN и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,123 г) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 271,2.

Промежуточное соединение 163. Этил-6-((2*S*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



Смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (0,098 г, 0,35 ммоль), (2*S*,6*S*)-2,6-диметилморфолина (0,052 г, 0,46 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль), Cs₂CO₃ (0,342 г, 1,05 ммоль) и диоксана (0,9 мл) в атмосфере N₂ (газ) энергично перемешивали при 85–90°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (3 мл), перемешивали с поглотителем SilaMetS® Thiol (0,15 г; 1,4 ммоль/г) при к. т. в течение ночи и фильтровали через Celite® 521. Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 35–75%), с получением указанного в заголовке соединения (0,109 г, 99%) в виде желтого сиропа; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 315,3.

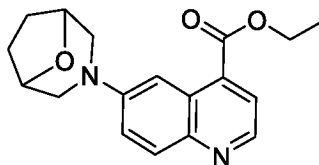
Промежуточное соединение 164. 6-((2*S*,6*S*)-2,6-Диметилморфолино)хинолин-4-карбоновая кислота



Водн. раствор NaOH (3,8 М, 149 мкл, 0,57 ммоль) добавляли в раствор этил-6-((2*S*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 163** (89 мг, 0,28 ммоль), в MeOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли дополнительное количество водн. раствора NaOH (3,8 М, 37 мкл, 0,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 45 мин. Обеспечивали достижение реакционной смесью к. т., добавляли по каплям водн. раствор HCl (3,8 М, 149 мкл, 0,57 ммоль), и полученную смесь концентрировали, и лиофилизировали из смеси MeCN/H₂O с получением неочищенного указанного в

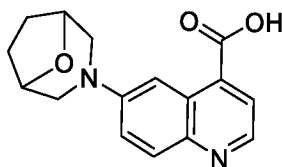
заголовке соединения (0,116 г) в виде красного твердого вещества; *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 287,2.

Промежуточное соединение 165. Этил-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)хинолин-4-карбоксилат



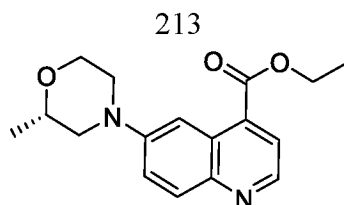
Смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (0,098 г, 0,35 ммоль), 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (0,051 г, 0,46 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль), Cs₂CO₃ (0,342 г, 1,05 ммоль) и диоксана (0,9 мл) в атмосфере N₂ (газ) энергично перемешивали при 85–90°C в течение 1 ч. 50 мин. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (3 мл) и перемешивали с поглотителем SilaMetS® Thiol (0,15 г, 1,4 ммоль/г) при к. т. в течение ночи. Смесь фильтровали через Celite® 521. Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 25–65%), с получением указанного в заголовке соединения (0,099 г, 91%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 313,2.

Промежуточное соединение 166. 6-(8-Окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



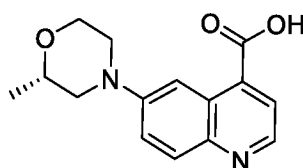
Водн. раствор NaOH (3,8 М, 160 мкл, 0,61 ммоль) добавляли в раствор этил-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 165** (95 мг, 0,30 ммоль), в MeOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. 30 мин. и затем при к. т. в течение ночи. Добавляли по каплям водн. раствор HCl (3,8 М, 0,12 мл, 0,46 ммоль) и полученную смесь концентрировали при к. т. с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,108 г) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 285,1.

Промежуточное соединение 167. Этил-(S)-6-(2-метилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



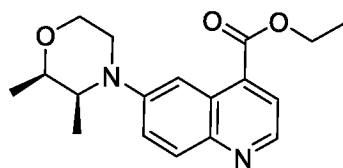
Смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (0,098 г, 0,35 ммоль), (*S*)-2-метилморфолина (0,046 г, 0,46 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль), Cs₂CO₃ (0,342 г, 1,05 ммоль) и диоксана (0,9 мл) в атмосфере N₂ (газ) энергично перемешивали при 85–90°C в течение 2 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (3 мл) и перемешивали с поглотителем SilaMetS® Thiol (0,15 г; 1,4 ммоль/г) при к. т. в течение ночи. Смесь фильтровали через Celite® 521, фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 20–60%), с получением указанного в заголовке соединения (0,096 г, 91%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 301,3.

Промежуточное соединение 168. (*S*)-6-(2-Метилморфолино)хинолин-4-карбоновая кислота



Водн. раствор NaOH (3,8 М, 0,16 мл, 0,61 ммоль) добавляли в раствор этил-(*S*)-6-(2-метилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 167** (91 мг, 0,30 ммоль), в MeOH (2 мл) и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. 30 мин. и затем при к. т. в течение ночи. Добавляли по каплям водн. раствор HCl (3,8 М, 120 мкл, 0,45 ммоль) и полученную смесь концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,108 г) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 273,1.

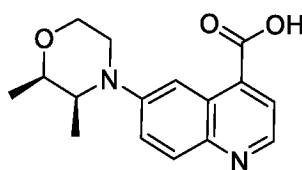
Промежуточное соединение 169. Этил-6-((2*R*,3*S*)-2,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



Смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (0,140 г, 0,5 ммоль), гидрохлорида (2*R*,3*S*)-2,3-диметилморфолина (0,099 г, 0,65 ммоль), катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (0,057 г, 0,05 ммоль), Cs₂CO₃ (0,489 г, 1,50 ммоль) и безводного диоксана (1,3 мл) в

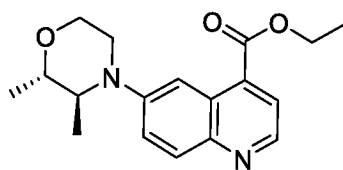
атмосфере N_2 (газ) энергично перемешивали при 80–85°C в течение ночи. Обеспечивали достижение реакционной смесью к. т. и перемешивали с поглотителем SilaMetS® Thiol (0,2 г; 1,4 ммоль/г) в течение ночи. Смесью фильтровали (Celite® 521) и фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные фильтраты концентрировали и остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 35–75%). Соединение растворяли в DCM, промывали с помощью H_2O и органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,111 г, 71%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 315,3.

Промежуточное соединение 170. 6-((2R,3S)-2,3-Диметилморфолино)хинолин-4-карбоновая кислота



Водн. раствор NaOH (3,8 М, 228 мкл, 0,87 ммоль) добавляли в раствор этил-6-((2R,3S)-2,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 169** (109 мг, 0,35 ммоль), в MeOH (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 70 мин. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., добавляли по каплям водн. раствор HCl (3,8 М, 0,18 мл, 0,69 ммоль), и полученную смесь концентрировали, и лиофилизировали из смеси MeCN/ H_2O с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,137 г) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 287,2.

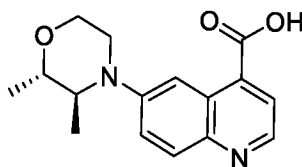
Промежуточное соединение 171. Этил-6-((2S,3S)-2,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



Смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (98 мг, 0,35 ммоль), гидробромида (2S,3S)-2,3-диметилморфолина (WO2014/016849) (95 мг, 0,48 ммоль), катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (44 мг, 0,04 ммоль), CS_2CO_3 (342 мг, 1,05 ммоль) и безводного диоксана (0,9 мл) в атмосфере N_2 (газ) энергично перемешивали при 80–85°C в течение ночи. Обеспечивали достижение реакционной смесью к. т., разбавляли с помощью EtOAc (2 мл) и перемешивали с поглотителем SilaMetS® Thiol (0,15 г; 1,4 ммоль/г) при к. т. в течение ночи. Смесью фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc. Объединенные фильтраты концентрировали и остаток очищали посредством

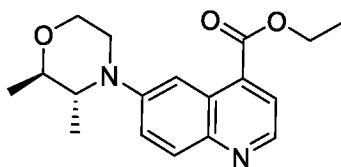
препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 35–65%), с получением указанного в заголовке соединения (0,088 г, 80%) в виде желтой пленки; *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 315,3.

Промежуточное соединение 172. 6-((2*S*,3*S*)-2,3-Диметилморфолино)хинолин-4-карбоновая кислота



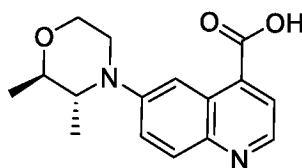
Водн. раствор NaOH (3,8 М, 182 мкл, 0,69 ммоль) добавляли в раствор этил-6-((2*S*,3*S*)-2,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 171** (87 мг, 0,28 ммоль), в MeOH (2,3 мл) и перемешивали при 50°C в течение 50 мин. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., добавляли по каплям водн. раствор HCl (3,8 М, 0,146 мл, 0,55 ммоль), и полученную смесь концентрировали, и лиофилизировали из смеси MeCN/H₂O с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,107 г) в виде темно-оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 287,2.

Промежуточное соединение 173. Этил-6-((2*R*,3*R*)-2,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



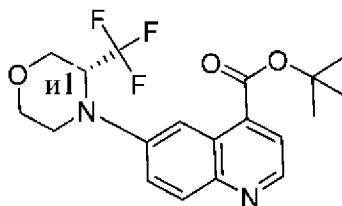
Смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (98 мг, 0,35 ммоль), гидробромида (2*R*,3*R*)-2,3-диметилморфолина (89 мг, 0,45 ммоль), катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (45 мг, 0,04 ммоль), Cs₂CO₃ (342 мг, 1,05 ммоль) и диоксана (0,9 мл) в атмосфере N₂ (газ) энергично перемешивали при 80–85°C в течение 17,5 ч. Обеспечивали достижение реакционной смесью к. т., разбавляли с помощью EtOAc (2 мл) и перемешивали с поглотителем SilaMetS® Thiol (0,15 г, 1,4 ммоль/г) при к. т. в течение ночи. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные фильтраты концентрировали и остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 35–70%), с получением указанного в заголовке соединения (0,088 г, 80%) в виде желтой пленки; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 315,27.

Промежуточное соединение 174. 6-((2*R*,3*R*)-2,3-Диметилморфолино)хинолин-4-карбоновая кислота



Водн. раствор NaOH (3,8 М, 178 мкл, 0,68 ммоль) добавляли в раствор этил-6-((2*R*,3*R*)-2,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 173** (85 мг, 0,27 ммоль), в MeOH (2,3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 45 мин. Обеспечивали достижение реакционной смесью к. т., добавляли по каплям водн. раствор HCl (3,8 М, 142 мкл, 0,54 ммоль), и полученную смесь концентрировали, и лиофилизировали из смеси MeCN/H₂O с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,111 г) в виде темно-оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 287,3.

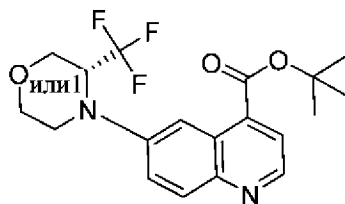
Промежуточное соединение 175. *rac*-трет-Бутил-(*R*)-6-(3-(трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоксилат



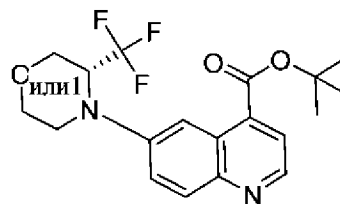
Смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (298 мг, 0,97 ммоль), катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (110 мг, 0,10 ммоль), гидрохлорида *rac*-(*R*)-3-(трифторметил)морфолина (241 мг, 1,26 ммоль), Cs₂CO₃ (945 мг, 2,90 ммоль) и диоксана (2,4 мл) в атмосфере N₂ (газ) энергично перемешивали при 80–85°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., добавляли поглотитель SilaMetS® Thiol (360 мг, нагрузка 1,4 ммоль/г) и смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали (Celite® 521). Осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 35–75%), с получением указанного в заголовке соединения (0,26 г, 70%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 383,29.

Промежуточное соединение 176. *rel*-трет-Бутил-(*R*)-6-(3-(трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоксилат, изомер 1

Промежуточное соединение 177. *rel*-трет-Бутил-(*R*)-6-(3-(трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоксилат, изомер 2



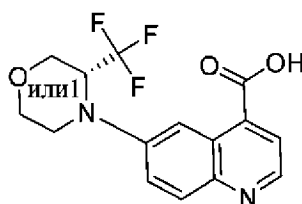
изомер 1



изомер 2

Изомеры *rac*-трет-бутил-(*R*)-6-(3-(трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 175** (259 мг, 0,68 ммоль), разделяли посредством препаративной хиральной SFC на Chiralpak IC (5 мкм, внутр. диам. 250×30 мм) с применением 20% IPA/DEA 100/20 mM в CO₂ 120 бар в качестве подвижной фазы с получением первого элюируемого соединения, представляющего собой *rel*-трет-бутил-(*R*)-6-(3-(трифторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксилата, изомера 1, **промежуточного соединения 176** (0,114 г, 44%), и второго элюируемого соединения, представляющего собой *rel*-трет-бутил-(*R*)-6-(3-(трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоксилата, изомера 2, **промежуточного соединения 177** (0,122 г, 47%).

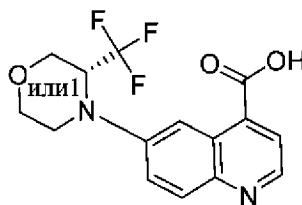
Промежуточное соединение 178. *rel*-(*R*)-6-(3-(Трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоновая кислота, изомер 1



изомер 1

Раствор *rel*-трет-бутил-(*R*)-6-(3-(трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоксилата, изомера 1, **промежуточного соединения 176** (101 мг, 0,26 ммоль), в 90% TFA (водн. раствор, 0,5 мл) нагревали при 50°C в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и остаток лиофилизировали из смеси MeCN/H₂O с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,150 г) в виде красного вязкого масла; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 327,1.

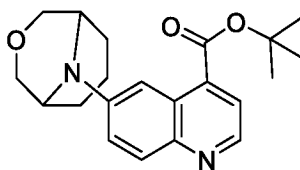
Промежуточное соединение 179. *rel*-(*R*)-6-(3-(Трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоновая кислота, изомер 2



изомер 2

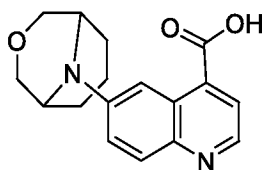
Раствор *rel-трет*-бутил-(*R*)-6-(3-(трифторметил)морфолино)-хинолин-4-карбоксилата, изомера 2, **промежуточного соединения 177** (108 мг, 0,28 ммоль), в 90% TFA (водн. раствор, 0,5 мл) нагревали при 50°C в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и остаток лиофилизировали из смеси MeCN/H₂O с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,152 г) в виде красного масла; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 327,1.

Промежуточное соединение 180. *трет*-Бутил-6-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)хинолин-4-карбоксилат



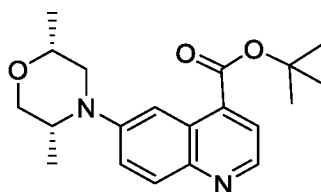
Смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (82 мг, 0,27 ммоль), катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (30 мг, 0,03 ммоль), гидрохлорида 3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонана (56 мг, 0,34 ммоль), Cs₂CO₃ (260 мг, 0,80 ммоль) и диоксана (0,65 мл) в атмосфере N₂ (газ) энергично перемешивали при 80–85°C в течение ночи. Обеспечивали достижение реакционной смесью к. т., разбавляли с помощью EtOAc (3 мл) и смесь перемешивали с поглотителем SilaMetS® Thiol (140 мг; 1,4 ммоль/г) при к. т. в течение 2 ч. Смесь фильтровали через Celite® 521 и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 35–80%), с получением указанного в заголовке соединения (0,065 г, 69%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 355,4.

Промежуточное соединение 181. 6-(3-Окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



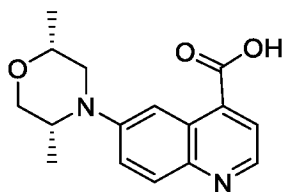
Раствор *трет*-бутил-6-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 180** (56 мг, 0,15 ммоль), в 90% TFA (водн. раствор, 0,5 мл) перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Реакционный раствор концентрировали и лиофилизировали из смеси MeCN/H₂O с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,070 г); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 299,3.

Промежуточное соединение 182. *трет*-Бутил-6-((2*R*,5*R*)-2,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (149 мг, 0,48 ммоль), Cs₂CO₃ (473 мг, 1,45 ммоль), катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (55 мг, 0,05 ммоль), гидрохлорида (2*R*,5*R*)-2,5-диметилморфолина (96 мг, 0,63 ммоль) и диоксана (1,2 мл) в атмосфере N₂ (газ) перемешивали при 85°C в течение 19 ч. После охлаждения до к. т. реакцию разбавляли с помощью EtOAc (2 мл) и перемешивали с поглотителем SilaMetS® Thiol (150 мг; нагрузка 1,4 ммоль/г) в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой Celite® 521, фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc (9 мл) и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 35–75%), с получением указанного в заголовке соединения (0,147 г, 89%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 343,3.

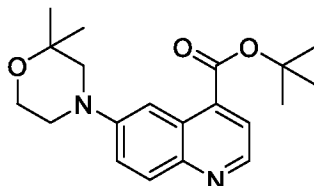
Промежуточное соединение 183. 6-((2*R*,5*R*)-2,5-Диметилморфолино)хинолин-4-карбоновая кислота



Во флакон загружали *трет*-бутил-6-((2*R*,5*R*)-2,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 182** (0,12 г, 0,35 ммоль), и 90% TFA (водн. раствор, 0,5 мл) и нагревали при 50°C в течение 1 ч. 40 мин. Реакционную смесь

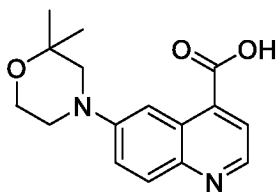
концентрировали. Смесь H₂O и MeCN добавляли в остаток и полученную смесь концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,158 г); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 287,2.

Промежуточное соединение 184. *трет*-Бутил-6-(2,2-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



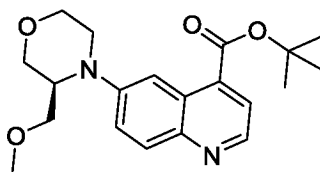
Смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (149 мг, 0,48 ммоль), Cs₂CO₃ (473 мг, 1,45 ммоль), RuPhos Pd G3 (40 мг, 0,05 ммоль), 2,2-диметилморфолина (0,069 г, 0,63 ммоль) и диоксана (1,2 мл) в атмосфере N₂ (газ) перемешивали при 85°C в течение 22 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь разбавляли с помощью EtOAc (2 мл), добавляли поглотитель SilaMetS® Thiol (0,150 г; нагрузка 1,4 ммоль/г) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой Celite® 521, фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc (9 мл) и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 35–75%), с получением указанного в заголовке соединения (0,136 мг, 82%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 343,4.

Промежуточное соединение 185. 6-(2,2-Диметилморфолино)хинолин-4-карбоновая кислота



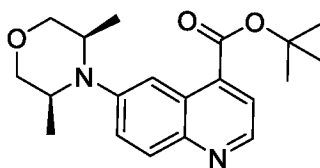
Во флакон загружали неочищенный *трет*-бутил-6-(2,2-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 184** (0,120 г, 0,35 ммоль), и 90% TFA (водн. раствор, 0,5 мл). Флакон нагревали при 50°C в течение 1 ч. 40 мин. Реакционную смесь концентрировали. Смесь H₂O и MeCN добавляли в остаток и смесь концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,145 г); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 287,2.

Промежуточное соединение 186. трет-Бутил-(S)-6-(3-(метоксиметил)морфолино)хинолин-4-карбоксилат



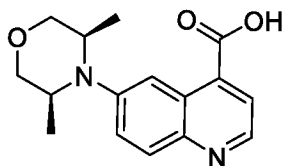
Смесь *tert*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (150 мг, 0,49 ммоль), гидрохлорида (*S*)-3-(метоксиметил)морфолина (106 мг, 0,63 ммоль), катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (56 мг, 0,05 ммоль), Cs₂CO₃ (476 мг, 1,46 ммоль) и диоксана (1,2 мл) энергично перемешивали при 80–85°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через Celite®. Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–75% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,146 г, 84%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 359,3.

Промежуточное соединение 187. трет-Бутил-6-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



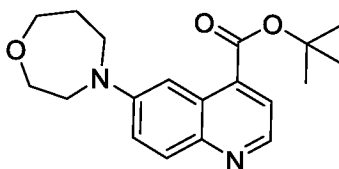
Смесь *tert*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (149 мг, 0,48 ммоль), Cs₂CO₃ (473 мг, 1,45 ммоль), катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (55 мг, 0,05 ммоль), гидрохлорида (3*S*,5*R*)-3,5-диметилморфолина (96 мг, 0,63 ммоль) и диоксана (1,2 мл) в атмосфере N₂ (газ) перемешивали при 85°C в течение 60 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь разбавляли до 3,5 мл с помощью EtOAc и фильтровали через слой Celite® 521. Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–75% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (73 мг, 41%) в виде желтого масла; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 343,3.

Промежуточное соединение 188. 6-((3*S*,5*R*)-3,5-Диметилморфолино)хинолин-4-карбоновая кислота



Раствор *трет*-бутил-6-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, промежуточного соединения **187** (67 мг, 0,20 ммоль), в 90% TFA (водн. раствор, 1 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток концентрировали из смеси DCM и гептан, и высушивали под вакуумом с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,127 г); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 287,2.

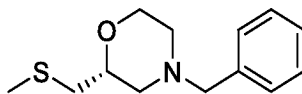
Промежуточное соединение 189. *трет*-Бутил-6-(1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (149 мг, 0,48 ммоль), Cs₂CO₃ (473 мг, 1,45 ммоль), RuPhos Pd G3 (40 мг, 0,05 ммоль), гидрохлорида 1,4-оксазепана (83 мг, 0,6 ммоль) и диоксана (1,2 мл) в атмосфере N₂ (газ) перемешивали при 85°C в течение 22 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь разбавляли с помощью EtOAc (2 мл). Добавляли поглотитель SilaMetS® Thiol (прибл. 150 мг; нагрузка 1,4 ммоль/г), и смесь перемешивали в течение 2 ч., и фильтровали через слой Celite® 521.

Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc (9 мл) и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 25–100%). Соответствующие фракции частично концентрировали с удалением MeCN, и повышали основность водной смеси с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор), и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,117 г, 74%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 329,3.

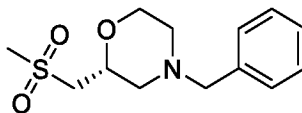
Промежуточное соединение 190. (*R*)-4-Бензил-2-((метилтио)метил)морфолин



KI (7,3 г, 44,5 ммоль) добавляли в раствор (*R*)-4-бензил-2-(хлорметил)морфолина (200 г, 0,89 моль) в DMF (2,0 л), затем добавляли 18% NaSCH₃ (водн. раствор, 690 г, 1,78 моль) при 0°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Реакционную смесь

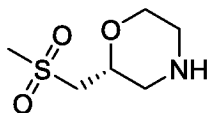
выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (500 мл) и солевым раствором (500 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (192 г, 91%) в виде бесцветного масла; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 238,0.

Промежуточное соединение 191. (R)-4-Бензил-2-((метилсульфонил)метил)морфолин



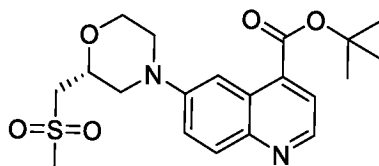
m-CPBA (494 г, 2,435 моль) добавляли порциями при 10°C в раствор (R)-4-бензил-2-((метилтио)метил)морфолина, **промежуточного соединения 190** (192 г, 0,812 моль), в безводном DCM (2 л). После добавления смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат промывали насыщ. раствором NaHSO₃ (2×1 л), насыщ. раствором NaHCO₃ (3×1 л) и солевым раствором (800 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с помощью смеси МТВЕ/петролейный эфир (100 мл/500 мл) и твердые вещества собирали посредством фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (130 г, 60%) в виде белого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 269,9.

Промежуточное соединение 192. (R)-2-((Метилсульфонил)метил)морфолин



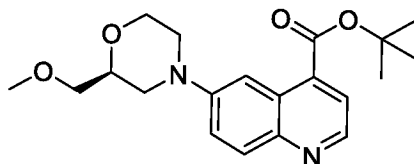
Смесь (R)-4-бензил-2-((метилсульфонил)метил)морфолина, **промежуточного соединения 191** (120 г, 0,44 моль), и Pd(OH)₂/C (12 г) в MeOH (1000 мл) гидрогенизировали (50 фунт/кв. дюйм H₂) при 40°C в течение 24 ч. Полученную смесь фильтровали с удалением Pd(OH)₂/C и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (68 г, 86%) в виде белого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 180,2.

Промежуточное соединение 193. *трет*-Бутил-(*R*)-6-(2-((метилсульфонил)метил)морфолино)хинолин-4-карбоксилат



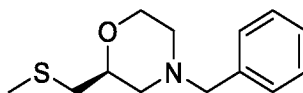
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично процедуре **промежуточного соединения 189**, начиная с *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (149 мг, 0,48 ммоль) и (*R*)-2-((метилсульфонил)метил)морфолина, **промежуточного соединения 192** (0,108 г, 0,6 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения (147 мг, 75%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 407,2.

Промежуточное соединение 194. *трет*-Бутил-(*S*)-6-(2-(метоксиметил)морфолино)хинолин-4-карбоксилат



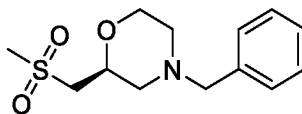
Указанное в заголовке соединение синтезировали и очищали аналогично процедуре **промежуточного соединения 187**, начиная с *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (149 мг, 0,48 ммоль) и гидрохлорида (*S*)-2-(метоксиметил)морфолина (0,106 г, 0,63 ммоль), с длительностью реакции, составляющей 20 ч., с получением указанного в заголовке соединения (0,16 г, 88%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 359,3.

Промежуточное соединение 195. (*S*)-4-Бензил-2-((метилтио)метил)морфолин



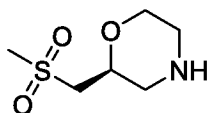
KI (7,3 г, 0,045 моль) добавляли в раствор (*S*)-4-бензил-2-(хлорметил)морфолина (200 г, 0,89 моль) в DMF (2,0 л), затем добавляли 18% NaSCH₃ (водн. раствор, 690 г, 1,78 моль) при 0°C и смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc (3×0,5 л). Объединенные органические слои промывали водой (0,5 л) и соевым раствором (0,5 л), высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (200 г, 95%) в виде бесцветного масла; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 238,0.

Промежуточное соединение 196. (S)-4-Бензил-2-((метилсульфонил)метил)морфолин



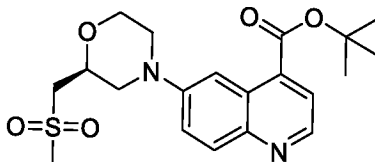
m-CPBA (494 г, 2,44 моль) добавляли порциями при температуре, составляющей менее 10°C, в раствор (S)-4-бензил-2-((метилтио)метил)морфолина, **промежуточного соединения 195** (192 г, 0,812 моль), в безводном DCM (2 л) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат промывали насыщ. раствором NaHSO₃ (2×1 л), насыщ. раствором NaHCO₃ (3×1 л) и соевым раствором (0,8 л), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с помощью смеси МТВЕ (100 мл) и петролейного эфира (500 мл). Твердые вещества собирали посредством фильтрования с получением указанного в заголовке соединения (150 г, 68%) в виде белого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 270,0.

Промежуточное соединение 197. (S)-2-((Метилсульфонил)метил)морфолин

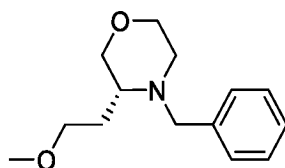


Смесь (S)-4-бензил-2-((метилсульфонил)метил)морфолина, **промежуточного соединения 196** (120 г, 0,44 моль), и Pd(OH)₂/C (12 г) в MeOH (1 л) гидрогенизировали (50 фунт/кв. дюйм H₂) при 40°C в течение 24 ч. Полученную смесь фильтровали с удалением Pd(OH)₂/C и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (49 г, 62%) в виде белого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 180,2.

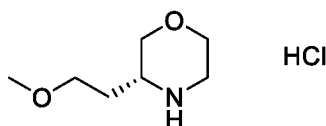
Промежуточное соединение 198. трет-Бутил-(S)-6-(2-((метилсульфонил)метил)морфолино)хинолин-4-карбоксилат



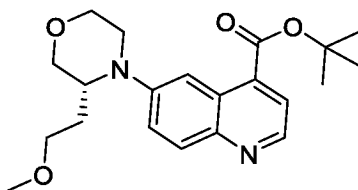
Указанное в заголовке соединение синтезировали и очищали аналогично процедуре **промежуточного соединения 187**, начиная с *tert*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (149 мг, 0,48 ммоль) и (S)-2-((метилсульфонил)метил)морфолина, **промежуточного соединения 197** (0,113 г, 0,63 ммоль), с длительностью реакции, составляющей 20 ч., с получением указанного в заголовке соединения (0,111 г, 50%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 407,2.

Промежуточное соединение 199. (R)-4-Бензил-3-(2-метоксиэтил)морфолин

NaH (24,4 г, 0,61 моль) добавляли в раствор (R)-2-(4-бензилморфолин-3-ил)этан-1-ола *WO 201111875* (90 г, 0,41 моль) в THF (1,30 л) при 0°C и реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч. MeI (63,6 г, 448 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали в течение 6 ч. Реакцию гасили с помощью H₂O (0,80 л), экстрагировали с помощью EtOAc (2×1,50 л). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (100 г, 100%); MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 236,1.

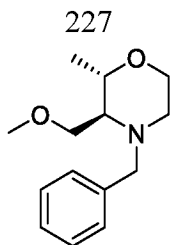
Промежуточное соединение 200. Гидрохлорид (R)-3-(2-метоксиэтил)морфолина

Pd(OH)₂/C (25 г) добавляли в раствор (R)-4-бензил-3-(2-метоксиэтил)морфолина, **промежуточного соединения 199** (100 г, 0,425 моль), в MeOH (1,0 л). Смесь гидрогенизировали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и добавляли смесь HCl/EtOAc в фильтрат. Фильтрат концентрировали и остаток растирали с помощью EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (52 г, 68%); MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 145,9.

Промежуточное соединение 201. трет-Бутил-(R)-6-(3-(2-метоксиэтил)морфолино)хинолин-4-карбоксилат

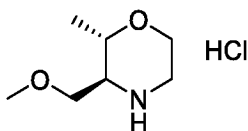
Указанное в заголовке соединение синтезировали и очищали аналогично процедуре **промежуточного соединения 187**, начиная с *tert*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (149 мг, 0,48 ммоль) и гидрохлорида (R)-3-(2-метоксиэтил)морфолина, **промежуточного соединения 200** (0,114 г, 0,63 ммоль), с длительностью реакции, составляющей 20 ч., с получением указанного в заголовке соединения (0,151 г, 79%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 373,3.

Промежуточное соединение 202. (2S,3S)-4-Бензил-3-(метоксиметил)-2-метилморфолин



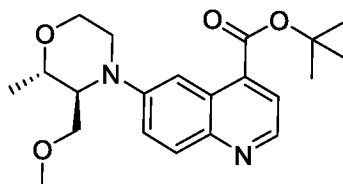
NaH (19,5 г, 814 ммоль) добавляли в раствор ((2*S*,3*S*)-4-бензил-2-метилморфолин-3-ил)метанола (WO2015/144093) (90 г, 407 ммоль) в THF (1,2 л) при 0°C и суспензию перемешивали при 5°C в течение 1 ч. MeI (63,6 г, 448 ммоль) добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Температуру повышали до к. т. и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили путем добавления H₂O при 0°C и экстрагировали с помощью DCM (2×2 л). Объединенные органические слои концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (100 г) в виде масла; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 235,9.

Промежуточное соединение 203. Гидрохлорид (2*S*,3*S*)-3-(метоксиметил)-2-метилморфолина



Pd(OH)₂/C (20 г) добавляли в раствор (2*S*,3*S*)-4-бензил-3-(метоксиметил)-2-метилморфолина, **промежуточного соединения 202** (100 г, 407 ммоль), в MeOH (1 л) в атмосфере N₂ (газ). Систему вакуумировали, и заполняли с помощью N₂ (газ) (3×), и гидрогенизировали (50 фунт/кв. дюйм) при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. HCl в EtOAc добавляли в остаток и смесь перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали с помощью EtOAc и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (57 г, 79%) в виде твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 146,1.

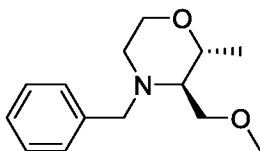
Промежуточное соединение 204. *трет*-Бутил-6-((2*S*,3*S*)-3-(метоксиметил)-2-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение синтезировали и очищали аналогично процедуре **промежуточного соединения 187**, начиная с *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (149 мг, 0,48 ммоль) и гидрохлорида (2*S*,3*S*)-3-(метоксиметил)-2-метилморфолина, **промежуточного соединения 203** (0,114 г, 0,63 ммоль), с длительностью реакции,

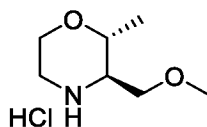
составляющей 20 ч., с получением указанного в заголовке соединения (0,155 г, 71%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 373,4.

Промежуточное соединение 205. (2R,3R)-4-Бензил-3-(метоксиметил)-2-метилморфолин



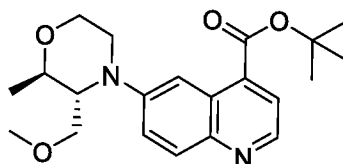
NaH (23,4 г, 584 ммоль, 60%) добавляли в раствор ((2R,3R)-4-бензил-2-метилморфолин-3-ил)метанола (86 г, 0,39 моль) в THF (1,5 л) при $-5-0^{\circ}\text{C}$ и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли по каплям MeI (60,7 г, 428 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь гасили с помощью H_2O и экстрагировали с помощью DCM (3×1 л). Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (88 г, 86%); MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 236,1.

Промежуточное соединение 206. Гидрохлорид (2R,3R)-3-(метоксиметил)-2-метилморфолина



$\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 г) добавляли в раствор (2R,3R)-4-бензил-3-(метоксиметил)-2-метилморфолина, **промежуточного соединения 205** (86 г, 370 ммоль), в MeOH (1 л). Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере H_2 (газ) (50 фунт/кв. дюйм) в течение ночи. Смесь фильтровали, в фильтрат добавляли 4 М HCl в EtOAc (200 мл) и растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (55 г, 82%) в виде светло-желтого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 146,0.

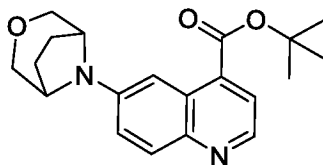
Промежуточное соединение 207. трет-Бутил-6-((2R,3R)-3-(метоксиметил)-2-метилморфолино)-хинолин-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично процедуре **промежуточного соединения 187**, начиная с *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (0,149 г, 0,48 ммоль) и гидрохлорида (2R,3R)-3-(метоксиметил)-2-метилморфолина, **промежуточного соединения 206** (0,110 г, 0,61 ммоль), с длительностью реакции,

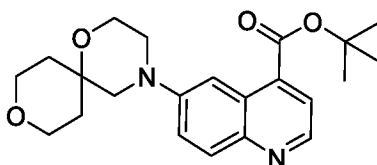
составляющей 14,5 ч. Соединение очищали посредством прямофазной флэш-хроматографии на силикагеле (0–40% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,128 г, 71%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 373,4.

Промежуточное соединение 208. *трет*-Бутил-6-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)хинолин-4-карбоксилат



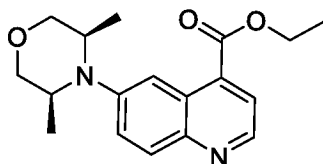
Смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,65 ммоль), гидрохлорида 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана (126 мг, 0,84 ммоль), катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (74 мг, 0,06 ммоль), Cs₂CO₃ (634 мг, 1,95 ммоль) и диоксана (1,6 мл) в атмосфере N₂ (газ) энергично перемешивали при 80–85°C в течение 27 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через Celite® 521. Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали. Соединение очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (0–75% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 90%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 341,3.

Промежуточное соединение 209. *трет*-Бутил-6-(1,9-диокса-4-азаспиро[5.5]ундекан-4-ил)хинолин-4-карбоксилат



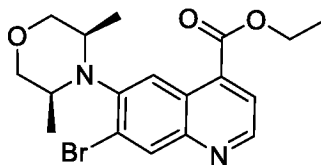
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично процедуре **промежуточного соединения 189**, начиная с *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (149 мг, 0,48 ммоль) и гидрохлорида 1,9-диокса-4-азаспиро[5.5]ундекана (0,116 г, 0,6 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения (147 мг, 75%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 385,3.

Промежуточное соединение 210. Этил-6-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



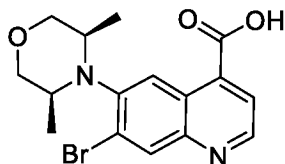
Смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (160 мг, 0,57 ммоль) и гидрохлорида (3*R*,5*S*)-3,5-диметилморфолина (106 мг, 0,70 ммоль), катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (49 мг, 0,04 ммоль), Cs₂CO₃ (558 мг, 1,71 ммоль) и диоксана (1 мл) в атмосфере N₂ (газ) энергично перемешивали при 90°C в течение 13 ч. Добавляли другую партию катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (20 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь энергично перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через Celite® 521. Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–65% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,070 г, 39%) в виде желтой пленки; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 315,2.

Промежуточное соединение 211. Этил-7-бром-6-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



NBS (39 мг, 0,21 ммоль) добавляли в раствор этил-6-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 210** (65 мг, 0,21 ммоль), в HFIP (2 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Добавляли NBS (8 мг, 0,04 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. при 0°C. Реакционную смесь концентрировали и соединение очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–65% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,012 г, 15%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 393,1, 395,1.

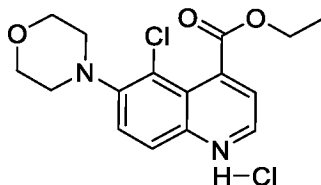
Промежуточное соединение 212. 7-Бром-6-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоновая кислота



2 М NaOH (водн. раствор, 75 мкл, 0,15 ммоль) добавляли в суспензию этил-7-бром-6-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 211** (12 мг, 0,03 ммоль), в MeOH (200 мкл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 25 мин. Раствор охлаждали до к. т., добавляли водн. раствор HCl (3,8 М, 39,5 мкл, 0,15 ммоль) и полученную смесь концентрировали в потоке N₂ (газ). Остаток

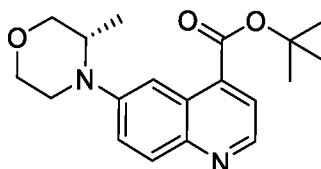
суспендировали в EtOAc и концентрировали (3×) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,020 г) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 365,1, 367,1.

Промежуточное соединение 213. Гидрохлорид этил-5-хлор-6-морфолинохинолин-4-карбоксилата



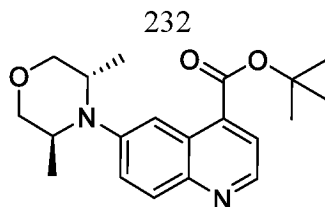
NCS (56 мг, 0,42 ммоль) добавляли в раствор этил-6-морфолинохинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 143** (100 мг, 0,35 ммоль), в MeCN (1,5 мл) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в EtOAc (2 мл). Добавляли 4 М HCl в диоксане (87 мкл, 0,35 ммоль) и смесь перемешивали, пока не наблюдали завершение осаждения. Твердые вещества собирали посредством фильтрования, промывали с помощью EtOAc и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,103 г, 83%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 321,2.

Промежуточное соединение 214. трет-Бутил-(S)-6-(3-метилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



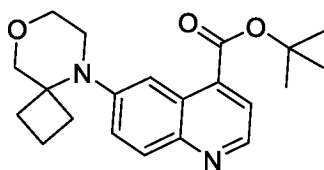
Смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (104 мг, 0,34 ммоль), 2'-(бис(3,5-бис(трифторметил)фенил)фосфанил)-3',6'-диметокси-*N*²,*N*²,*N*⁶,*N*⁶-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2,6-диамина (26 мг, 0,03 ммоль), Pd₂(dba)₃ (9 мг, 10 мкмоль), 2-метилбутан-2-олата натрия (48 мг, 0,44 ммоль) и (*S*)-3-метилморфолина (41 мг, 0,40 ммоль) в CPME (0,7 мл) в атмосфере аргона нагревали при 80–85°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью H₂O. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–75% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,052 г, 47%) в виде желтой пленки; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 329,4.

Промежуточное соединение 215. трет-Бутил-6-((3*S*,5*S*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



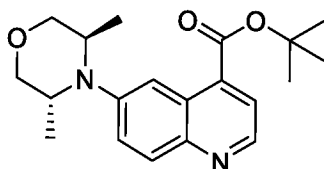
Смесь *tert*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (100 мг, 0,32 ммоль), 2'-(бис(3,5-бис(трифторметил)фенил)фосфанил)-3',6'-диметокси- N^2,N^2,N^6,N^6 -тетраметил-[1,1'-бифенил]-2,6-диамина (25 мг, 0,03 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (9 мг, 9,7 мкмоль), 2-метилбутан-2-олата натрия (39 мг, 0,36 ммоль), (3*S*,5*S*)-3,5-диметилморфолина (59 мг, 0,51 ммоль) и СРМЕ (0,7 мл) в атмосфере аргона перемешивали при 80°C в течение 4 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью H₂O. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–75% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,054 г, 48%) в виде желтой пленки; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 343,4.

Промежуточное соединение 216. *tert*-Бутил-6-(8-окса-5-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)хинолин-4-карбоксилат



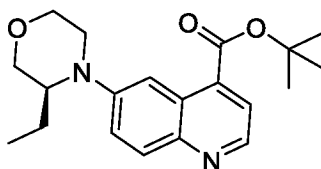
Смесь *tert*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (150 мг, 0,49 ммоль), гидрохлорида 8-окса-5-азаспиро[3.5]нонана (104 мг, 0,63 ммоль), катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (56 мг, 0,05 ммоль), Cs₂CO₃ (476 мг, 1,46 ммоль) и диоксана (1,2 мл) в атмосфере N₂ (газ) энергично перемешивали при 80–85°C в течение 18 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через Celite® 521. Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали на прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–65% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,103 г, 60%) в виде желтой пленки; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 355,4.

Промежуточное соединение 217. *tert*-Бутил-6-((3*R*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



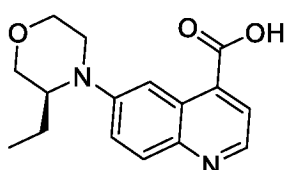
В атмосфере N₂ (газ) во флакон загружали мешалку, *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилат (40 мг, 0,13 ммоль), гидрохлорид (3*R*,5*R*)-3,5-диметилморфолина (30 мг, 0,19 ммоль), катализатор на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (18 мг, 15 мкмоль, Cs₂CO₃ (127 мг, 0,39 ммоль) и диоксан (0,6 мл). Флакон энергично перемешивали при 80–85°C в течение 18 ч. и затем оставляли охлаждаться до к. т. Реакцию повторяли, но с применением (26 мг, 23 мкмоль) катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9]. Реакционные смеси разбавляли с помощью EtOAc и объединенные смеси фильтровали через слой Celite® 521. Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–65% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 54%) в виде желтого масла; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 343,4.

Промежуточное соединение 218. *трет*-Бутил-(*S*)-6-(3-этилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



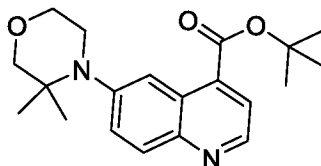
Смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (87 мг, 0,28 ммоль), катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (9 мг, 7,72 мкмоль), гидрохлорида (*S*)-3-этилморфолина (86 мг, 0,56 ммоль), Cs₂CO₃ (276 мг, 0,85 ммоль) и CPME (1,5 мл) в атмосфере аргона перемешивали при 80°C в течение ночи. Добавляли катализатор на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (17 мг, 0,01 ммоль) и перемешивание продолжали при 80°C с длительностью реакции, составляющей 2 дня. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью H₂O. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–75% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,050 г, 51%) в виде желтой пленки; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 343,4.

Промежуточное соединение 219. (*S*)-6-(3-Этилморфолино)хинолин-4-карбоновая кислота



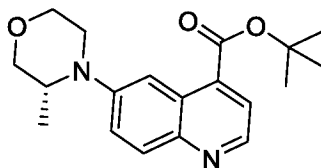
Раствор *трет*-бутил-(*S*)-6-(3-этилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 218** (32 мг, 0,09 ммоль), в 90% TFA (водн. раствор, 0,5 мл) перемешивали при 25–30°C в течение 4 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток концентрировали из гептана (2×) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,048 г, 99%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 287,3.

Промежуточное соединение 220. *трет*-Бутил-6-(3,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (100 мг, 0,32 ммоль), катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (50 мг, 0,04 ммоль), 3,3-диметилморфолина (75 мг, 0,65 ммоль), Cs₂CO₃ (211 мг, 0,65 ммоль) и CPME (1,5 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью H₂O. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–75% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,053 г, 48%) в виде желтой пленки; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 343,3.

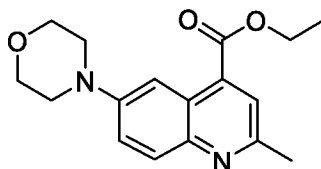
Промежуточное соединение 221. *трет*-Бутил-(*R*)-6-(3-метилморфолино)хинолин-4-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (83 мг, 0,27 ммоль), 2'-(бис(3,5-бис(трифторметил)фенил)фосфанил)-3',6'-диметокси-*N*²,*N*²,*N*⁶,*N*⁶-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2,6-диамина (31 мг, 0,04 ммоль), Pd₂(dba)₃ (12 мг, 0,01 ммоль), 2-метилбутан-2-олата натрия (39 мг, 0,35 ммоль), (*R*)-3-метилморфолина (33 мг, 0,32 ммоль) и CPME (0,6 мл) в атмосфере аргона перемешивали при 80–85°C в течение 3 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Смесь фильтровали и обеспечивали разделение слоев. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×), и объединенный органический слой пропускали через фазоразделитель, и концентрировали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле

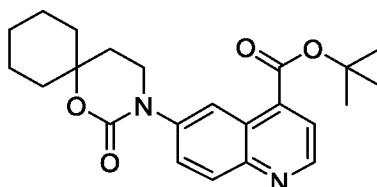
(градиент: 0–75% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,067 г, 76%) в виде желтой пленки; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 329,3.

Промежуточное соединение 222. Этил-2-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксилат



Pd(dba)₂ (16 мг, 0,03 ммоль), RuPhos (25 мг, 0,05 ммоль) и K₃PO₄ (231 мг, 1,09 ммоль) добавляли в этил-6-бром-2-метилхинолин-4-карбоксилат (160 мг, 0,54 ммоль) в *трет*-БуОН (3 мл). Добавляли морфолин (47 мг, 0,54 ммоль) и реакционную колбу закрывали резиновой пробкой, продували с помощью N₂ (газ) и нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью H₂O и солевого раствора. Органический слой выпаривали и остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 15–55%), с получением указанного в заголовке соединения (89 мг, 55%); MS (ESI) *масса/заряд* $(M+H)^+$ 301,3.

Промежуточное соединение 223. *трет*-Бутил-6-(2-оксо-1-окса-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)хинолин-4-карбоксилат



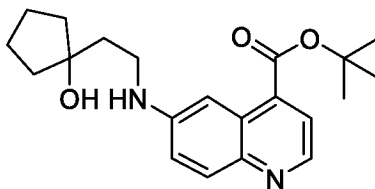
Стадия а) *трет*-Бутил-6-((2-(1-гидроксициклогексил)этил)амино)хинолин-4-карбоксилат

Смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (0,200 г, 0,65 ммоль), XantPhos Pd G4 (0,062 г, 0,06 ммоль), Cs₂CO₃ (0,634 г, 1,95 ммоль), гидрохлорида 1-(2-аминоэтил)-циклогексан-1-ола (0,152 г, 0,84 ммоль) и безводного диоксана (3,25 мл) в атмосфере N₂ (газ) энергично перемешивали при 85°C в течение 3 ч. Обеспечивали достижение флаконом к. т., добавляли поглотитель SilaMetS® Thiol (300 мг; нагрузка: 1,4 ммоль/г) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O и полученную смесь фильтровали. Слои фильтрата разделяли и органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного *трет*-бутил-6-((2-(1-гидроксициклогексил)этил)амино)-хинолин-4-карбоксилата.

Стадия б) *трет*-Бутил-6-(2-оксо-1-окса-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)хинолин-4-карбоксилат

Трифосген (0,148 г, 0,5 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенного *трет*-бутил-6-((2-(1-гидроксициклогексил)этил)амино)хинолин-4-карбоксилата со **стадии а)** и DIPEA (0,453 мл, 2,60 ммоль) в EtOAc (12 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. и затем нагревали при 120°C в течение 20 мин. Добавляли DIPEA (0,113 мл, 0,65 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 5 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью H₂O и 8% NaHCO₃ (водн. раствор), пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 35–75%). Очищенный продукт растворяли в DCM, промывали с помощью H₂O и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 47%) в виде бледно-желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 397,5.

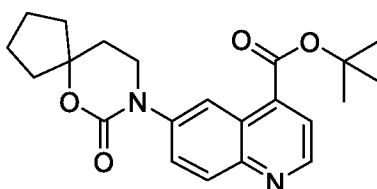
Промежуточное соединение 224. *трет*-Бутил-6-((2-(1-гидроксициклопентил)этил)амино)хинолин-4-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (0,200 г, 0,65 ммоль), XantPhos Pd G4 (0,062 г, 0,06 ммоль), Cs₂CO₃ (0,634 г, 1,95 ммоль), 1-(2-аминоэтил)-циклопентан-1-ола (170 мг, 1,32 ммоль) и безводного диоксана (3,25 мл) в атмосфере N₂ (газ) энергично перемешивали при 80–85°C в течение 75 мин. и затем обеспечивали достижение к. т. Добавляли поглотитель SilaMetS® Thiol (300 мг; нагрузка 1,4 ммоль/г) и смесь перемешивали в течение 1,5 ч., разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали (Celite® 521). Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 35–75%). Чистые фракции частично концентрировали с удалением большей части MeCN, и полученную водную смесь экстрагировали с помощью DCM, и фазы разделяли с применением фазоразделителя. Органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,163 г, 71%) в виде желтого вязкого масла; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 357,4.

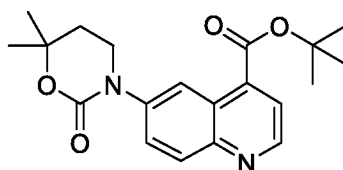
Промежуточное соединение 225. *трет*-Бутил-6-(7-оксо-6-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)хинолин-4-карбоксилат

237



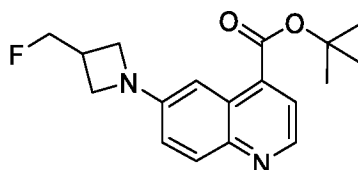
Трифосген (74 мг, 0,25 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь *tert*-бутил-6-((2-(1-гидроксициклопентил)этил)амино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 224** (159 мг, 0,41 ммоль), и DIPEA (289 мкл, 1,66 ммоль) в безводном DCM (4,5 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. и затем нагревали при 120°C в течение 15 мин. Раствор концентрировали и остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 30–70%). Очищенный продукт растворяли в DCM и промывали с помощью H₂O. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (x4) и объединенные органические слои концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,106 г, 67%) в виде бледно-желтой пены; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 383,4.

Промежуточное соединение 226. *tert*-Бутил-6-(6,6-диметил-2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)хинолин-4-карбоксилат



Смесь *tert*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (280 мг, 0,91 ммоль), 6,6-диметил-1,3-оксазинан-2-она (WO2013/050454) (176 мг, 1,36 ммоль), Pd₂(dba)₃ (25 мг, 0,03 ммоль), XPhos (26 мг, 0,05 ммоль) и Cs₂CO₃ (592 мг, 1,82 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере N₂ (газ) перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной TLC (элюент: петролейный эфир, EtOAc 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,040 г, 12%) в виде белого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) [M+H]⁺ 357,25.

Промежуточное соединение 227. *tert*-Бутил-6-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат

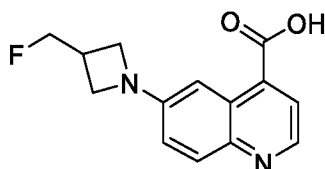


Cs₂CO₃ (977 мг, 3,00 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилат (308 мг, 1,00 ммоль), гидрохлорид 3-(фторметил)азетидина (251 мг, 2,00 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль) и DavePhos (79 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 13°C.

Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ).

Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,282 г, 89%) в виде коричневой смолы; MS масса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 317.

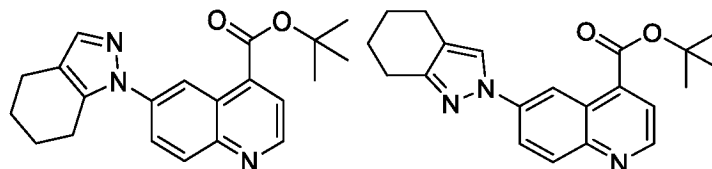
Промежуточное соединение 228. 6-(3-(Фторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



TFA (5 мл) добавляли в *трет*-бутил-6-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 227** (274 мг, 0,87 ммоль), в DCM (5 мл) при 10°C. Полученный раствор перемешивали при 10°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,466 г); MS масса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 261.

Промежуточное соединение 229. *трет*-Бутил-6-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-1-ил)хинолин-4-карбоксилат

Промежуточное соединение 230. *трет*-Бутил-6-(4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-2-ил)хинолин-4-карбоксилат

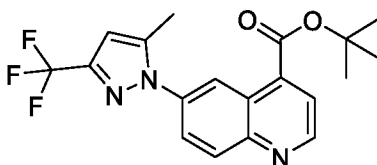


Cs₂CO₃ (1057 мг, 3,24 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилат (500 мг, 1,62 ммоль), 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол (297 мг, 2,43 ммоль) и EPhos Pd G4 (149 мг, 0,16 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 15°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂ (газ). Смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 2:1), затем препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 70–90%), с получением первого элюируемого соединения, представляющего собой *трет*-бутил-6-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 229** (0,040 г, 7%), в виде бледно-желтого твердого вещества; MS масса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 350; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,01 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 2,92 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,89 (t, 4H), 1,70 (s, 9H).

и второго элюируемого соединения, представляющего собой *трет*-бутил-6-(4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-2-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 230** (0,245 г, 43%), в виде белого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 350; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 2,92 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,89 (t, 4H), 1,70 (s, 9H).

Конфигурацию региоизомеров присваивали в соответствии с NOESY ЯМР

Промежуточное соединение 231. *трет*-Бутил-6-(5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)хинолин-4-карбоксилат

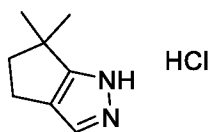


CS_2CO_3 (529 мг, 1,62 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилат (250 мг, 0,81 ммоль), 5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол (183 мг, 1,22 ммоль) и EPhos Pd G4 (75 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 10°C в атмосфере N_2 (газ).

Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

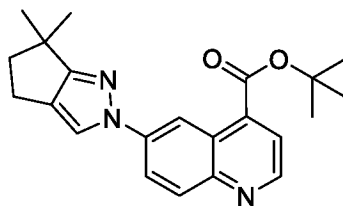
Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 2:1), затем препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 60–85%), с получением указанного в заголовке соединения (0,133 г, 43%) в виде белого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 378.

Промежуточное соединение 232. Гидрохлорид 6,6-диметил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразола



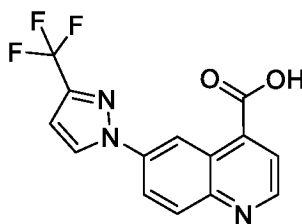
При перемешивании добавляли по каплям гидрат гидразина (5,3 г, 106 ммоль) при 25°C в течение 10 мин. в перемешиваемый (5*E*)-5-[(диметиламино)метилен]-2,2-диметилциклопентан-1-он (18 г, 108 ммоль) в трехгорлой круглодонной колбе объемом 500 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу N_2 (газ). Добавляли EtOH (180 мл, 3,10 моль) и полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение ночи в масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в 200 мл эфира и осаждали HCl соль указанного в заголовке соединения (12,6 г, 68%) в виде грязно-белого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 137,1.

Промежуточное соединение 233. трет-Бутил-6-(6,6-диметил-5,6-дигидроциклопента[с]пиразол-2(4H)-ил)хинолин-4-карбоксилат



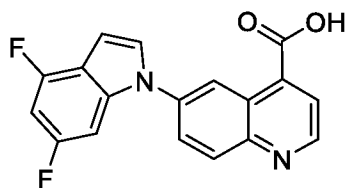
Cs_2CO_3 (793 мг, 2,43 ммоль) добавляли в трет-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилат (250 мг, 0,81 ммоль), гидрохлорид 6,6-диметил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразола, промежуточное соединение 232 (210 мг, 1,22 ммоль), и EPhos Pd G4 (75 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) при 15°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере N_2 (газ). Реакционную смесь фильтровали через Celite® и осадок на фильтре промывали с помощью DCM (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,268 г, 91%) в виде желтого твердого вещества; MS масса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.

Промежуточное соединение 234. 6-(3-(Трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



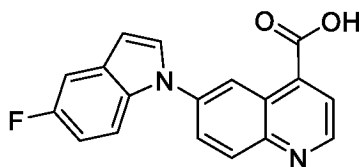
Cs_2CO_3 (776 мг, 2,38 ммоль) добавляли в 6-бромхинолин-4-карбоновую кислоту (200 мг, 0,79 ммоль), 3-(трифторметил)-1H-пиразол (162 мг, 1,19 ммоль) и Cu_2O (11 мг, 0,08 ммоль) в DMF (5 мл) при 10°C. Полученную суспензию перемешивали при 120°C в течение 20 ч. в атмосфере N_2 (газ). Реакционную смесь фильтровали через Celite®. Реакционную смесь доводили до $\text{pH} \approx 6$ с помощью водн. раствора HCl (2 M) и смесь снова фильтровали через Celite®. Фильтрат очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 40–60%), с получением указанного в заголовке соединения (0,088 г, 36%) в виде белого твердого вещества; MS масса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308.

Промежуточное соединение 235. 6-(4,6-Дифтор-1H-индол-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



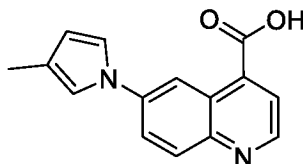
CuI (15 мг, 0,08 ммоль) добавляли в раствор 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (200 мг, 0,79 ммоль), 4,6-дифтор-1H-индола (243 мг, 1,59 ммоль) и K₂CO₃ (219 мг, 1,59 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (15 мл) и реакцию доводили до pH 6 с помощью водн. раствора HCl (1 М). Осадок собирали посредством фильтрования и промывали с помощью H₂O (30 мл) с получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в DMF (15 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,20 г, 78%) в виде коричневого твердого вещества; MS масса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 325.

Промежуточное соединение 236. 6-(5-Фтор-1H-индол-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



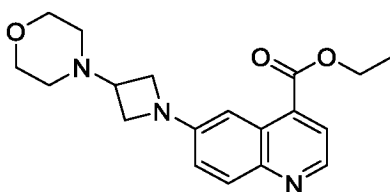
Cs₂CO₃ (238 мг, 0,73 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилат (150 мг, 0,49 ммоль), 5-фтор-1H-индол (99 мг, 0,73 ммоль) и Cu₂O (7 мг, 0,05 ммоль) в сухом DMF (5 мл) при 10°C. Полученную суспензию перемешивали при 120°C в течение 19 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь доводили до pH ≈ 6 с помощью водн. раствора HCl (1 М) и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 45–70%), с получением указанного в заголовке соединения (0,035 г, 23%) в виде бледно-желтого твердого вещества; MS масса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 307.

Промежуточное соединение 237. 6-(3-Метил-1H-пиррол-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



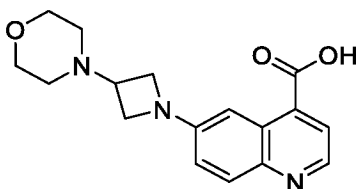
K_2CO_3 (123 мг, 0,89 ммоль) добавляли в 6-бромхиолин-4-карбоновую кислоту (150 мг, 0,60 ммоль), 3-метил-1*H*-пиррол (78 мкл, 0,89 ммоль) и CuI (11 мг, 0,06 ммоль) в сухом DMF (3 мл) при 10°C. Полученную суспензию перемешивали при 150°C в течение 15 ч. в атмосфере N_2 (газ). Реакционную смесь доводили до $pH \approx 6$ с помощью водн. раствора HCl (1 М). Смесь фильтровали через слой Celite®. Фильтрат очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod D (градиент: 50–65%), с получением указанного в заголовке соединения (0,050 г, 33%) в виде серого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 253.

Промежуточное соединение 238. Этил-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)хиолин-4-карбоксилат



Смесь этил-6-бромхиолин-4-карбоксилата (140 мг, 0,50 ммоль), Cs_2CO_3 (651 мг, 2,00 ммоль), RuPhos Pd G4 (43 мг, 0,05 ммоль) и гидрохлорида 4-(азетидин-3-ил)морфолина (116 мг, 0,65 ммоль), а также диоксана (1,2 мл) в атмосфере N_2 (газ) перемешивали при 90°C в течение 5,5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (5 мл). Добавляли поглотитель SilaMetS® Thiol (150 мг; нагрузка 1,4 ммоль/г), и смесь перемешивали в течение 1 ч., и затем фильтровали через слой Celite® 521. Фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc (12 мл) и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 15–65%), с получением указанного в заголовке соединения (0,141 г, 83%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 342,3.

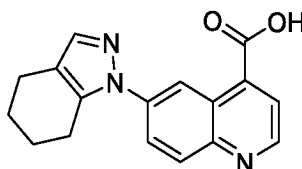
Промежуточное соединение 239. 6-(3-Морфолиноазетидин-1-ил)хиолин-4-карбоновая кислота



Водн. раствор $NaOH$ (3,8 М, 0,220 мл, 0,84 ммоль) добавляли в раствор этил-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)хиолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 238** (143 мг, 0,42 ммоль), в MeOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли по каплям водн. раствор HCl (3,8 М, 0,220 мл, 0,84 ммоль) и

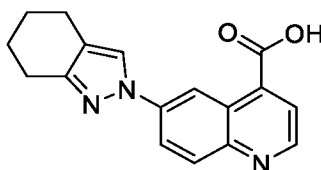
полученную смесь концентрировали при пониженном давлении при к. т. Остаток концентрировали при пониженном давлении из MeCN с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,176 г); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 314,3.

Промежуточное соединение 240. 6-(4,5,6,7-Тетрагидро-1H-индазол-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



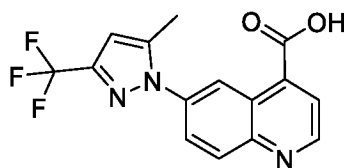
TFA (4 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 229** (36 мг, 0,10 ммоль), в DCM (4 мл) при 15°C. Полученный раствор перемешивали при 15°C в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,063 г) в виде бежевого твердого вещества; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 294.

Промежуточное соединение 241. 6-(4,5,6,7-Тетрагидро-2H-индазол-2-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



TFA (5 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-2-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 230** (239 мг, 0,68 ммоль), в DCM (5 мл) при 15°C. Полученный раствор перемешивали при 15°C в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,527 г) в виде желтого масла, которое затвердевало при отстаивании; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 294.

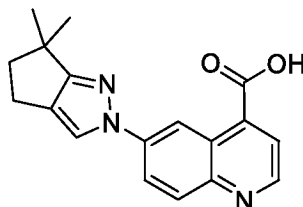
Промежуточное соединение 242. 6-(5-Метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



TFA (5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 231** (130 мг, 0,34 ммоль), в DCM (5 мл) при 15°C. Полученный раствор перемешивали при

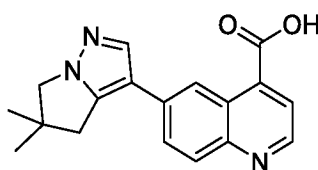
15°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,230 г) в виде коричневой смолы; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 322.

Промежуточное соединение 243. 6-(6,6-Диметил-5,6-дигидроциклопента[с]пиразол-2(4H)-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



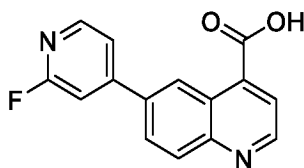
TFA (5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(6,6-диметил-5,6-дигидроциклопента[с]пиразол-2(4H)-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 233** (260 мг, 0,72 ммоль), в DCM (5 мл) при 15°C. Полученный раствор перемешивали при 15°C в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,552 г) в виде желтого масла; MS *масса/заряд* (ESI) $[M+H]^+$ 308.

Промежуточное соединение 244. 6-(5,5-Диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



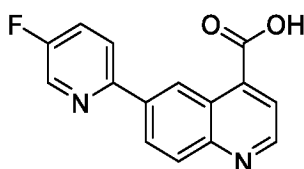
Добавляли 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0,75 мл) в смесь 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,40 ммоль), 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола (114 мг, 0,44 ммоль), Cs₂CO₃ (323 мг, 0,99 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (26 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь продували с помощью N₂(газ) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. В реакционную смесь добавляли DMSO (3 мл) и ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 5–45%), с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 61%) в виде светло-желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 308,3.

Промежуточное соединение 245. 6-(2-Фторпиридин-4-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



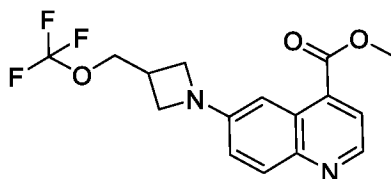
Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **промежуточного соединения 244**, с применением 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,40 ммоль) и (2-фторпиридин-4-ил)бороновой кислоты (61 мг, 0,44 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 0–40%), с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 5%) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 269,2.

Промежуточное соединение 246. 6-(5-Фторпиридин-2-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



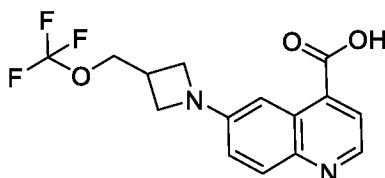
Добавляли 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0,75 мл) в смесь 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,40 ммоль), (5-фторпиридин-2-ил)бороновой кислоты (67 мг, 0,48 ммоль), Cs₂CO₃ (323 мг, 0,99 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (26 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь продували с помощью N₂ (газ) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. (5-Фторпиридин-2-ил)бороновую кислоту (67 мг, 0,48 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (26 мг, 0,04 ммоль) и Cs₂CO₃ (323 мг, 0,99 ммоль) добавляли в реакционную смесь, и ее продували с помощью N₂ (газ), и нагревали при 100°C в течение ночи в микроволновом реакторе. В реакционную смесь (2 мл) добавляли DMSO и ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 0–40%), с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 6%) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 269,2.

Промежуточное соединение 247. Метил-6-(3-((трифторметокси)метил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



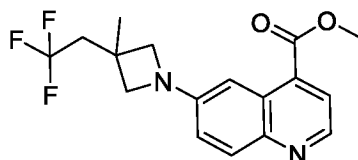
Cs_2CO_3 (255 мг, 0,78 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхиолин-4-карбоксилата (160 мг, 0,60 ммоль), гидрохлорида 3-((трифторметокси)метил)азетидина (150 мг, 0,78 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55 мг, 0,06 ммоль) и XPhos (57 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) при 30°C и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 3:2) с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 98%) в виде коричневого масла, которое затвердевало при отстаивании; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431.

Промежуточное соединение 248. 6-(3-((Трифторметокси)метил)азетидин-1-ил)хиолин-4-карбоновая кислота



Раствор NaOH (109 мг, 2,72 ммоль) в воде (2 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(3-((трифторметокси)метил)азетидин-1-ил)хиолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 247** (185 мг, 0,54 ммоль), в MeOH (6 мл), охлажденному до 0°C, и полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), доводили pH до 6 с помощью водн. раствора HCl (2 M) и экстрагировали с помощью EtOAc (8×75 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,175 г, 99%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.

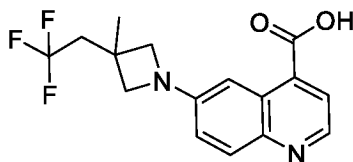
Промежуточное соединение 249. Метил-6-(3-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил)хиолин-4-карбоксилат



Cs_2CO_3 (255 мг, 0,78 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхиолин-4-карбоксилата (160 мг, 0,60 ммоль), гидрохлорида 3-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)азетидина (148 мг, 0,78 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55 мг, 0,06 ммоль) и XPhos (57 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) при 30°C и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC

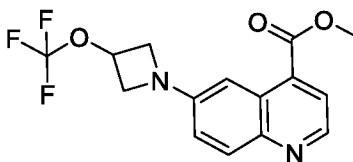
(EtOAc:петролейный эфир, 3:2) с получением указанного в заголовке соединения (0,199 г, 98%) в виде коричневого масла, которое затвердевало при отстаивании; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 339.

Промежуточное соединение 250. 6-(3-Метил-3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



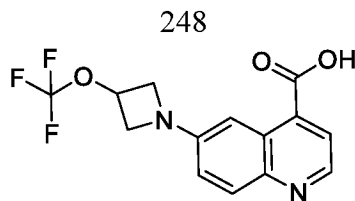
Раствор NaOH (109 мг, 2,73 ммоль) в воде (2 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(3-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 249** (185 мг, 0,55 ммоль), в MeOH (6 мл), охлажденному до 0°C, и реакцию смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), pH доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (2 M) и экстрагировали с помощью EtOAc (8×75 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,173 г, 98%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 325.

Промежуточное соединение 251. Метил-6-(3-(трифторметокси)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



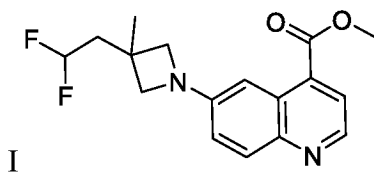
Cs₂CO₃ (478 мг, 1,47 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), гидрохлорида 3-(трифторметокси)азетидина (260 мг, 1,47 ммоль), Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль) и XPhos (107 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 35°C и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,354 г, 96%) в виде коричневого масла, которое затвердевало при отстаивании; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 327.

Промежуточное соединение 252. 6-(3-(Трифторметокси)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



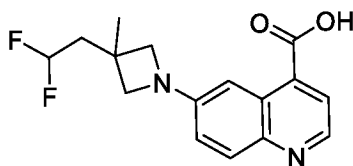
Раствор NaOH (201 мг, 5,03 ммоль) в воде (2 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(3-(трифторметокси)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 251** (328 мг, 1,01 ммоль), в MeOH (6 мл), охлажденному до 0°C, и реакцию смесь перемешивали при 37°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), pH доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (2 M) и экстрагировали с помощью EtOAc (6×75 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,30 г, 96%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 313.

Промежуточное соединение 253. Метил-6-(3-(2,2-дифторэтил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



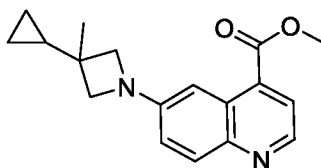
Cs₂CO₃ (302 мг, 0,93 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (190 мг, 0,71 ммоль), гидрохлорида 3-(2,2-дифторэтил)-3-метилазетидина (159 мг, 0,93 ммоль), Pd₂(dba)₃ (65 мг, 0,07 ммоль) и XPhos (68 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 28°C и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 3:2) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке C18, (градиент: 0–8% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (0,203 г) в виде бежевой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 321.

Промежуточное соединение 254. 6-(3-(2,2-Дифторэтил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



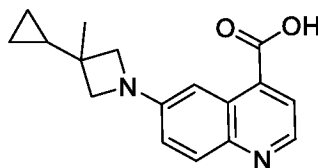
Раствор NaOH (97 мг, 2,4 ммоль) в воде (2 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(3-(2,2-дифторэтил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 253** (173 мг), в MeOH (6 мл), охлажденному до 0°C, и реакцию смесь перемешивали при 28°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), pH доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (2 M) и экстрагировали с помощью EtOAc (4×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,14 г, 94%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 307.

Промежуточное соединение 255. Метил-6-(3-циклопропил-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



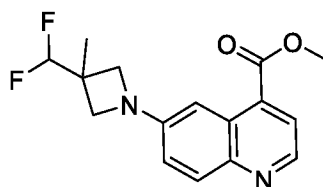
Cs₂CO₃ (207 мг, 0,64 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (130 мг, 0,49 ммоль), 3-циклопропил-3-метилазетидина (71 мг, 0,64 ммоль), Pd₂(dba)₃ (45 мг, 0,05 ммоль) и XPhos (47 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 30°C и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 3:2) с получением указанного в заголовке соединения (0,14 г, 97%) в виде коричневой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 297.

Промежуточное соединение 256. 6-(3-Циклопропил-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



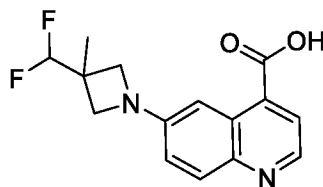
Раствор NaOH (74 мг, 1,9 ммоль) в воде (2 мл) добавляли к перемешиваемой суспензии метил-6-(3-циклопропил-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 255** (110 мг, 0,37 ммоль), в MeOH (6 мл), охлажденной до 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл), pH доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (2 М) и экстрагировали с помощью EtOAc (4×75 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,10 г, 95%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 283.

Промежуточное соединение 257. Метил-6-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Cs₂CO₃ (207 мг, 0,64 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (130 мг, 0,49 ммоль), гидрохлорида 3-(дифторметил)-3-метилазетидина (100 мг, 0,64 ммоль), Pd₂(dba)₃ (45 мг, 0,05 ммоль) и XPhos (47 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 30°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 6:5) с получением указанного в заголовке соединения (0,145 г, 97%) в виде коричневой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 307.

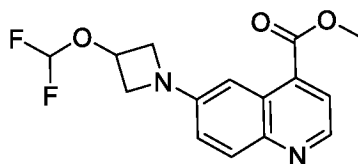
Промежуточное соединение 258. 6-(3-(Дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



NaOH (78 мг, 2,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 257** (120 мг, 0,39 ммоль), в MeOH (8 мл) и воде (2 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл), и pH доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (2 М), и экстрагировали с помощью EtOAc (6×75 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄,

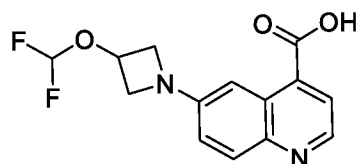
фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,11 г, 96%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 293.

Промежуточное соединение 259. Метил-6-(3-(дифторметокси)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



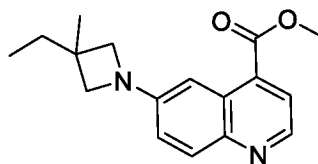
Cs₂CO₃ (398 мг, 1,22 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (250 мг, 0,94 ммоль), гидрохлорида 3-(дифторметокси)азетидина (195 мг, 1,22 ммоль), Pd₂(dba)₃ (86 мг, 0,09 ммоль) и XPhos (90 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 28°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 3:2), затем обращенно-фазовой флэш-хроматографией на колонке C18 (градиент: 0–4% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (0,281 г) в виде коричневой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 309.

Промежуточное соединение 260. 6-(3-(Дифторметокси)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



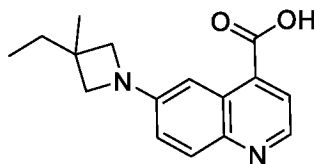
Раствор NaOH (154 мг, 3,85 ммоль) в воде (3 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору неочищенного метил-6-(3-(дифторметокси)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 259** (260 мг), в MeOH (9 мл), охлажденному до 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), pH доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (2 М) и экстрагировали с помощью EtOAc (8×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,207 г, 91%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 295.

Промежуточное соединение 261. Метил-6-(3-этил-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



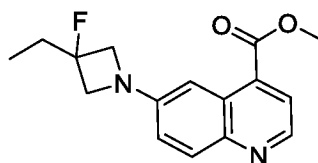
Cs_2CO_3 (276 мг, 0,85 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (150 мг, 0,56 ммоль), гидрохлорида 3-этил-3-метилазетидина (115 мг, 0,85 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52 мг, 0,06 ммоль) и XPhos (54 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,157 г, 98%) в виде коричневого масла, которое затвердевало при отстаивании; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.

Промежуточное соединение 262. 6-(3-Этил-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



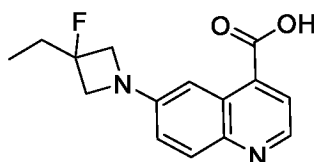
Раствор NaOH (98 мг, 2,5 ммоль) в воде (2 мл) медленно добавляли к перемешиваемой суспензии метил-6-(3-этил-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 261** (140 мг, 0,49 ммоль), в MeOH (6 мл), охлажденной до 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл), pH доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (2 M) и экстрагировали с помощью EtOAc (6×75 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,13 г, 98%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.

Промежуточное соединение 263. Метил-6-(3-этил-3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



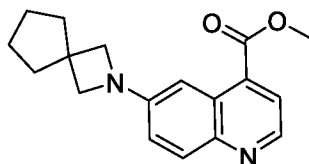
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (138 мг, 0,15 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (400 мг, 1,50 ммоль), 3-этил-3-фторазетидина (186 мг, 1,80 ммоль), Cs_2CO_3 (980 мг, 3,01 ммоль) и XPhos (143 мг, 0,30 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, и разбавляли с помощью EtOAc (125 мл), и последовательно промывали насыщ. соевым раствором (75 мл) и водой (75 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (MeOH:DCM, 1:5) с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 46%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289.

Промежуточное соединение 264. 6-(3-Этил-3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Раствор NaOH (104 мг, 2,60 ммоль) в воде (4 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(3-этил-3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 263** (150 мг, 0,52 ммоль), в MeOH (12 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. pH реакционной смеси доводили до 4 с применением водн. раствора HCl (2 M, 7 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и последовательно промывали насыщ. соевым раствором (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 84%) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275,0.

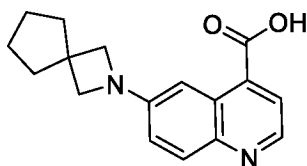
Промежуточное соединение 265. Метил-6-(2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоксилат



$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (103 мг, 0,11 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), 2-азаспиро[3.4]октана (150 мг, 1,35 ммоль), Cs_2CO_3 (735 мг, 2,25 ммоль) и XPhos (107 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при

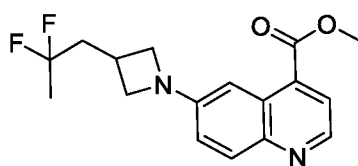
пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (125 мл) и последовательно промывали водой (75 мл) и насыщ. соевым раствором (75 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 60%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 397,0.

Промежуточное соединение 266. 6-(2-Азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Раствор NaOH (135 мг, 3,37 ммоль) в воде (3 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 265** (200 мг, 0,67 ммоль), в MeOH (9 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. pH реакционной смеси доводили до 4 с применением водн. раствора HCl (2 M, 25 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и последовательно промывали водой (25 мл) и насыщ. соевым раствором (25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г, 79%) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 283,3.

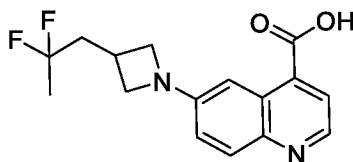
Промежуточное соединение 267. Метил-6-(3-(2,2-дифторпропил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



XPhos (107 мг, 0,23 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), 3-(2,2-дифторпропил)азетидина (183 мг, 1,35 ммоль), Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль) и Cs₂CO₃ (735 мг, 2,25 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и последовательно промывали водой (25 мл) и насыщ. соевым раствором (25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC

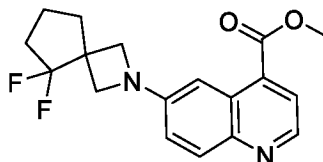
(EtOAc:петролейный эфир, 1:3) с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 69%) в виде желтого масла; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 321,0.

Промежуточное соединение 268. 6-(3-(2,2-Дифторпропил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



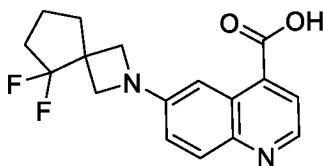
Раствор NaOH (181 мг, 4,53 ммоль) в воде (3 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(3-(2,2-дифторпропил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 267** (290 мг, 0,91 ммоль), в MeOH (9 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. pH доводили до 5 с помощью водн. раствора HCl (2 M). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (125 мл) и последовательно промывали насыщ. соевым раствором (75 мл) и водой (75 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 72%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 307,0.

Промежуточное соединение 269. Метил-6-(5,5-дифтор-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоксилат



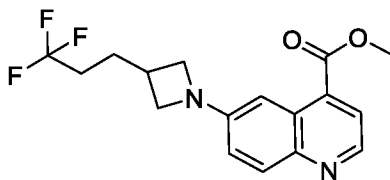
Pd₂(dba)₃ (55 мг, 0,06 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (160 мг, 0,60 ммоль), 5,5-дифтор-2-азаспиро[3.4]октана (106 мг, 0,72 ммоль), Cs₂CO₃ (24 мг, 0,08 ммоль) и XPhos (57 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (125 мл) и последовательно промывали насыщ. соевым раствором (75 мл) и водой (75 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 1:3) с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г, 75%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 333,0.

Промежуточное соединение 270. 6-(5,5-Дифтор-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



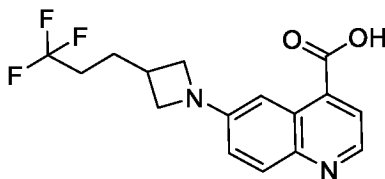
Раствор NaOH (120 мг, 3,01 ммоль) в воде (3 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(5,5-дифтор-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 269** (200 мг, 0,60 ммоль), в MeOH (9 мл) при 20°C и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. pH реакционной смеси доводили до 5 с помощью водн. раствора HCl (2 M). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и последовательно промывали насыщ. соевым раствором (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г, 78%) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 319,0.

Промежуточное соединение 271. Метил-6-(3-(3,3,3-трифторпропил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



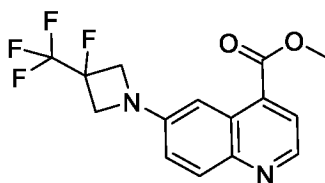
Pd₂(dba)₃ (43 мг, 0,05 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (250 мг, 0,94 ммоль), гидрохлорида 3-(3,3,3-трифторпропил)азетидина (267 мг, 1,41 ммоль), XPhos (67 мг, 0,14 ммоль) и Cs₂CO₃ (918 мг, 2,82 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 79%) в виде оранжевой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 339.

Промежуточное соединение 272. 6-(3-(3,3,3-Трифторпропил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



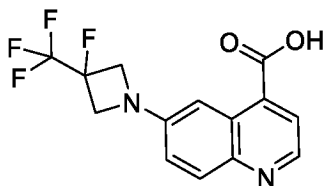
Раствор метил-6-(3-(3,3,3-трифторпропил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 271** (230 мг, 0,68 ммоль), и LiOH (49 мг, 2,0 ммоль) в MeOH (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь разбавляли водой. pH реакционной смеси доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (0,1 M). Осадок собирали посредством фильтрования, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 91%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 325.

Промежуточное соединение 273. Метил-6-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



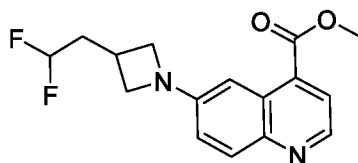
Pd₂(dba)₃ (34 мг, 0,04 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,75 ммоль), гидрохлорида 3-фтор-3-(трифторметил)азетидина (202 мг, 1,13 ммоль), XPhos (54 мг, 0,11 ммоль) и Cs₂CO₃ (735 мг, 2,25 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 81%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 329.

Промежуточное соединение 274. 6-(3-Фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



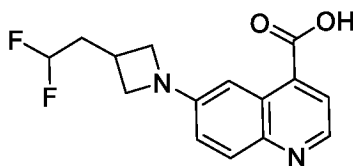
Раствор метил-6-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 273** (200 мг, 0,61 ммоль), и LiOH (44 мг, 1,83 ммоль) в MeOH (8 мл) и воде (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и реакцию смесь разбавляли водой. Устанавливали pH 6 реакционной смеси с помощью водн. раствора HCl (1 М). Осадок собирали посредством фильтрования, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,17 г, 89%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 315.

Промежуточное соединение 275. Метил-6-(3-(2,2-дифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



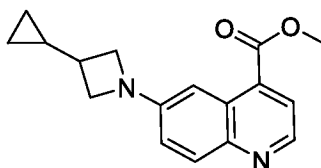
Pd₂(dba)₃ (43 мг, 0,05 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (250 мг, 0,94 ммоль), 2,2,2-трифторацетата 3-(2,2-дифторэтил)азетидина (247 мг, 1,13 ммоль), XPhos (67 мг, 0,14 ммоль) и Cs₂CO₃ (918 мг, 2,82 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,23 г, 80%) в виде оранжевой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 307.

Промежуточное соединение 276. 6-(3-(2,2-Дифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



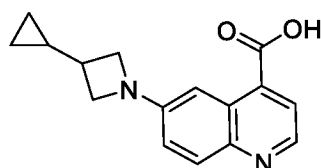
Раствор метил-6-(3-(2,2-дифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 275** (230 мг, 0,75 ммоль), и LiOH (54 мг, 2,3 ммоль) в MeOH (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь разбавляли водой. pH реакционной смеси доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (1 M). Осадок собирали посредством фильтрования, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,19 г, 87%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 293.

Промежуточное соединение 277. Метил-6-(3-циклопропилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



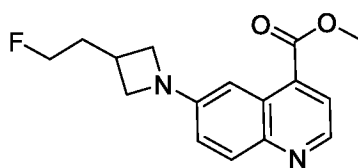
Pd₂(dba)₃ (43 мг, 0,05 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (250 мг, 0,94 ммоль), гидрохлорида 3-циклопропилазетидина (151 мг, 1,13 ммоль), XPhos (67 мг, 0,14 ммоль) и Cs₂CO₃ (918 мг, 2,82 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 75%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 283.

Промежуточное соединение 278. 6-(3-Циклопропилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



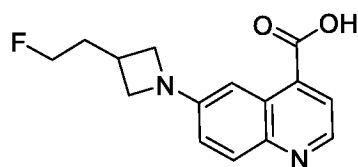
Раствор метил-6-(3-циклопропилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 277** (200 мг, 0,71 ммоль), и LiOH (51 мг, 2,1 ммоль) в MeOH (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь разбавляли водой. pH реакционной смеси доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (1 М). Осадок собирали посредством фильтрования, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,17 г, 89%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 269.

Промежуточное соединение 279. Метил-6-(3-(2-фторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Pd₂(dba)₃ (34 мг, 0,04 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,75 ммоль), 2,2,2-трифторацетата 3-(2-фторэтил)азетидина (197 мг, 0,98 ммоль), XPhos (54 мг, 0,11 ммоль) и Cs₂CO₃ (735 мг, 2,25 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,17 г, 78%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 289.

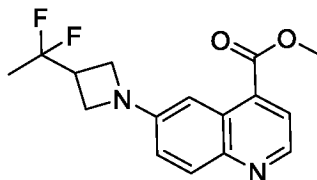
Промежуточное соединение 280. 6-(3-(2-Фторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Раствор метил-6-(3-(2-фторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 279** (170 мг, 0,59 ммоль), и LiOH (42 мг, 1,77 ммоль) в MeOH (8 мл) и воде (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь разбавляли водой. pH реакционной смеси доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (1 М). Осадок собирали посредством фильтрования, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением указанного в

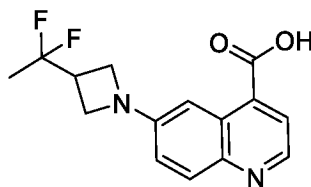
заголовке соединения (0,145 г, 90%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 275.

Промежуточное соединение 281. Метил-6-(3-(1,1-дифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



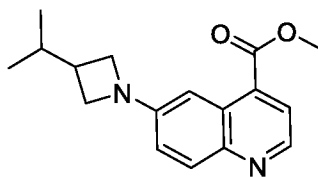
$Pd_2(dba)_3$ (34 мг, 0,04 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,75 ммоль), гидрохлорида 3-(1,1-дифторэтил)азетидина (142 мг, 0,90 ммоль), XPhos (54 мг, 0,11 ммоль) и Cs_2CO_3 (735 мг, 2,3 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,18 г, 78%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 307.

Промежуточное соединение 282. 6-(3-(1,1-Дифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



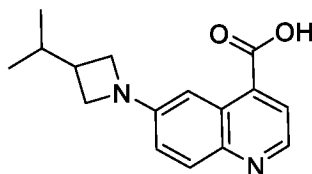
Раствор метил-6-(3-(1,1-дифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 281** (180 мг, 0,59 ммоль), и LiOH (42 мг, 1,8 ммоль) в MeOH (8 мл) и воде (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь разбавляли водой. pH реакционной смеси доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (1 M). Осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,155 г, 90%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 293.

Промежуточное соединение 283. Метил-6-(3-изопропилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



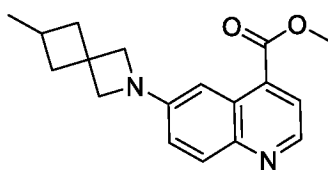
Cs_2CO_3 (765 мг, 2,35 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (250 мг, 0,94 ммоль), гидрохлорида 3-изопропилазетидина (255 мг, 1,88 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (86 мг, 0,09 ммоль) и CPhos (410 мг, 0,94 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) при 25°C и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,262 г, 98%) в виде оранжевой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.

Промежуточное соединение 284. 6-(3-Изопропилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



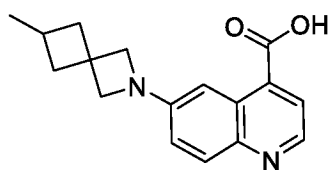
NaOH (181 мг, 4,52 ммоль) добавляли в метил-6-(3-изопропилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 283** (257 мг, 0,90 ммоль), в MeOH (9 мл) и воде (3 мл) при 25°C и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (50 мл). pH реакционной смеси доводили до 3 с помощью водн. раствора HCl (1 M) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,242 г, 99%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.

Промежуточное соединение 285. Метил-6-(6-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксилат



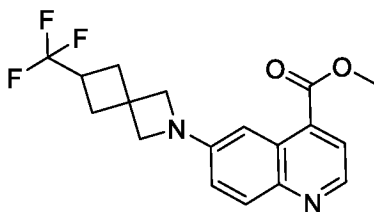
Cs_2CO_3 (612 мг, 1,88 ммоль) добавляли в метил-6-бромхиолин-4-карбоксилат (200 мг, 0,75 ммоль), гидрохлорид 6-метил-2-азаспиро[3.3]гептана (222 мг, 1,50 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (69 мг, 0,08 ммоль) и SPhos (62 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,22 г, 99%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297.

Промежуточное соединение 286. 6-(6-Метил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хиолин-4-карбоновая кислота



NaOH (145 мг, 3,63 ммоль) добавляли в раствор метил-6-(6-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хиолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 285** (215 мг, 0,73 ммоль), в MeOH (6 мл) и воде (2 мл) при 25°C и реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (50 мл) и pH доводили до 3 с помощью водн. раствора HCl (1 M). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл), объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 98%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283.

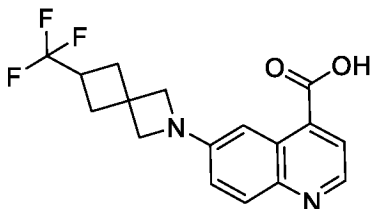
Промежуточное соединение 287. Метил-6-(6-(трифторметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хиолин-4-карбоксилат



Cs_2CO_3 (612 мг, 1,88 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхиолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,75 ммоль), гидрохлорида 6-(трифторметил)-2-азаспиро[3.3]гептана (303 мг, 1,50 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (69 мг, 0,08 ммоль) и SPhos (62 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC

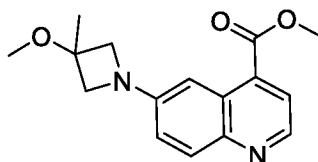
(EtOAc:петролейный эфир, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,26 г, 99%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 351.

Промежуточное соединение 288. 6-(6-(Трифторметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



NaOH (148 мг, 3,70 ммоль) добавляли в раствор метил-6-(6-(трифторметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 287** (259 мг, 0,74 ммоль), в MeOH (9 мл) и воде (3 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), и pH доводили до 3 с помощью водн. раствора HCl (1 М). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл), объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,24 г, 97%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 337.

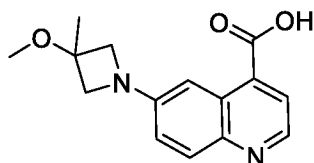
Промежуточное соединение 289. Метил-6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Cs₂CO₃ (918 мг, 2,82 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), гидрохлорида 3-метокси-3-метилазетидина (310 мг, 2,25 ммоль), Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль) и RuPhos (105 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,321 г, 99%) в виде коричневой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 287.

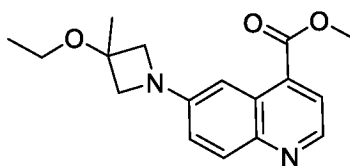
Промежуточное соединение 290. 6-(3-Метокси-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота

265



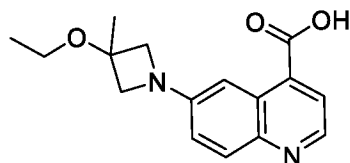
NaOH (223 мг, 5,59 ммоль) добавляли в раствор метил-6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 289** (320 мг, 1,12 ммоль), в MeOH (6 мл) и воде (2 мл) при 25°C и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, реакцию смесь разбавляли водой (50 мл) и pH доводили до 3 с помощью водн. раствора HCl (1 М). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл), объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,296 г, 97%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 273.

Промежуточное соединение 291. Метил-6-(3-этокси-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Cs₂CO₃ (918 мг, 2,82 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), гидрохлорида 3-этокси-3-метилазетидина (342 мг, 2,25 ммоль), Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль) и RuPhos (105 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,33 г, 97%) в виде красной смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 301.

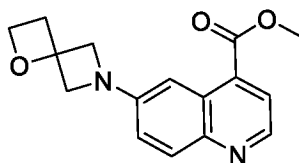
Промежуточное соединение 292. 6-(3-Этокси-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



NaOH (216 мг, 5,41 ммоль) добавляли в раствор метил-6-(3-этокси-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 291** (325 мг, 1,08 ммоль), в MeOH (9 мл) и воде (3 мл) при 25°C и реакцию смесь перемешивали при 25°C в

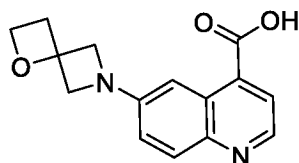
течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и pH доводили до 3 с помощью водн. раствора HCl (1 M). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл) и объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,305 г, 98%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 287.

Промежуточное соединение 293. Метил-6-(1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксилат



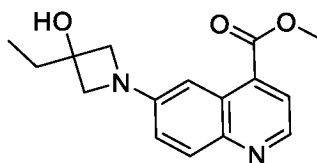
Cs₂CO₃ (430 мг, 1,32 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (270 мг, 1,01 ммоль), оксалата 1-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (250 мг, 1,32 ммоль) и RuPhos Pd G3 (85 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 35°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite[®] и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (MeOH: DCM, 1:10) с получением указанного в заголовке соединения (0,283 г, 98%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 285.

Промежуточное соединение 294. 6-(1-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



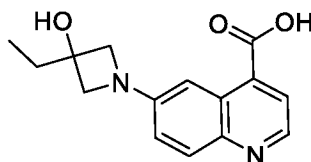
Раствор NaOH (177 мг, 4,43 ммоль) в воде (2 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 293** (252 мг, 0,89 ммоль), в MeOH (6 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 37°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и pH доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (2 M). Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (8×75 мл), объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,214 г, 89%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 271.

Промежуточное соединение 295. Метил-6-(3-этил-3-гидроксиазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



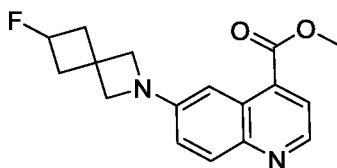
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (103 мг, 0,11 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), 3-этилазетидин-3-ола (137 мг, 1,35 ммоль), Cs_2CO_3 (735 мг, 2,25 ммоль) и DavePhos (89 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 20°C и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли с помощью EtOAc (75 мл). Смесь промывали последовательно водой (20 мл) и насыщ. соевым раствором (20 мл) и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 1:5) с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 62%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287,0.

Промежуточное соединение 296. 6-(3-Этил-3-гидроксиазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



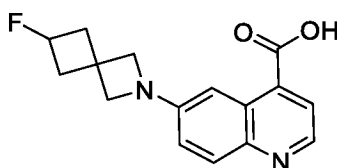
Раствор NaOH (140 мг, 3,49 ммоль) в воде (3 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(3-этил-3-гидроксиазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 295** (200 мг, 0,70 ммоль), в MeOH (9 мл) при 25°C и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. pH реакционной смеси довели до 4 с помощью водн. раствора HCl (2 M) и реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (75 мл) и органический слой промывали последовательно водой (25 мл) и насыщ. соевым раствором (25 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г, 79%) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 273,0.

Промежуточное соединение 297. Метил-6-(6-фтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксилат



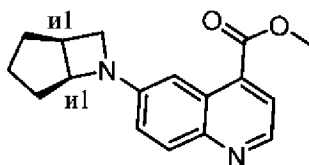
Cs₂CO₃ (612 мг, 1,88 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,75 ммоль), трифторацетата 6-фтор-2-азаспиро[3.3]гептана (344 мг, 1,50 ммоль), Pd₂(dba)₃ (69 мг, 0,08 ммоль) и DavePhos (59 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,22 г, 97%) в виде оранжевой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 301.

Промежуточное соединение 298. 6-(6-Фтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



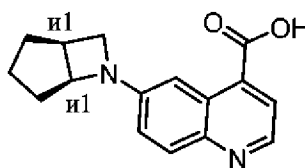
NaOH (146 мг, 3,65 ммоль) добавляли в раствор метил-6-(6-фтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 297** (219 мг, 0,73 ммоль), в MeOH (6 мл) и воде (2 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли водой (50 мл), и pH довели до 3 с помощью водн. раствора HCl (1 М). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл), объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,205 г, 98%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 287.

Промежуточное соединение 299. *rac*-Метил-6-((1*R*,5*R*)-6-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксилат



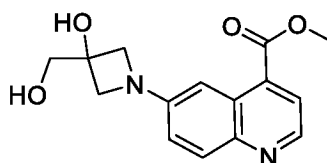
Раствор метил-6-бромхиолин-4-карбоксилата (400 мг, 1,50 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли в смесь 6-азабицикло[3.2.0]гептана (146 мг, 1,50 ммоль), Pd₂(dba)₃ (14 мг, 0,02 ммоль), XPhos (14 мг, 0,03 ммоль) и Cs₂CO₃ (980 мг, 3,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через силикагель и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,17 г, 40%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 382,2.

Промежуточное соединение 300. *rac*-6-((1*R*,5*R*)-6-Азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)хиолин-4-карбоновая кислота



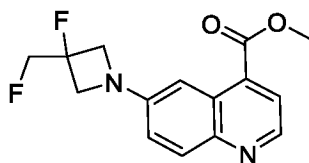
LiOH (25 мг, 1,1 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(6-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)хиолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 299** (150 мг, 0,53 ммоль), в THF (3 мл) и воде (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. pH реакционной смеси доводили до 5 с помощью водн. раствора HCl (2 M) и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,13 г, 91%) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 269,2.

Промежуточное соединение 301. Метил-6-(3-гидрокси-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)хиолин-4-карбоксилат



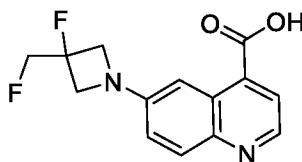
Cs₂CO₃ (814 мг, 2,50 ммоль) добавляли в метил-6-бромхиолин-4-карбоксилат (266 мг, 1,00 ммоль), оксалат 3-(гидроксиметил)азетидин-3-ола (193 мг, 1,30 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль) и XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 12°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,134 г, 46%) в виде коричневого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 289.

Промежуточное соединение 302. Метил-6-(3-фтор-3-(фторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Раствор DAST (972 мкл, 7,35 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору метил-6-(3-гидрокси-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 301** (212 мг, 0,74 ммоль), в безводном DCM (25 мл), охлажденному до -60°C , в течение периода времени, составляющего 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 8 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор NaHCO_3 (25 мл, водн.) и экстрагировали с помощью DCM (5×75 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 56%) в виде коричневого масла; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.

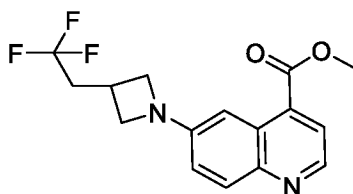
Промежуточное соединение 303. 6-(3-Фтор-3-(фторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Раствор NaOH (45 мг, 1,13 ммоль) в воде (1 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(3-фтор-3-(фторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 302** (110 мг, 0,38 ммоль), в MeOH (3 мл), охлажденному до 0°C , и реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью водн. раствора HCl (2 М) и экстрагировали с помощью EtOAc (5×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,10 г, 95%) в виде бежевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.

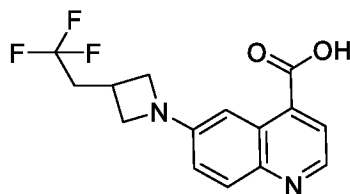
Промежуточное соединение 304. Метил-6-(3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат

271



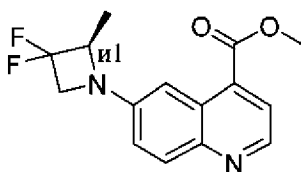
Cs_2CO_3 (563 мг, 1,73 ммоль) добавляли в метил-6-бромхинолин-4-карбоксилат (200 мг, 0,75 ммоль), гидрохлорид 3-(2,2,2-трифторэтил)азетидина (172 мг, 0,98 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (69 мг, 0,08 ммоль) и XPhos (72 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при 28°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,415 г) в виде неочищенного продукта; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.

Промежуточное соединение 305. 6-(3-(2,2,2-Трифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Раствор NaOH (134 мг, 3,36 ммоль) в воде (2 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 304** (363 мг, 1,12 ммоль), в MeOH (6 мл), охлажденному до 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 6 с помощью водн. раствора HCl (2 M, водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (10×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,333 г, 96%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311.

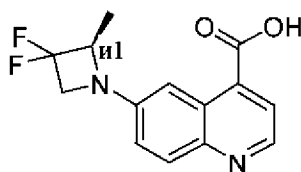
Промежуточное соединение 306. *rac*-Метил-(*R*)-6-(3,3-дифтор-2-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Cs_2CO_3 (735 мг, 2,25 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,75 ммоль), гидрохлорида 3,3-дифтор-2-метилазетидина (216 мг, 1,50 ммоль) и

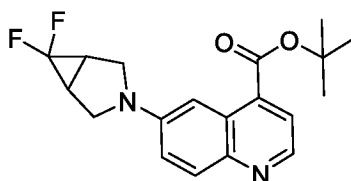
RuPhos Pd G3 (63 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, и фильтровали через силикагель, и осадок на фильтре промывали с помощью DCM. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,215 г, 98%) в виде коричневой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 293.

Промежуточное соединение 307. *rac*-(R)-6-(3,3-Дифтор-2-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



NaOH (146 мг, 3,66 ммоль) добавляли в раствор метил-6-(3,3-дифтор-2-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 306** (214 мг, 0,73 ммоль), в MeOH (1,5 мл) и воде (0,5 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и pH доводили до 3 с помощью водн. раствора HCl (1 M). Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и промывали с помощью EtOAc (5×50 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,198 г, 97%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 279.

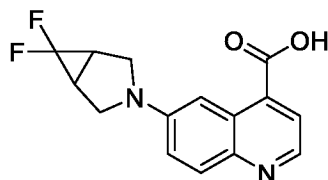
Промежуточное соединение 308. *трет*-Бутил-6-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)хинолин-4-карбоксилат



Cs₂CO₃ (132 мг, 0,41 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (50 мг, 0,16 ммоль), гидрохлорида 6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексана (28 мг, 0,18 ммоль), Pd₂(dba)₃ (15 мг, 0,02 ммоль) и XPhos (15 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite[®] и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 2:1), затем обращенно-фазовой флэш-хроматографией на

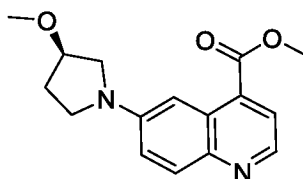
колонке C18 (градиент: 0–75% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (0,137 г) в виде неочищенного желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 347.

Промежуточное соединение 309. 6-(6,6-Дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



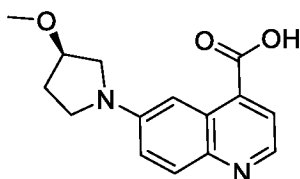
TFA (5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 308** (123 мг, 0,36 ммоль), в DCM (5 мл) при 15°C и реакцию смесь перемешивали при 15°C в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,198 г, 97%) в виде неочищенного, темно-красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 291.

Промежуточное соединение 310. Метил-(R)-6-(3-метоксипирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



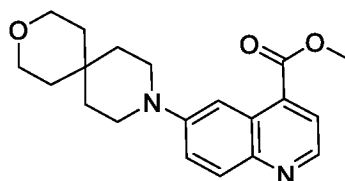
Cs₂CO₃ (735 мг, 2,25 ммоль), Pd₂(dba)₃ (10 мг, 0,01 ммоль) и XPhos (11 мг, 0,02 ммоль) добавляли в раствор метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль) и (*R*)-3-метоксипирролидина (228 мг, 2,25 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,30 г, 93%) в виде красного масла, которое затвердевало при отстаивании; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 287,1.

Промежуточное соединение 311. (R)-6-(3-Метоксипирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



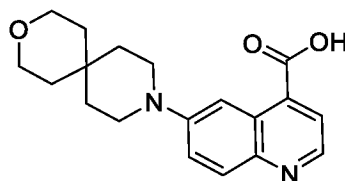
LiOH (90 мг, 3,8 ммоль) добавляли в раствор метил-(*R*)-6-(3-метоксипирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 310** (270 мг, 0,94 ммоль), в THF (0,5 мл) и воде (0,5 мл) и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. pH реакционной смеси доводили до 5 с помощью водн. раствора HCl (2 M) и реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 78%) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 273.

Промежуточное соединение 312. Метил-6-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)хинолин-4-карбоксилат



Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,06 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), 3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекана (263 мг, 1,69 ммоль), Cs₂CO₃ (735 мг, 2,25 ммоль) и XantPhos (98 мг, 0,17 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и реакцию смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,24 г, 62%) в виде желтой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 341.

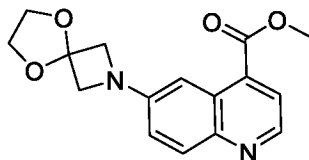
Промежуточное соединение 313. 6-(3-Окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Раствор метил-6-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 312** (230 мг, 0,68 ммоль), и LiOH (81 мг, 3,4 ммоль) в MeOH (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и реакцию смесь разбавляли водой, и pH доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (1 M). Осадок собирали посредством фильтрования, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке

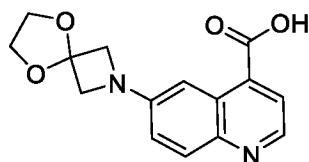
соединения (0,20 г, 91%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 327.

Промежуточное соединение 314. Метил-6-(5,8-диокса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоксилат



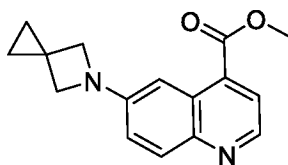
Раствор метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (400 мг, 1,50 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли в смесь 5,8-диокса-2-азаспиро[3.4]октана (260 мг, 2,25 ммоль), Pd₂(dba)₃ (14 мг, 0,02 ммоль), XPhos (14 мг, 0,03 ммоль) и Cs₂CO₃ (980 мг, 3,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через силикагель и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г, 78%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 301,1.

Промежуточное соединение 315. 6-(5,8-Диокса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



LiOH (115 мг, 4,79 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(5,8-диокса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 314** (360 мг, 1,20 ммоль), в THF (5 мл) и воде (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. pH реакционной смеси доводили до 5 с помощью водн. раствора HCl (2 M) и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,30 г, 87%) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 287,1.

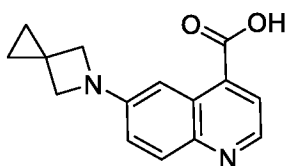
Промежуточное соединение 316. Метил-6-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)хинолин-4-карбоксилат



Cs₂CO₃ (612 мг, 1,88 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,75 ммоль), гидрохлорида 5-азаспиро[2.3]гексана (135 мг, 1,13 ммоль), Pd₂(dba)₃

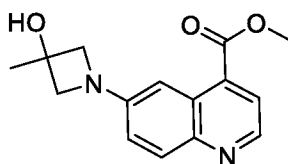
(69 мг, 0,08 ммоль) и XPhos (72 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) при 15°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,189 г, 94%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 269.

Промежуточное соединение 317. 6-(5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



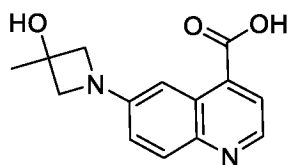
NaOH (140 мг, 3,50 ммоль) добавляли в раствор метил-6-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 316** (188 мг, 0,70 ммоль), в MeOH (1,5 мл) и воде (0,5 мл) при 15°C и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и pH доводили до 3 с помощью водн. раствора HCl (1 M). Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали водой (10×50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,327 г) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 255.

Промежуточное соединение 318. Метил-6-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



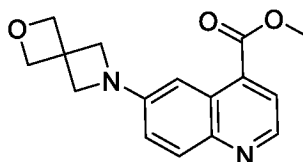
Cs₂CO₃ (1,30 г, 4,01 ммоль) добавляли в смесь гидрохлорида метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 422** (303 мг, 1,00 ммоль), гидрохлорида 3-метилазетидин-3-ола (155 мг, 1,25 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль) и XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,193 г, 71%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 273.

Промежуточное соединение 319. 6-(3-Гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



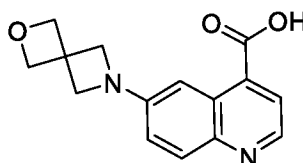
Раствор NaOH (110 мг, 2,75 ммоль) в воде (4 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору метил-6-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 318** (150 мг, 0,55 ммоль), в MeOH (12 мл), охлажденному до 0°C, и реакцию смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. pH реакционной смеси доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (2 M) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (5×75 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,095 г, 67%) в виде желтого масла, которое затвердевало при отстаивании; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 259.

Промежуточное соединение 320. Метил-6-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксилат



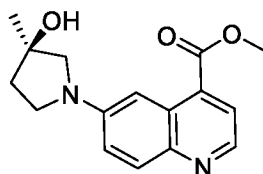
Cs₂CO₃ (1,53 г, 4,70 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (500 мг, 1,88 ммоль), оксалата 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (462 мг, 2,44 ммоль) и RuPhos Pd G3 (157 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 28°C и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite[®] и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,254 г, 48%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 285.

Промежуточное соединение 321. 6-(2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



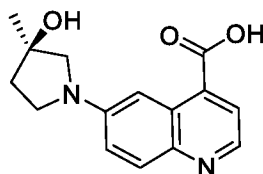
Раствор NaOH (196 мг, 4,90 ммоль) в воде (3 мл) медленно добавляли к перемешиваемой суспензии метил-6-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 320** (232 мг, 0,82 ммоль), в MeOH (12 мл), охлажденной до 0°C, и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), pH доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (2 М) и реакцию смесь экстрагировали с помощью EtOAc (6×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,19 г, 86%) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 271.

Промежуточное соединение 322. Метил-(R)-6-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,06 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), (R)-3-метилпирролидин-3-ола (228 мг, 2,25 ммоль), XPhos (81 мг, 0,17 ммоль) и Cs₂CO₃ (735 мг, 2,25 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:3) с получением указанного в заголовке соединения (0,28 г, 87%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 287.

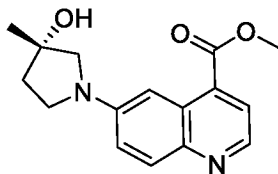
Промежуточное соединение 323. (R)-6-(3-Гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Раствор метил-(R)-6-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 322** (280 мг, 0,98 ммоль), и LiOH (94 мг, 3,91 ммоль) в MeOH (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и pH доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (1 М). Осадок собирали посредством фильтрования, промывали водой

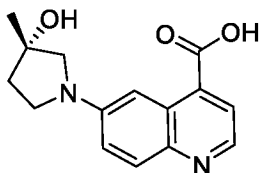
и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,22 г, 83%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 273.

Промежуточное соединение 324. Метил-(S)-6-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



$Pd_2(dba)_3$ (52 мг, 0,06 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), гидрохлорида (S)-3-метилпирролидин-3-ола (233 мг, 1,69 ммоль), XPhos (81 мг, 0,17 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,10 г, 3,38 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 1:3) с получением указанного в заголовке соединения (0,26 г, 81%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 287.

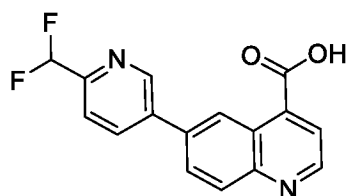
Промежуточное соединение 325. (S)-6-(3-Гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Раствор метил-(S)-6-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 324** (250 мг, 0,87 ммоль), и LiOH (63 мг, 2,6 ммоль) в MeOH (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли водой и pH доводили до 6 с помощью водн. раствора HCl (1 M). Осадок собирали посредством фильтрования, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,21 г, 88%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 273.

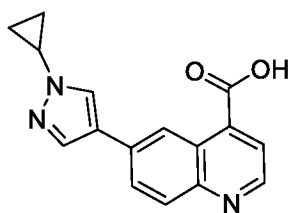
Промежуточное соединение 326. 6-(6-(Дифторметил)пиридин-3-ил)хинолин-4-карбоновая кислота

280



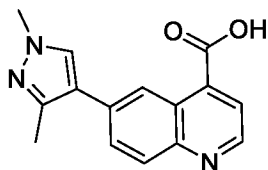
Смесь (6-(дифторметил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (103 мг, 0,60 ммоль), 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (150 мг, 0,60 ммоль), Cs₂CO₃ (388 мг, 1,19 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (58 мг, 0,09 ммоль) в 1,4-диоксане (4,8 мл) и воде (1,2 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и рН доводили до 2 с помощью водн. раствора HCl (1 M). Осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (143 мг, 80%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 301,1.

Промежуточное соединение 327. 6-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Смесь 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (150 мг, 0,60 ммоль), (1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (136 мг, 0,89 ммоль), Cs₂CO₃ (388 мг, 1,19 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (58 мг, 0,09 ммоль) в 1,4-диоксане (4,8 мл) и воде (1,2 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и рН доводили до 2 с помощью водн. раствора HCl (1 M). Осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,124 г, 75%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 280,1.

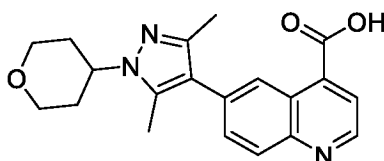
Промежуточное соединение 328. 6-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Смесь 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,448 г, 2,02 ммоль), 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (0,508 г, 2,02 ммоль), Cs₂CO₃ (1,31 г, 4,03 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (0,131 г, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде

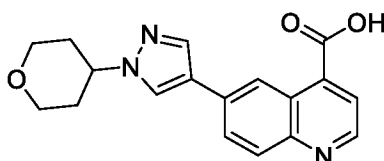
(2,5 мл) перемешивали в течение ночи. Добавляли Pd(dtbpf)Cl₂ (25 мг, 0,04 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. Добавляли Pd(dtbpf)Cl₂ (25 мг, 0,04 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 дней. Реакционную смесь разбавляли несколькими мл DMSO, и выпаривали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 0–30%), с получением указанного в заголовке соединения (0,314 г, 58%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 268.

Промежуточное соединение 329. 6-(3,5-Диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



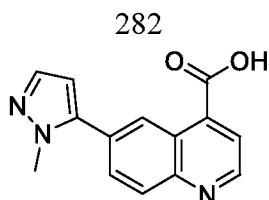
Смесь 3,5-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (68 мг, 0,22 ммоль), 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (56 мг, 0,22 ммоль), Cs₂CO₃ (145 мг, 0,44 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (14 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,25 мл) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли несколькими мл DMSO, и выпаривали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 5–45%), с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 51%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 352.

Промежуточное соединение 330. 6-(1-(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



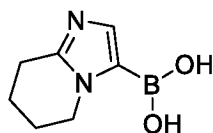
Смесь (1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (40 мг, 0,21 ммоль), 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (52 мг, 0,21 ммоль), Cs₂CO₃ (134 мг, 0,41 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (13 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,25 мл) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли несколькими мл DMSO, и выпаривали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 5–45%), с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 39%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 324.

Промежуточное соединение 331. 6-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



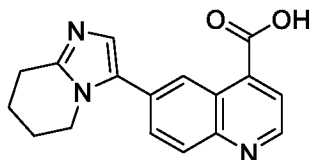
Смесь 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (41 мг, 0,20 ммоль), 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (50 мг, 0,20 ммоль), Cs₂CO₃ (194 мг, 0,60 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (22 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,25 мл) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли несколькими мл DMSO, и выпаривали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 0–30%), с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 58%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 254.

Промежуточное соединение 332. (5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бороновая кислота



Раствор *n*-BuLi (280 мл, 0,69 моль, 2,5 М в гексане) добавляли с помощью канюли в раствор 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридина в THF при -60°C и в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин., и затем охлаждали до -60°C, и добавляли по каплям в раствор B(C₃H₇O)₃ (150 г, 0,7 моль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч. и затем гасили с помощью добавления водн. HCl (1 М). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и pH доводили до 2 с помощью водн. раствора HCl (1 М). Реакционную смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc, и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (54 г, 57%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 167,1.

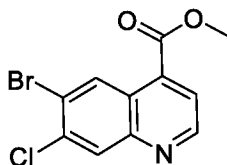
Промежуточное соединение 333. 6-(5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Смесь (5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бороновой кислоты, **промежуточного соединения 332** (37 мг, 0,22 ммоль), 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (56 мг, 0,22 ммоль), Cs₂CO₃ (145 мг, 0,44 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (14 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,25 мл) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли несколькими мл DMSO, и выпаривали при пониженном

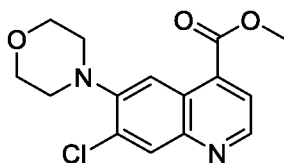
давлении, и неочищенное соединение очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 0–45%), с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 38%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 294.

Промежуточное соединение 334. Метил-6-бром-7-хлорхинолин-4-карбоксилат



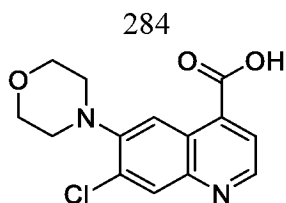
SOCl_2 (410 мкл, 5,62 ммоль) медленно добавляли в раствор 6-бром-7-хлорхинолин-4-карбоновой кислоты (322 мг, 1,12 ммоль) в MeOH (10 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (75 мл) и последовательно промывали водой (20 мл) и насыщ. соевым раствором (20 мл, водн.). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 40:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,188 г, 56%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 301,9.

Промежуточное соединение 335. Метил-7-хлор-6-морфолинохинолин-4-карбоксилат



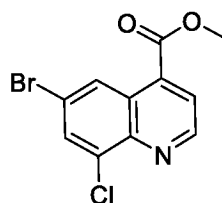
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 мг, 0,05 ммоль) добавляли в суспензию метил-6-бром-7-хлорхинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 334** (150 мг, 0,50 ммоль), морфолина (217 мг, 2,50 ммоль), Cs_2CO_3 (22 мг, 0,07 ммоль) и XantPhos (58 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (75 мл) и последовательно промывали водой (15 мл) и насыщ. соевым раствором (15 мл, водн.). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 40:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,074 г, 48%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 307,0.

Промежуточное соединение 336. 7-Хлор-6-морфолинохинолин-4-карбоновая кислота



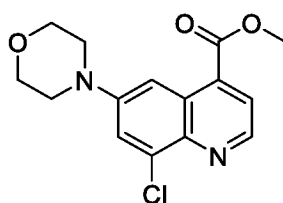
NaOH (46 мг, 1,1 ммоль) добавляли в раствор метил-7-хлор-6-морфолинохинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 335** (70 мг, 0,23 ммоль), в MeOH (9 мл) и воде (1 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. pH реакционной смеси доводили до 3 с применением водн. раствора HCl (2 M, 15 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,060 г, 90%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 292,9.

Промежуточное соединение 337. Метил-6-бром-8-хлорхинолин-4-карбоксилат



SOCl₂ (159 мкл, 2,18 ммоль) медленно добавляли в раствор 6-бром-8-хлорхинолин-4-карбоновой кислоты (125 мг, 0,44 ммоль) в MeOH (10 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и последовательно промывали водой (15 мл) и насыщ. соевым раствором (15 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 1:5) с получением указанного в заголовке соединения (0,10 г, 76%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 301,9.

Промежуточное соединение 338. Метил-8-хлор-6-морфолинохинолин-4-карбоксилат

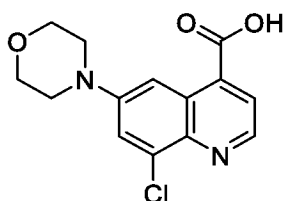


Pd₂(dba)₃ (30 мг, 0,03 ммоль) добавляли в суспензию метил-6-бром-8-хлорхинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 337** (100 мг, 0,33 ммоль), морфолина (145 мг,

1,66 ммоль), XantPhos (38 мг, 0,07 ммоль) и Cs_2CO_3 (217 мг, 0,67 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч.

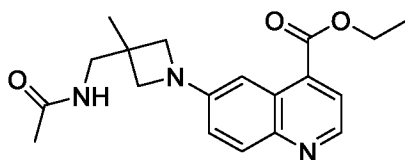
Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и последовательно промывали насыщ. солевым раствором (15 мл) и водой (15 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 1:5) с получением указанного в заголовке соединения (0,082 г, 80%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307.

Промежуточное соединение 339. 8-Хлор-6-морфолинохинолин-4-карбоновая кислота



Раствор NaOH (52 мг, 1,3 ммоль) в воде (3 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-8-хлор-6-морфолинохинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 338** (80 мг, 0,26 ммоль), в MeOH (9 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. pH реакционной смеси доводили до 4 с помощью водн. раствора HCl (2 M). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и последовательно промывали насыщ. солевым раствором (20 мл) и водой (15 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,070 г, 92%) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,0.

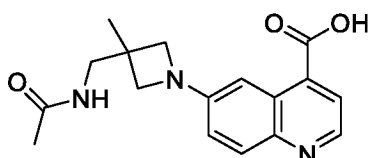
Промежуточное соединение 340. Этил-6-(3-(ацетамидометил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Во флакон объемом 5 мл отбирали навеску этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (100 мг, 0,36 ммоль), гидрохлорида *N*-((3-метилазетидин-3-ил)метил)ацетамида (128 мг, 0,71 ммоль), Cs_2CO_3 (465 мг, 1,43 ммоль), XPhos (34 мг, 0,07 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33 мг, 0,04 ммоль). Добавляли диоксан (2 мл) и реакционную смесь продували с помощью N_2 (газ) в течение 10 мин. Флакон герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до к. т. добавляли воду (10 мл)

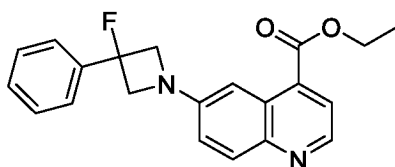
и DCM (10 мл), и реакционную смесь перемешивали, и фильтровали через фазовый сепаратор, и выпаривали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 20–100% EtOAc (содержащий 5% 2 М NH₃ в MeOH) в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, 39%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 342,3.

Промежуточное соединение 341. 6-(3-(Ацетамидометил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



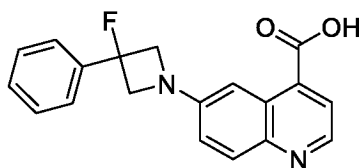
Водн. раствор NaOH (1 М, 264 мкл, 0,26 ммоль, 1 М) добавляли в раствор этил-6-(3-(ацетамидометил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 340** (45 мг, 0,13 ммоль), в MeOH (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 мин., затем охлаждали до к. т. Добавляли водн. раствор HCl (3,8 М, 87 мкл, 0,33 ммоль, 3,8 М), и реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, и совместно выпаривали при пониженном давлении с помощью EtOH (2×) и MeCN (1×) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 314,2.

Промежуточное соединение 342. Этил-6-(3-фтор-3-фенилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



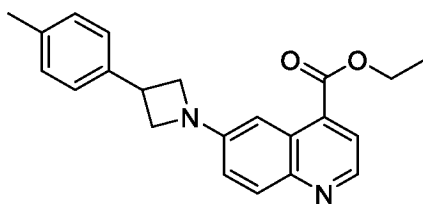
Во флакон объемом 5 мл отбирали навеску этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (120 мг, 0,43 ммоль), гидрохлорида 3-фтор-3-фенилазетидина (161 мг, 0,86 ммоль), Cs₂CO₃ (558 мг, 1,71 ммоль), XPhos (41 мг, 0,09 ммоль) и Pd₂(dba)³ (39 мг, 0,04 ммоль). Добавляли диоксан (2 мл) и реакционную смесь продували с помощью N₂ (газ) в течение 10 мин. Флакон герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до к. т. добавляли воду (10 мл) и DCM (10 мл) и реакционную смесь перемешивали, фильтровали через фазоразделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 5–50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 17%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 351,3.

Промежуточное соединение 343. 6-(3-Фтор-3-фенилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



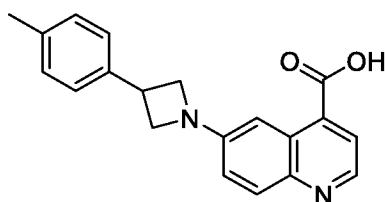
Водн. раствор NaOH (1 М, 143 мкл, 0,14 ммоль) добавляли в раствор этил-6-(3-фтор-3-фенилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 342** (25 мг, 0,07 ммоль), в MeOH (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 мин., и затем охлаждали до к. т. Добавляли водн. раствор HCl (3,8 М, 47 мкл, 0,18 ммоль), и реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, и совместно выпаривали при пониженном давлении с помощью EtOH (2×) и MeCN (1×) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ : 323,2.

Промежуточное соединение 344. Этил-6-(3-(*n*-толил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



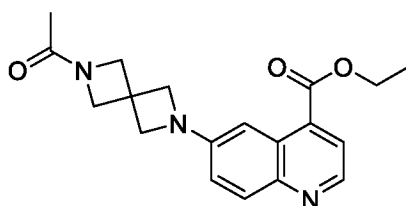
Во флакон объемом 5 мл отбирали навеску этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (150 мг, 0,54 ммоль), гидрохлорида 3-(*n*-толил)азетидина, (148 мг, 0,80 ммоль), Cs₂CO₃ (698 мг, 2,14 ммоль), XPhos (51 мг, 0,11 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (49 мг, 0,05 ммоль). Добавляли диоксан (2 мл) и реакционную смесь продували с помощью N₂ (газ) в течение 10 мин. Флакон герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до к. т. добавляли воду (10 мл) и DCM (15 мл) и реакционную смесь перемешивали, фильтровали через фазоразделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 5–50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 12%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 347,3.

Промежуточное соединение 345. 6-(3-(*n*-толил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



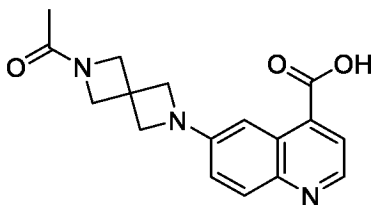
Добавляли водн. раствор NaOH (1 М, 115 мкл, 0,12 ммоль) в раствор этил-6-(3-(*n*-толил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 344** (20 мг, 0,06 ммоль), в MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 мин., затем охлаждали до к. т. Добавляли водн. раствор HCl (1 М, 144 мкл, 0,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали, выпаривали при пониженном давлении и совместно выпаривали при пониженном давлении с помощью EtOH (2×) и MeCN (1×) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 319,2.

Промежуточное соединение 346. Этил-6-(6-ацетил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксилат



Во флакон объемом 5 мл отбирали навеску этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (120 мг, 0,43 ммоль), оксалата 1-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)этан-1-она, (148 мг, 0,64 ммоль), Cs₂CO₃ (558 мг, 1,71 ммоль), XPhos (41 мг, 0,09 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (39 мг, 0,04 ммоль). Добавляли диоксан (2,5 мл) и реакционную смесь продували с помощью N₂ (газ) в течение 10 мин. Флакон герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до к. т. добавляли воду (10 мл) и DCM (15 мл) и реакционную смесь перемешивали, фильтровали через фазоразделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 25–100% EtOAc (содержащий 5% 2 М NH₃ в MeOH) в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 83%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 340,29.

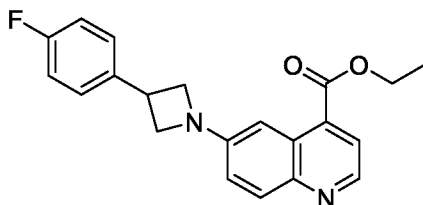
Промежуточное соединение 347. 6-(6-Ацетил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Водн. раствор NaOH (1 М, 707 мкл, 0,71 ммоль) добавляли в раствор этил-6-(6-ацетил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 346** (120 мг, 0,35 ммоль), в MeOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 мин. и затем охлаждали до к. т. Добавляли водн. раствор HCl (1 М, 884 мкл, 0,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали, выпаривали при пониженном давлении

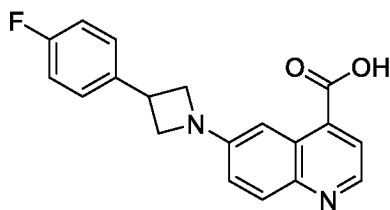
и совместно выпаривали при пониженном давлении с помощью EtOH (2×) и MeCN (1×) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 312,2.

Промежуточное соединение 348. Этил-6-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



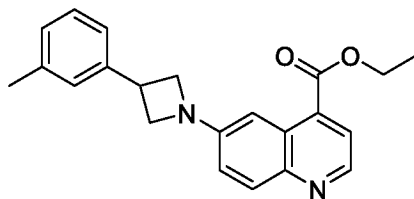
Во флакон объемом 5 мл отбирали навеску этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (120 мг, 0,43 ммоль), гидрохлорида 3-(4-фторфенил)-азетидина (121 мг, 0,64 ммоль), Cs₂CO₃ (558 мг, 1,71 ммоль), XPhos (41 мг, 0,09 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (39 мг, 0,04 ммоль). Добавляли толуол (2,5 мл) и реакционную смесь продували с помощью N₂ (газ) в течение 10 мин. Флакон герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения до к. т. добавляли воду (10 мл) и DCM (15 мл) и реакционную смесь перемешивали, фильтровали через фазоразделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 5–50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 87%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 351,2.

Промежуточное соединение 349. 6-(3-(4-Фторфенил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



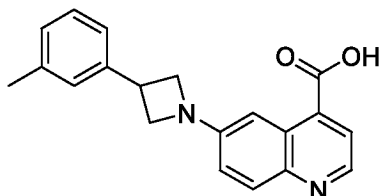
Водн. раствор NaOH (1 М, 685 мкл, 0,68 ммоль) добавляли в раствор этил-6-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 348** (120 мг, 0,34 ммоль), в MeOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 мин., затем охлаждали до к. т. Добавляли водн. раствор HCl (1 М, 856 мкл, 0,86 ммоль) и реакционную смесь перемешивали, выпаривали при пониженном давлении и совместно выпаривали при пониженном давлении с помощью EtOH (2×) и MeCN (1×) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 323,19.

Промежуточное соединение 350. Этил-6-(3-(*m*-толил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



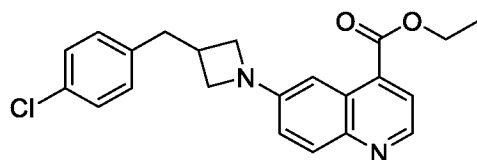
Во флакон объемом 5 мл отбирали навеску этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (120 мг, 0,43 ммоль), гидрохлорида 3-(*m*-толил)азетидина (118 мг, 0,64 ммоль), Cs₂CO₃ (558 мг, 1,71 ммоль), XPhos (41 мг, 0,09 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (39 мг, 0,04 ммоль). Добавляли толуол (2,5 мл) и реакционную смесь продували с помощью N₂ (газ) в течение 10 мин. Флакон герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до к. т. добавляли воду (10 мл) и DCM (15 мл) и реакционную смесь перемешивали, фильтровали через фазоразделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 5–50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (128 мг, 86%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 347,36.

Промежуточное соединение 351. 6-(3-(*m*-Толлил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



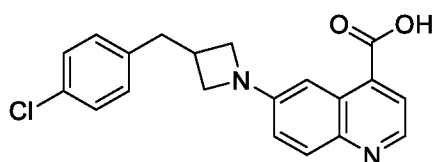
Водн. раствор NaOH (1 М, 687 мкл, 0,69 ммоль) добавляли в раствор этил-6-(3-(*m*-толил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 350** (119 мг, 0,34 ммоль), в MeOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 мин., затем охлаждали до к. т. Добавляли водн. раствор HCl (1 М, 859 мкл, 0,86 ммоль) и реакционную смесь перемешивали, выпаривали при пониженном давлении и совместно выпаривали при пониженном давлении с помощью EtOH (2×), MeCN (1×) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 319,2.

Промежуточное соединение 352. Этил-6-(3-(4-хлорбензил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



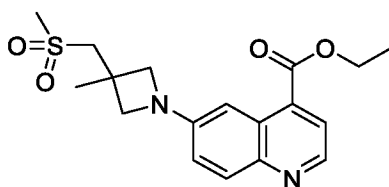
Во флакон объемом 5 мл отбирали навеску этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (100 мг, 0,36 ммоль), гидрохлорида 3-(4-хлорбензил)азетидина (117 мг, 0,54 ммоль), Cs₂CO₃ (465 мг, 1,43 ммоль), XPhos (34 мг, 0,07 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (33 мг, 0,04 ммоль). Добавляли толуол (2 мл) и реакционную смесь продували с помощью N₂ (газ) в течение 10 мин. Флакон герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. добавляли воду (10 мл) и DCM (15 мл) и реакционную смесь перемешивали, фильтровали через фазоразделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 5–50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 81%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 381,22.

Промежуточное соединение 353. 6-(3-(4-Хлорбензил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Водн. раствор NaOH (1 М, 525 мкл, 0,53 ммоль) добавляли в раствор этил-6-(3-(4-хлорбензил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 352** (100 мг, 0,26 ммоль), в MeOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 мин., затем охлаждали до к. т. Добавляли водн. раствор HCl (1 М, 656 мкл, 0,66 ммоль) и реакционную смесь перемешивали, выпаривали при пониженном давлении и совместно выпаривали при пониженном давлении с помощью EtOH (2×) и MeCN (1×) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 353,2.

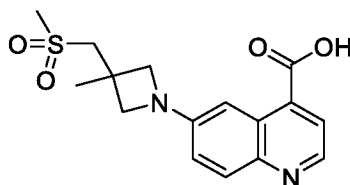
Промежуточное соединение 354. Этил-6-(3-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Во флакон объемом 5 мл отбирали навеску этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (100 мг, 0,36 ммоль), гидрохлорида 3-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидина (143 мг, 0,71 ммоль), Cs₂CO₃ (465 мг, 1,43 ммоль), XPhos (34 мг, 0,07 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (33 мг, 0,04 ммоль). Добавляли диоксан (2 мл) и реакционную смесь продували с помощью N₂ (газ) в течение 10 мин. Флакон герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до к. т. добавляли воду (10 мл)

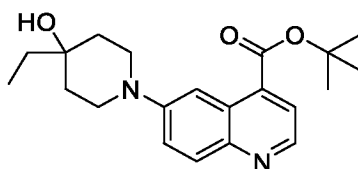
и DCM (10 мл) и реакционную смесь перемешивали, фильтровали через фазоразделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 10–100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (77 мг, 60%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 363,21.

Промежуточное соединение 355. 6-(3-Метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



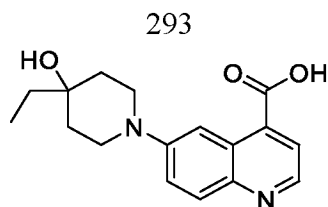
Водн. раствор NaOH (1 М, 386 мкл, 0,39 ммоль) добавляли в раствор этил-6-(3-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 354** (70 мг, 0,19 ммоль), в MeOH (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 мин., затем охлаждали до к. т. Добавляли водн. раствор HCl (3,8 М, 127 мкл, 0,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали, выпаривали при пониженном давлении и совместно выпаривали при пониженном давлении с помощью EtOH (2×) и MeCN (1×) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 335,1.

Промежуточное соединение 356. трет-Бутил-6-(4-этил-4-гидроксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



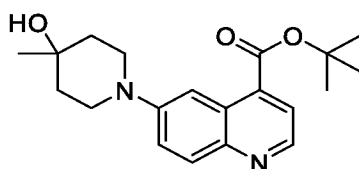
Cs₂CO₃ (206 мг, 0,63 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (150 мг, 0,49 ммоль), гидрохлорида 4-этилпиперидин-4-ола (105 мг, 0,63 ммоль), XPhos (46 мг, 0,10 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (45 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Добавляли гидрохлорид 4-этилпиперидин-4-ола (105 мг, 0,63 ммоль), Cs₂CO₃ (206 мг, 0,63 ммоль), XPhos (46 мг, 0,10 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (45 мг, 0,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C дополнительно в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc: петролейный эфир; 3:2) с получением указанного в заголовке соединения (0,147 г, 85%) в виде коричневой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 357.

Промежуточное соединение 357. 6-(4-Этил-4-гидроксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



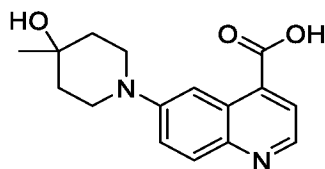
HCl в 1,4-диоксане (4 М, 5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(4-этил-4-гидроксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 356** (130 мг, 0,36 ммоль), в 1,4-диоксане (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,105 г, 96%) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 301.

Промежуточное соединение 358. *трет*-Бутил-6-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



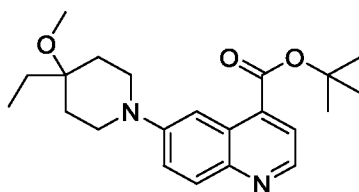
Cs₂CO₃ (793 мг, 2,43 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (250 мг, 0,81 ммоль), 4-метилпиперидин-4-ола (140 мг, 1,22 ммоль), XPhos (58 мг, 0,12 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (74 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью H₂O. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc: петролейный эфир; 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 72%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 343.

Промежуточное соединение 359. 6-(4-Гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



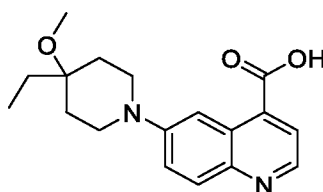
Раствор DCM (6 мл) и TFA (3 мл) добавляли в *трет*-бутил-6-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 358** (100 мг, 0,29 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,084 г, 100%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 287.

Промежуточное соединение 360. *трет*-Бутил-6-(4-этил-4-метоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



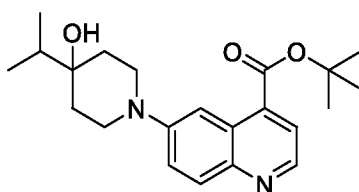
Cs_2CO_3 (634 мг, 1,95 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,65 ммоль), гидрохлорида 4-этил-4-метоксипиперидина (128 мг, 0,71 ммоль), XPhos (93 мг, 0,19 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (59 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали с помощью H_2O (20 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc: петролейный эфир; 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 83%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.

Промежуточное соединение 361. 6-(4-Этил-4-метоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Раствор DCM (10 мл) и TFA (3 мл) добавляли в *трет*-бутил-6-(4-этил-4-метоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 360** (100 мг, 0,29 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и твердое вещество дополнительно высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,085 г, 100%) в виде твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.

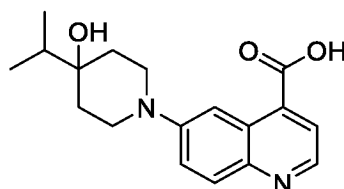
Промежуточное соединение 362. *трет*-Бутил-6-(4-гидрокси-4-изопропилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Cs_2CO_3 (275 мг, 0,84 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,65 ммоль), 4-изопропилпиперидин-4-ола (121 мг, 0,84 ммоль),

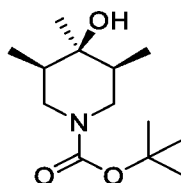
XPhos (62 мг, 0,13 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (59 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc: петролейный эфир; 3:2) с получением указанного в заголовке соединения (0,209 г, 87%) в виде коричневой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.

Промежуточное соединение 363. 6-(4-Гидрокси-4-изопропилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



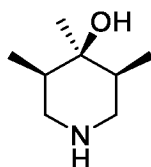
HCl в 1,4-диоксане (4 M, 5 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(4-гидрокси-4-изопропилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 362** (185 мг, 0,50 ммоль), в 1,4-диоксане (5 мл) при 28°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,155 г, 91%) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.

Промежуточное соединение 364. *трет*-Бутил-(3*R*,4*s*,5*S*)-4-гидрокси-3,4,5-триметилпиперидин-1-карбоксилат



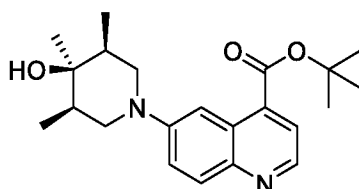
MeMgBr (120 мл, 360 ммоль) медленно добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(3*R*,5*S*)-3,5-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (30,8 г, 136 ммоль) в THF (500 мл) при 0°C. Обеспечивали медленное возвращение температуры реакционной смеси до к. т. и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили с помощью насыщ. раствора NH_4Cl (водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×400 мл). Объединенные органические слои концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (33 г, 100%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,95–3,55 (m, 2 H), 2,80 - 2,55 (m, 2H), 1,58–1,50 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,18 (s, 3 H), 0,92–0,90 (m, 6 H).

Промежуточное соединение 365. (3*R*,4*s*,5*S*)-3,4,5-Триметилпиперидин-4-ол



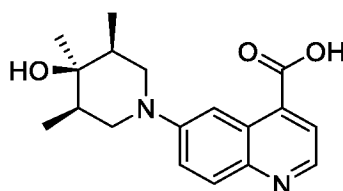
Метанольный раствор HCl (400 мл) добавляли в раствор *трет*-бутил-(3*R*,4*s*,5*S*)-4-гидрокси-3,4,5-триметилпиперидин-1-карбоксилата, **промежуточного соединения 364** (33 г, 0,23 моль), в MeOH (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч. и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (24,5 г, 100%) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 144,1.

Промежуточное соединение 366. *трет*-Бутил-6-((3*R*,4*s*,5*S*)-4-гидрокси-3,4,5-триметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



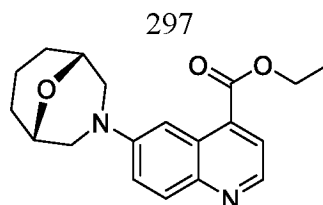
Cs₂CO₃ (137 мг, 0,42 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (100 мг, 0,32 ммоль), (3*R*,4*s*,5*S*)-3,4,5-триметилпиперидин-4-ола, **промежуточного соединения 365** (76 мг, 0,42 ммоль), XPhos (30 мг, 0,06 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (30 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 23 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,118 г, 98%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 371.

Промежуточное соединение 367. 6-((3*R*,4*s*,5*S*)-4-Гидрокси-3,4,5-триметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



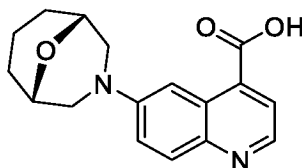
HCl в диоксане (4 M, 5 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-((3*R*,4*s*,5*S*)-4-гидрокси-3,4,5-триметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 366** (105 мг, 0,28 ммоль), в 1,4-диоксане (5 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,85 г, 95%) в виде темно-красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 315.

Промежуточное соединение 368. Этил-6-((1*R*,5*S*)-9-окса-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)хинолин-4-карбоксилат



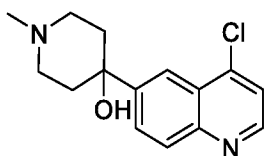
Смесь этил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (0,098 г, 0,35 ммоль), гидрохлорида 9-окса-3-азабицикло[3.3.1]нонана (0,074 г, 0,46 ммоль), RuPhos Pd G4 (30 мг, 0,04 ммоль), Cs₂CO₃ (0,342 г, 1,05 ммоль) и диоксана (0,9 мл) дегазировали с помощью 5 циклов вакуум/N₂(газ) и энергично перемешивали при 90°C в течение 17 ч. Обеспечивали возвращение температуры реакционной смеси до к. т., и разбавляли с помощью EtOAc (3 мл), и перемешивали с поглотителем SilaMet S-тиол (0,15 г; 1,4 ммоль/г) при к. т. в течение 7 ч. Смесь фильтровали через Celite® 521. Фильтр промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 35–75%), с получением указанного в заголовке соединения (0,085 г, 75%) в виде желтого сиропа; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 327,3.

Промежуточное соединение 369. 6-((1R,5S)-9-Окса-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



NaOH (3,8 M, 156 мкл, водн. раствор) добавляли в раствор этил-6-((1R,5S)-9-окса-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 368** (77 мг, 0,24 ммоль), в MeOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Добавляли по каплям водн. раствор HCl (3 M, 125 мкл), и полученную смесь концентрировали, и лиофилизировали из смеси MeCN/H₂O с получением указанного в заголовке соединения (0,097 г) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 299,22.

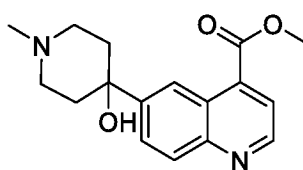
Промежуточное соединение 370. 4-(4-Хлорхинолин-6-ил)-1-метилпиперидин-4-ол



6-Бром-4-хлорхинолин (1 г, 4 ммоль) растворяли в THF (25 мл) в высушенной двухгорлой колбе в атмосфере аргона, охлаждали до -70°C и медленно добавляли по каплям *n*-BuLi (2,47 мл, 6,19 ммоль) так, чтобы внутренняя температура не превышала -65°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -70°C. Медленно добавляли по

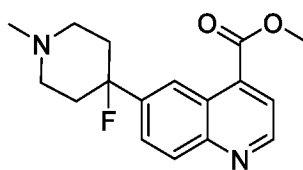
каплям 1-метилпиперидин-4-он (0,70 г, 6,2 ммоль) в THF (3 мл) так, чтобы внутренняя температура не превышала -65°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -70°C , и затем обеспечивали возвращение температуры до к. т., и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью H_2O . Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH; 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,30 г, 26%) в виде бледно-желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277.

Промежуточное соединение 371. Метил-6-(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)хинолин-4-карбоксилат



TEA (0,45 мл, 3,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-(4-хлорхинолин-6-ил)-1-метилпиперидин-4-ола, **промежуточного соединения 370** (300 мг, 1,08 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (24 мг, 0,11 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (40 мг, 0,05 ммоль) и dppf (90 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (15 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере CO (газ) при давлении 10 атм и 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH; 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 77%) в виде бледно-желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301.

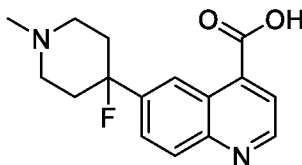
Промежуточное соединение 372. Метил-6-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)хинолин-4-карбоксилат



DAST (0,22 мл, 1,7 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли по каплям в раствор метил-6-(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 371** (250 мг, 0,83 ммоль), в DCM (10 мл) при 0°C . Обеспечивали возвращение температуры реакционной смеси до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, и промывали с помощью H_2O . Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH; 10:1) с

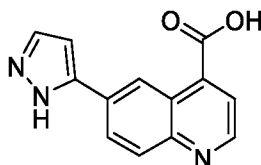
получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 53%) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 303.

Промежуточное соединение 373. 6-(4-Фтор-1-метилпиперидин-4-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



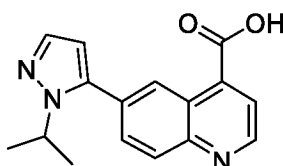
Метил-6-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 372** (230 мг, 0,55 ммоль), и LiOH (132 мг, 5,52 ммоль) растворяли в смеси MeOH (8 мл) и H₂O (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и pH 6 устанавливали с помощью водн. раствора HCl (0,1 M). Добавляли EtOAc и смесь промывали с помощью H₂O. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,145 г, 91%) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 289.

Промежуточное соединение 374. 6-(1H-Пиразол-5-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



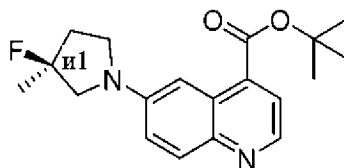
Смесь 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (59 мг, 0,21 ммоль), 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (53 мг, 0,21 ммоль), Cs₂CO₃ (137 мг, 0,42 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (14 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и H₂O (0,250 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DMSO и концентрировали при пониженном давлении. Соединение очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 5–45%), с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 64%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 240,2.

Промежуточное соединение 375. 6-(1-Изопропил-1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



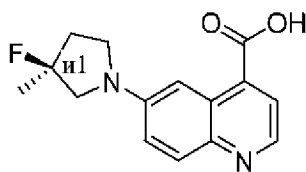
Смесь 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (48 мг, 0,20 ммоль), 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (51 мг, 0,20 ммоль), Cs₂CO₃ (198 мг, 0,61 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (13 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и H₂O (0,25 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (56 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 282,2.

Промежуточное соединение 376. *rac*-*трет*-Бутил-(*R*)-6-(3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



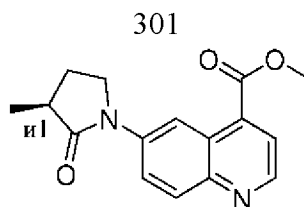
Cs₂CO₃ (587 мг, 1,80 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (185 мг, 0,60 ммоль), гидрохлорида 3-фтор-3-метилпирролидина (168 мг, 1,20 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (55 мг, 0,06 ммоль), XPhos (57 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (150 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,188 г, 95%) в виде коричневой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 331.

Промежуточное соединение 377. *rac*-(*R*)-6-(3-Фтор-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



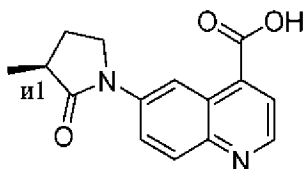
TFA (2 мл) добавляли в *rac*-*трет*-бутил-(*R*)-6-(3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 376** (187 мг, 0,57 ммоль), в DCM (2 мл) при 10°C и перемешивали в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,494 г) в виде красной смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 275.

Промежуточное соединение 378. *rac*-(*R*)-6-(3-Метил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



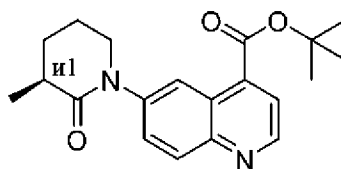
Cs_2CO_3 (244 мг, 0,75 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (133 мг, 0,50 ммоль), 3-метилпирролидин-2-она (64 мг, 0,65 ммоль) и XPhos Pd G3 (42 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) при 20°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный осадок очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,55 г) в виде бежевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.

Промежуточное соединение 379. *rac*-(*R*)-6-(3-Метил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



NaOH (366 мг, 9,14 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *rac*-(*R*)-6-(3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 378** (520 мг, 1,83 ммоль), в MeOH (9 мл) и H_2O (3 мл) при 20°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью водн. раствора HCl (2 М). Водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc (6×50 мл), объединенные органические слои промывали с помощью H_2O (3×25 мл) и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,31 г, 63%) в виде бежевого масла; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.

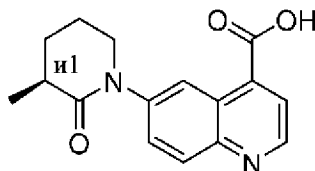
Промежуточное соединение 380. *rac*-трет-Бутил-(*R*)-6-(3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Cs_2CO_3 (634 мг, 1,95 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (400 мг, 1,30 ммоль), 3-метилпиперидин-2-она (588 мг, 5,19 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 мг, 0,01 ммоль), XPhos (12 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через силикагель и летучие вещества удаляли при пониженном давлении.

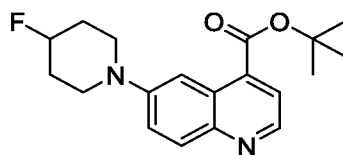
Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,33 г, 75%) в виде коричневого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 341,20.

Промежуточное соединение 381. *rac*-(*R*)-6-(3-Метил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



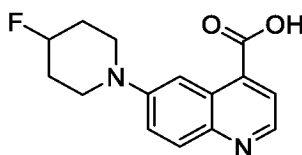
TFA (0,27 мл, 3,5 ммоль) добавляли в раствор *rac*-*трет*-бутил-(*R*)-6-(3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 380** (300 мг, 0,88 ммоль), в DCM (5 мл) и перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и твердое вещество дополнительно высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,33 г) в виде коричневого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 285,1.

Промежуточное соединение 382. *трет*-Бутил-6-(4-фторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Cs₂CO₃ (977 мг, 3,00 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (308 мг, 1,00 ммоль), гидрохлорида 4-фторпиперидина (153 мг, 1,10 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль), XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. и фильтровали через Celite®. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,33 г, 100%) в виде желтой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 331.

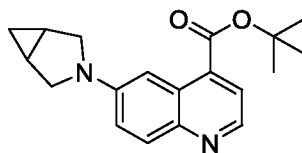
Промежуточное соединение 383. 6-(4-Фторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



трет-Бутил-6-(4-фторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 382** (320 мг, 0,97 ммоль), добавляли в смесь TFA (4,5 мл) в DCM (4,5 мл) и перемешивали при 20°C в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном

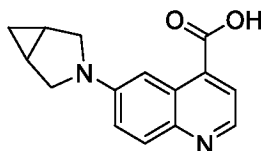
давлении и твердое вещество дополнительно высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,674 г) в виде темно-красной смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 275.

Промежуточное соединение 384. *трет*-Бутил-6-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)хинолин-4-карбоксилат



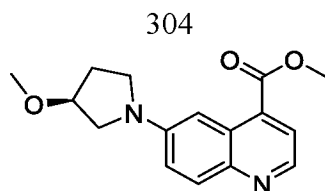
Cs₂CO₃ (977 мг, 3,00 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (308 мг, 1,00 ммоль), гидрохлорида 3-азабицикло[3.1.0]гексана (239 мг, 2,00 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль), XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разделяли между H₂O и EtOAc, экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл) и органические фазы промывали солевым раствором (20 мл). Органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,281 г, 91%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 311.

Промежуточное соединение 385. 6-(3-Азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



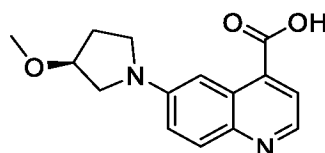
трет-Бутил-6-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 384** (320 мг, 0,97 ммоль), добавляли в смесь TFA (3 мл) в DCM (3 мл) и перемешивали при 10°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и твердое вещество дополнительно высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,435 г) в виде красной смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 255.

Промежуточное соединение 386. Метил-(S)-6-(3-метоксипирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



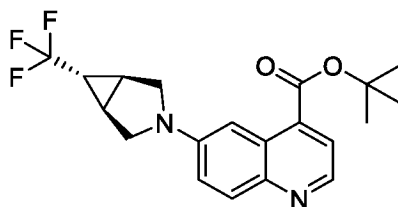
Cs_2CO_3 (735 мг, 2,25 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхиолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), (*S*)-3-метоксипирролидина (171 мг, 1,69 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 мг, 0,01 ммоль), XPhos (11 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,298 г, 92%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.

Промежуточное соединение 387. (*S*)-6-(3-Метоксипирролидин-1-ил)хиолин-4-карбоновая кислота



Метил-(*S*)-6-(3-метоксипирролидин-1-ил)хиолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 386** (270 мг, 0,94 ммоль), и LiOH (132 мг, 5,52 ммоль) растворяли в смеси THF (5 мл) и H_2O (5 мл) в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O , и pH 5 устанавливали с помощью водн. раствора HCl (2 M). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 78%) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 273,1.

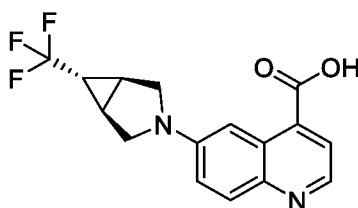
Промежуточное соединение 388. *трет*-Бутил-6-((1*R*,5*S*,6*r*)-6-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)хиолин-4-карбоксилат



Cs_2CO_3 (977 мг, 3,00 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию *трет*-бутил-6-бромхиолин-4-карбоксилата (308 мг, 1,00 ммоль), гидрохлорида (1*R*,5*S*,6*r*)-6-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана (375 мг, 2,00 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,10 ммоль), XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM

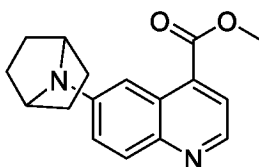
и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали с помощью H₂O (3×50 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,455 г, 92%) в виде коричневого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 379.

Промежуточное соединение 389. 6-((1*R*,5*S*,6*r*)-6-(Трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



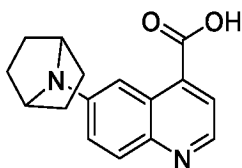
трет-Бутил-6-((1*R*,5*S*,6*r*)-6-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 388** (454 мг, 1,20 ммоль), добавляли в смесь TFA (5 мл) в DCM (5 мл) и перемешивали при 13°C в течение ночи в атмосфере воздуха. Растворитель удаляли при пониженном давлении и твердое вещество дополнительно высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,728 г) в виде красной смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 323.

Промежуточное соединение 390. Метил-6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)хинолин-4-карбоксилат



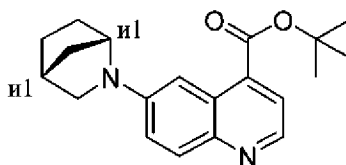
Cs₂CO₃ (1,47 г, 4,51 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,75 ммоль), гидрохлорида 7-азабицикло[2.2.1]гептана (201 мг, 1,50 ммоль) и катализатор на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (43 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл), органический слой промывали с помощью солевого раствора (200 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,039 г, 18%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 283.

Промежуточное соединение 391. 6-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



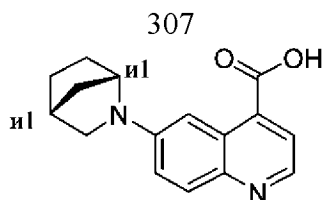
Метил-6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 390** (36 мг, 0,13 ммоль), и NaOH (25 мг, 0,63 ммоль) растворяли в смеси MeOH (3 мл) и H₂O (1 мл) в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (20 мл) и pH 3 устанавливали с помощью водн. раствора HCl (1 М). Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (6×30 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Материал очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент: 5–17%), с получением указанного в заголовке соединения (0,030 г, 89%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 269.

Промежуточное соединение 392. *rac*-трет-Бутил-6-((1*R*,4*S*)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксилат



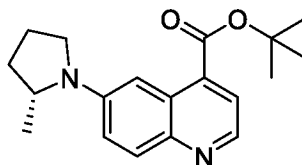
Cs₂CO₃ (651 мг, 2,00 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (154 мг, 0,50 ммоль), 2-азабицикло[2.2.1]гептана (97 мг, 1,0 ммоль) и катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (29 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Добавляли 2-азабицикло[2.2.1]гептан (97 мг, 1,00 ммоль) и Cs₂CO₃ (651 мг, 2,00 ммоль) и суспензию перемешивали при 100°C дополнительно в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и фильтровали через Celite®, фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc (3×2 мл) и объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,059 г, 36%) в виде желтой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 325.

Промежуточное соединение 393. *rac*-6-((1*R*,4*S*)-2-Азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



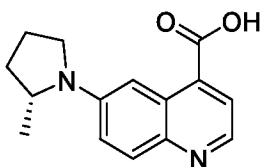
tert-Бутил-6-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 392** (50 мг, 0,15 ммоль), добавляли в смесь TFA (3 мл) в DCM (5 мл) и перемешивали при 10°C в течение ночи в атмосфере воздуха. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и твердое вещество дополнительно высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,11 г) в виде темно-фиолетовой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 269.

Промежуточное соединение 394. *tert*-Бутил-(*R*)-6-(2-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



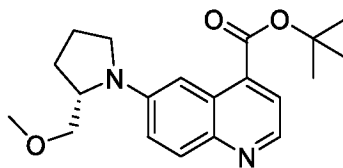
Cs₂CO₃ (634 мг, 1,95 ммоль) добавляли в смесь *tert*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,65 ммоль), (*R*)-2-метилпирролидина (111 мг, 1,30 ммоль) и катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (37 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,19 г, 94%) в виде желтой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 313,3.

Промежуточное соединение 395. (*R*)-6-(2-Метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



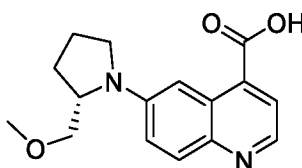
tert-Бутил-(*R*)-6-(2-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 394** (190 мг, 0,61 ммоль), добавляли в смесь TFA (69 мг, 0,61 ммоль) в DCM (5 мл) и перемешивали при 25°C в течение ночи в атмосфере воздуха. Растворитель удаляли при пониженном давлении и твердое вещество дополнительно высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,18 г) в виде коричневого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 257.

Промежуточное соединение 396. *трет*-Бутил-(*S*)-6-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



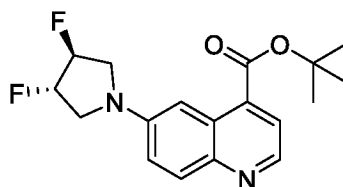
Cs_2CO_3 (952 мг, 2,92 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 0,97 ммоль), (*S*)-2-(метоксиметил)пирролидина (224 мг, 1,95 ммоль) и катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (56 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,18 г, 54%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343.

Промежуточное соединение 397. (*S*)-6-(2-(Метоксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



трет-Бутил-(*S*)-6-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 396** (180 мг, 0,53 ммоль), добавляли в смесь TFA (5 мл) в DCM (10 мл) и перемешивали при к. т. в течение 6 ч. в атмосфере воздуха. Растворитель удаляли при пониженном давлении и твердое вещество дополнительно высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г, 100%) в виде темно-желтого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.

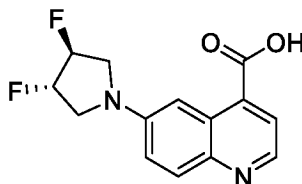
Промежуточное соединение 398. *трет*-Бутил-6-((3*S*,4*S*)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Cs_2CO_3 (952 мг, 2,92 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 0,97 ммоль), (3*S*,4*S*)-3,4-дифторпирролидина (115 мг, 1,07 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (89 мг, 0,10 ммоль), XantPhos (113 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь

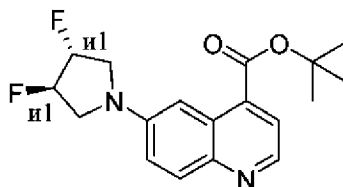
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,30 г, 92%) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 335,3.

Промежуточное соединение 399. 6-((3S,4S)-3,4-Дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



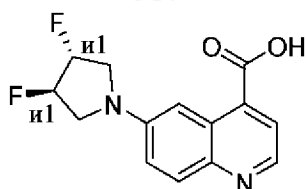
трет-Бутил-6-((3S,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 398** (300 мг, 0,90 ммоль), добавляли в смесь TFA (512 мг, 4,49 ммоль) в DCM (5 мл) и перемешивали при 25°C в течение ночи в атмосфере воздуха. Растворитель удаляли при пониженном давлении и твердое вещество дополнительно высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г) в виде твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 279,2.

Промежуточное соединение 400. *рас*-*трет*-Бутил-6-((3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



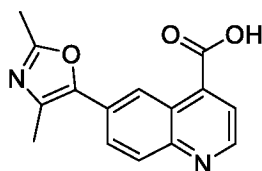
Cs_2CO_3 (952 мг, 2,92 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 0,97 ммоль), *рас*-(3R,4R)-3,4-дифторпирролидина (115 мг, 1,07 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (89 мг, 0,10 ммоль), XantPhos (113 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,27 г, 83%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 335,3.

Промежуточное соединение 401. *рас*-6-((3R,4R)-3,4-Дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



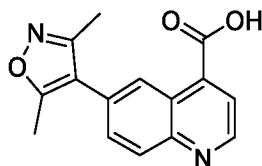
рас-трет-Бутил-6-((3*R*,4*R*)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 400** (260 мг, 0,78 ммоль), добавляли в смесь TFA (443 мг, 3,89 ммоль) в DCM (5 мл) и перемешивали при 25°C в течение 5 ч. в атмосфере воздуха. Растворитель удаляли при пониженном давлении и твердое вещество дополнительно высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,23 г, 100%) в виде твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 279,2.

Промежуточное соединение 402. 6-(2,4-Диметилксазол-5-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Смесь 2,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (54 мг, 0,24 ммоль), 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (61 мг, 0,24 ммоль), Cs₂CO₃ (237 мг, 0,73 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (13 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 5–45%), с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 28%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 269.

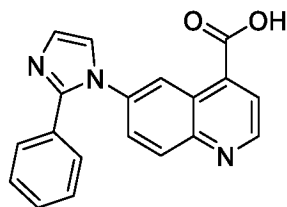
Промежуточное соединение 403. 6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Смесь (3,5-диметилизоксазол-4-ил)бороновой кислоты (37 мг, 0,26 ммоль), 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (60 мг, 0,24 ммоль), Cs₂CO₃ (194 мг, 0,60 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (16 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл) перемешивали в атмосфере аргона при к. т. в течение ночи. H₂O добавляли в реакционную смесь и водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc. Водн. слой подкисляли с помощью водн. раствора HCl (2 M) до pH 3 и концентрировали при пониженном давлении с получением

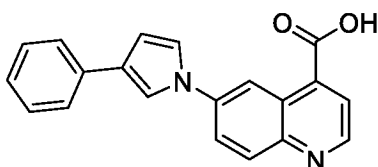
указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 269,2.

Промежуточное соединение 404. 6-(2-Фенил-1H-имидазол-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Смесь 2-фенил-1H-имидазола (86 мг, 0,60 ммоль), 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,40 ммоль), Cs_2CO_3 (194 мг, 0,60 ммоль) и Cu_2O (6 мг, 0,04 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при 150°C в течение 14 ч. pH реакционной смеси довели до pH 6 с помощью водн. раствора HCl (1 М) и фильтровали через слой Celite®. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod B (градиент: 2–30%), с получением указанного в заголовке соединения (0,033 г, 26%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 316.

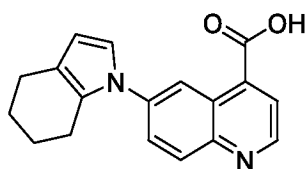
Промежуточное соединение 405. 6-(3-Фенил-1H-пиррол-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



K_2CO_3 (208 мг, 1,50 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,75 ммоль), 3-фенил-1H-пиррола (161 мг, 1,13 ммоль) и CuI (14 мг, 0,08 ммоль) в DMF (10 мл). Полученную суспензию перемешивали при 150°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и разбавляли с помощью H_2O , и устанавливали pH 6 с помощью водн. раствора HCl (1 М). Образованный осадок собирали посредством фильтрования, промывали с помощью H_2O (30 мл) и собранное коричневое твердое вещество растворяли в DMF (15 мл), твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г, 64%) в виде коричневого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 315.

Промежуточное соединение 406. 6-(4,5,6,7-Тетрагидро-1H-индол-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота

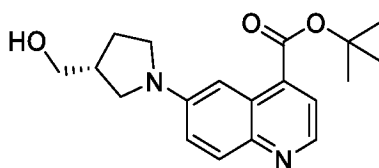
312



Смесь 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола (216 мг, 1,79 ммоль), 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (300 мг, 1,19 ммоль), Cs₂CO₃ (1,16 г, 3,57 ммоль) и EPhos Pd G4 (109 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи.

Устанавливали вторую реакцию. Смесь 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола (144 мг, 1,19 ммоль), 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (200 мг, 0,79 ммоль), Cs₂CO₃ (776 мг, 2,38 ммоль) и EPhos Pd G4 (73 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь двух партий объединяли и фильтровали через Celite®, pH 6 устанавливали с помощью водн. раствора HCl (2 M), а фильтрат фильтровали через Celite® и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH; 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,055 г, 14%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 293.

Промежуточное соединение 407. *трет*-Бутил-(*R*)-6-(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат

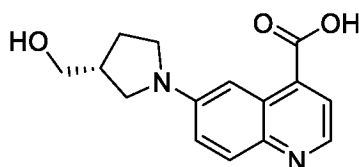


Cs₂CO₃ (634 мг, 1,95 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 0,97 ммоль), (*R*)-пирролидин-3-илметанола (118 мг, 1,17 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (89 мг, 0,10 ммоль), XantPhos (77 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл).

Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли с помощью EtOAc (125 мл). Органический слой промывали с помощью H₂O (2×75 мл), насыщ. раствора NH₄Cl (75 мл, водн.), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH; 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,28 г, 88%) в виде желтого масла; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 329,1.

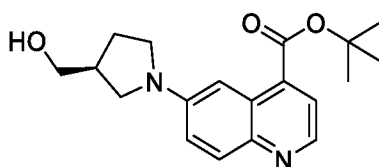
Промежуточное соединение 408. (*R*)-6-(3-(Гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота

313



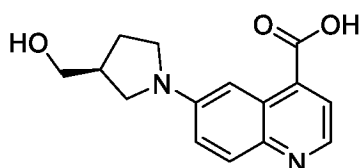
Медленно добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 M, 8 мл) к *трет*-бутил-(*R*)-6-(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилату, **промежуточному соединению 407** (200 мг, 0,61 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (75 мл). Органический слой промывали с помощью H₂O (15 мл), солевого раствора (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,10 г, 60%) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 273.

Промежуточное соединение 409. *трет*-Бутил-(*S*)-6-(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Cs₂CO₃ (846 мг, 2,60 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (400 мг, 1,30 ммоль), (*S*)-пирролидин-3-илметанола (158 мг, 1,56 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (119 мг, 0,13 ммоль), XantPhos (102 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли с помощью EtOAc (125 мл). Органический слой промывали с помощью H₂O (50 мл), солевого раствора (75 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH; 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,357 г, 84%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 329,1.

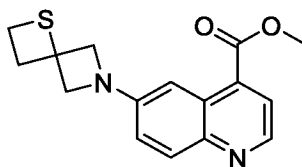
Промежуточное соединение 410. (*S*)-6-(3-(Гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



HCl в 1,4-диоксане (4 M, 5 мл) медленно добавляли к *трет*-бутил-(*S*)-6-(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилату, **промежуточному**

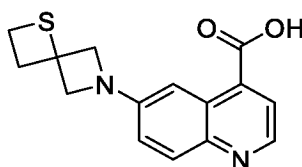
соединению **409** (200 мг, 0,61 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (75 мл). Органический слой промывали с помощью H₂O (25 мл), солевого раствора (25 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 72%) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 273,05.

Промежуточное соединение 411. Метил-6-(1-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксилат



Cs₂CO₃ (367 мг, 1,13 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (150 мг, 0,56 ммоль), гидрохлорида 1-тиа-6-азаспиро[3.3]гептана (171 мг, 1,13 ммоль) и RuPhos Pd G3 (94 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 35°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Добавляли Cs₂CO₃ (367 мг, 1,13 ммоль), гидрохлорид 1-тиа-6-азаспиро[3.3]гептана (171 мг, 1,13 ммоль) и RuPhos Pd G3 (94 мг, 0,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 6:5) с получением указанного в заголовке соединения (0,098 г, 58%) в виде коричневой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 301.

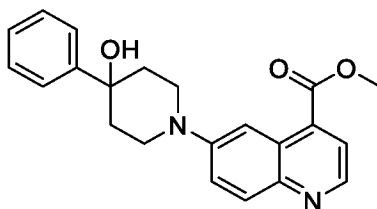
Промежуточное соединение 412. 6-(1-Тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



В раствор метил-6-(1-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 411** (84 мг, 0,28 ммоль), растворенного в MeOH (6 мл), добавляли раствор NaOH (56 мг, 1,4 ммоль) в H₂O (2 мл) в атмосфере воздуха при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (10 мл) и устанавливали pH 6 с помощью водн. раствора HCl (2 M). Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (6×75 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при

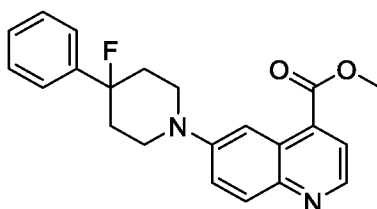
пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,075 г, 94%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 287.

Промежуточное соединение 413. Метил-6-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



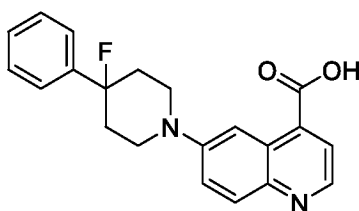
Cs_2CO_3 (490 мг, 1,50 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,75 ммоль), 4-фенилпиперидин-4-ола (266 мг, 1,50 ммоль), XPhos (72 мг, 0,15 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (34 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл). Полученную суспензию перемешивали при 90°C в течение 2 ч. и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Добавляли EtOAc (25 мл) и смесь промывали водой (2×15 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 73%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 285.

Промежуточное соединение 414. Метил-6-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



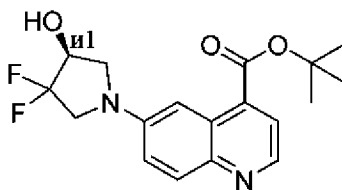
DAST (146 мкл, 1,10 ммоль) добавляли по каплям в раствор метил-6-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 413** (200 мг, 0,55 ммоль), в DCM (10 мл) при -50°C и перемешивали в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г, 75%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 365.

Промежуточное соединение 415. 6-(4-Фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



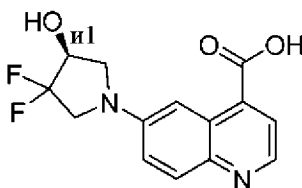
Метил-6-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 414** (140 мг, 0,38 ммоль), и LiOH (18 мг, 0,77 ммоль) растворяли в смеси MeOH (10 мл) и H₂O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (15 мл) и pH 6 устанавливали с помощью водн. раствора HCl (1 М). Осадок собирали посредством фильтрования, промывали с помощью H₂O и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,115 г, 85%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 351.

Промежуточное соединение 416. *rac*-трет-Бутил-(R)-6-(3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



Cs₂CO₃ (634 мг, 1,95 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (300 мг, 0,97 ммоль), 4,4-дифторпирролидин-3-ола (144 мг, 1,17 ммоль), DavePhos (77 мг, 0,19 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (89 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч. и фильтровали. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (125 мл) и промывали водой (75 мл), соевым раствором (75 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH; 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,28 г, 82%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 351,15.

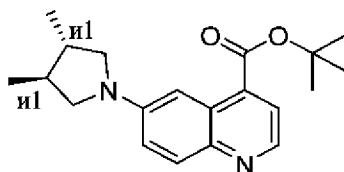
Промежуточное соединение 417. *rac*-(R)-6-(3,3-Дифтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



Раствор DCM (5 мл) и TFA (1,5 мл) добавляли в *rac*-трет-бутил-(R)-6-(3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 416**

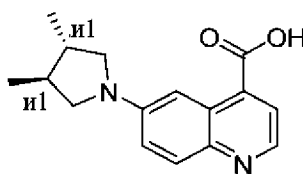
(160 мг, 0,46 ммоль), и перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (75 мл), промывали с помощью H₂O (25 мл), солевого раствора (25 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 89%) в виде красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 295,0.

Промежуточное соединение 418. *rac*-*трет*-Бутил-6-((3*R*,4*R*)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



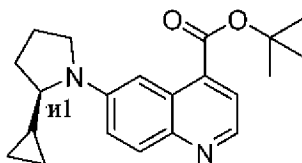
Cs₂CO₃ (977 мг, 3,00 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (308 мг, 1,00 ммоль), гидрохлорида *rac*-(3*R*,4*R*)-3,4-диметилпирролидина (149 мг, 1,10 ммоль), XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат промывали с помощью H₂O (3 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×20 мл), объединенные органические слои промывали с помощью H₂O (3×10 мл). Органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc: петролейный эфир; 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,307 г, 94%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 327.

Промежуточное соединение 419. *rac*-6-((3*R*,4*R*)-3,4-Диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



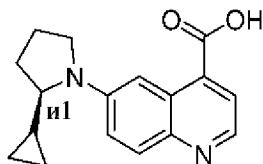
TFA (5 мл) добавляли в раствор *rac*-*трет*-бутил-6-((3*R*,4*R*)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 418** (270 мг, 0,83 ммоль), в DCM (5 мл) и перемешивали при 6°C в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,493 г, 97%) в виде темно-красной смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 271.

Промежуточное соединение 420. *rac*-*трет*-Бутил-(*R*)-6-(2-циклопропилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат



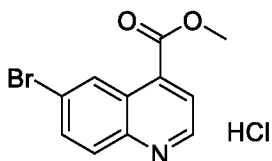
Cs_2CO_3 (977 мг, 3,00 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (308 мг, 1,00 ммоль), гидрохлорида *rac*-(*R*)-2-циклопропилпирролидина (162 мг, 1,10 ммоль) и катализатора на основе Pd [CAS: 1810068-35-9] (57 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и фильтровали через Celite®, фильтровальный слой промывали с помощью EtOAc (3×2 мл) и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир; 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,192 г, 57%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.

Промежуточное соединение 421. *rac*-(*R*)-6-(2-Циклопропилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



rac-*трет*-Бутил-(*R*)-6-(2-циклопропилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 420** (180 мг, 0,53 ммоль), добавляли в смесь TFA (5 мл) в DCM (5 мл) и перемешивали при 10°C в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и твердое вещество дополнительно высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,37 г, 100%) в виде красной смолы; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283.

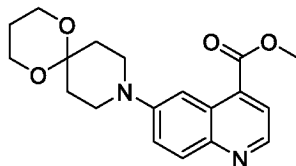
Промежуточное соединение 422. Гидрохлорид метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата



Раствор 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (3,0 г, 12 ммоль) в MeOH (70 мл) добавляли по каплям в перемешиваемый SOCl_2 (7,08 г, 59,5 ммоль) в течение периода

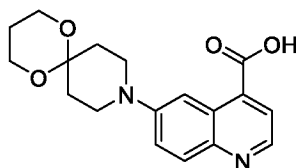
25 мин. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 13 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,50 г, 97%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 266.

Промежуточное соединение 423. Метил-6-(1,5-диокса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)хинолин-4-карбоксилат



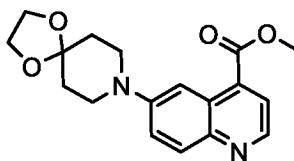
Cs₂CO₃ (490 мг, 1,50 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,75 ммоль), 1,5-диокса-9-азаспиро[5.5]ундекана (236 мг, 1,50 ммоль), Pd₂(dba)₃ (69 мг, 0,08 ммоль) и SPhos (62 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл) при 15°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂ (газ). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 97%) в виде оранжевой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 343,1.

Промежуточное соединение 424. 6-(1,5-Диокса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



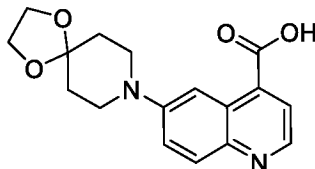
NaOH (146 мг, 3,65 ммоль) добавляли в раствор метил-6-(1,5-диокса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 423** (250 мг, 0,73 ммоль), в MeOH (9,0 мл) и воде (3,0 мл) при 15°C и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и pH доводили до 3 с помощью водн. раствора HCl (1 M). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл) и объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,221 г, 92%) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 329,0.

Промежуточное соединение 425. Метил-6-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)хинолин-4-карбоксилат



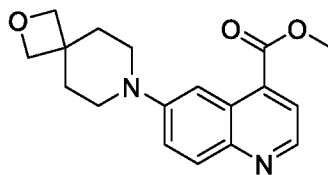
Cs_2CO_3 (490 мг, 1,50 ммоль) добавляли в смесь метил-6-бромхинолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,75 ммоль), 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (215 мг, 1,50 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (69 мг, 0,08 ммоль) и *SPhos* (62 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N_2 (газ). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc :петролейный эфир, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,104 г, 42%) в виде коричневой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329,0.

Промежуточное соединение 426. 6-(1,4-Диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



NaOH (60 мг, 1,50 ммоль) добавляли в раствор метил-6-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 425** (99 мг, 0,30 ммоль), в MeOH (9,0 мл) и воде (3,0 мл) при 15°C и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и pH доводили до 3 с помощью водн. раствора HCl (1 М). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл) и объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,137 г) в виде оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.

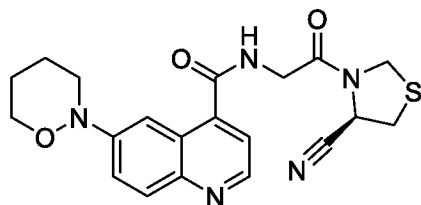
Промежуточное соединение 427. Метил-6-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)хинолин-4-карбоксилат



Cs_2CO_3 (918 мг, 2,82 ммоль) добавляли в метил-6-бромхинолин-4-карбоксилат (300 мг, 1,13 ммоль), оксалат 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонана (490 мг, 2,25 ммоль) и SPhos Pd G3 (98 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 15°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере N_2 (газ). Добавляли Cs_2CO_3 (367 мг, 1,13 ммоль) и SPhos Pd G3 (98 мг, 0,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C дополнительно в течение 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,142 г, 40%) в виде коричневой смолы; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313,1.

С. Конечные соединения

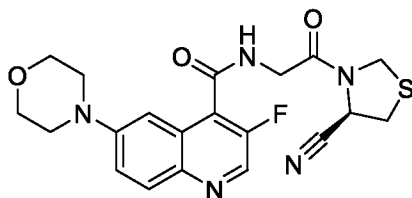
Пример 1. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,2-оксазинан-2-ил)-хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,15 мл, 0,87 ммоль) добавляли в смесь 6-(1,2-оксазинан-2-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 6** (45 мг, 0,17 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (54 мг, 0,26 ммоль), и HATU (79 мг, 0,21 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) и MeCN (1,5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали последовательно водой и насыщ. раствором NaHCO_3 . Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–10% MeOH в EtOAc). Подходящие фракции объединяли и выпаривали с получением желтого масла. Масло растворяли в смеси MeCN:вода и лиофилизировали в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 91%) в виде рассыпчатого желтого порошка; HRMS (ESI) *масса/заряд*

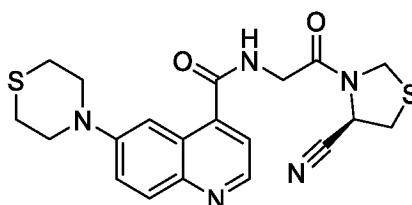
$[M+H]^+$ расщ. для $C_{20}H_{22}N_5O_3S$: 412,1438 найденное значение: 412,1438; 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,02 (brs, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 5,34 – 5,31 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 1,91 – 1,83 (m, 2H), 1,72 – 1,65 (m, 2H).

Пример 2. (R)-N-(2-(4-Циантиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-3-фтор-6-морфолинохинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,33 мл, 1,9 ммоль) добавляли в смесь 3-фтор-6-морфолинохинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 8** (172 мг, 0,62 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (129 мг, 0,62 ммоль), и NATU (308 мг, 0,81 ммоль) в EtOAc (3 мл) и MeCN (3 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали последовательно водой и насыщ. раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 75–100% EtOAc в гептане) и затем дополнительно очищали с применением препаративной HPLC, PrepMethod SFC-D, с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 22%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{20}H_{21}FN_5O_3S$: 430,1344 найденное значение: 430,1318; 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,28 (t, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,65 (dd, 2H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,32 (dd, 1H), 3,80 (t, 4H), 3,44 – 3,36 (m, 6H).

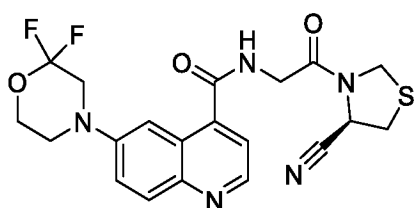
Пример 3. (R)-N-(2-(4-Циантиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-тиоморфолинохинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,16 мл, 0,91 ммоль) добавляли в смесь 6-тиоморфолинохинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 10** (50 мг, 0,18 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (38 мг, 0,18 ммоль), и NATU (83 мг, 0,22 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) и MeCN (1,5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали последовательно водой и насыщ. раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу высушивали, фильтровали и

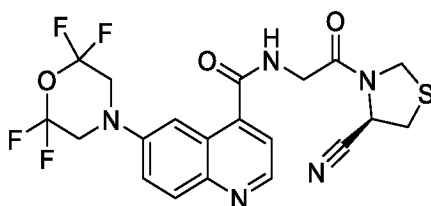
выпаривали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–10% MeOH в EtOAc). Подходящие фракции объединяли и выпаривали с получением желтого масла. Масло растворяли в MeCN/вода и лиофилизировали в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 71%) в виде рассыпчатого желтого порошка; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₀H₂₂N₅O₂S₂: 428,1210 найденное значение: 428,1210; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,01 (t, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,37 – 4,25 (m, 2H), 3,79 (t, 4H), 3,44 – 3,35 (m, 2H), 2,71 (ddt, 4H).

Пример 4. (R)-N-(2-(4-Циантиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-дифторморфолино)-хинолин-4-карбоксамид



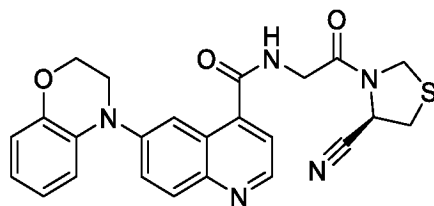
DIPEA (0,13 мл, 0,75 ммоль) добавляли в смесь 6-(2,2-дифторморфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 12** (74 мг, 0,25 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (52 мг, 0,25 ммоль), и NATU (124 мг, 0,33 ммоль) в EtOAc (2 мл) и MeCN (2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали последовательно водой и насыщ. раствором NaHCO₃. Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–10% MeOH в EtOAc) и затем дополнительно очищали с применением препаративной HPLC, PrepMethod SFC-D, с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 36%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₀H₂₀F₂N₅O₃S: 448,1250 найденное значение: 448,1252; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (t, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,38 – 4,29 (m, 2H), 4,29 – 4,23 (m, 2H), 3,89 – 3,80 (m, 2H), 3,61 – 3,54 (m, 2H), 3,45 – 3,35 (m, 2H).

Пример 5. (R)-N-(2-(4-Циантиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2,6,6-тетрафторморфолино)хинолин-4-карбоксамид



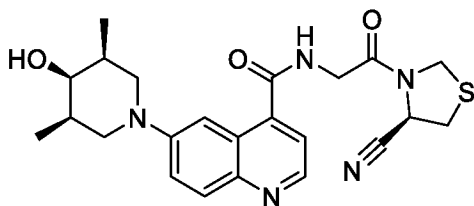
DIPEA (0,14 мл, 0,83 ммоль) добавляли в смесь 6-(2,2,6,6-тетрафторморфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 14** (55 мг, 0,17 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (52 мг, 0,25 ммоль), и NATU (76 мг, 0,20 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) и MeCN (1,5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали водой и насыщ. раствором NaHCO₃. Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–10% MeOH в EtOAc) и затем дополнительно очищали с применением препаративной HPLC, PrepMethod SFC-D, с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 25%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₀H₁₈F₄N₅O₃S: 484,1060 найденное значение: 484,1052; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (t, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 5,28 (dd, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,40 – 4,30 (m, 2H), 4,29 – 4,21 (m, 4H), 3,47 – 3,36 (m, 2H, перекрывается с пиком растворителя).

Пример 6. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,3-дигидро-4*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-ил)хинолин-4-карбоксамид



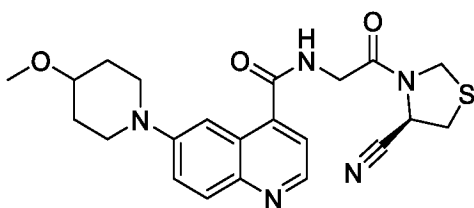
DIPEA (0,14 мл, 0,80 ммоль) добавляли в смесь 6-(2,3-дигидро-4*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 16** (49 мг, 0,16 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (50 мг, 0,24 ммоль), и NATU (73 мг, 0,19 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) и MeCN (1,5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали водой и насыщ. раствором NaHCO₃. Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–10% MeOH в EtOAc). Подходящие фракции объединяли и выпаривали с получением желтого масла. Масло растворяли в смеси MeCN/вода и лиофилизировали в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (59 мг, 80%) в виде рассыпчатого желтого порошка; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₄H₂₂N₅O₃S: 460,1438 найденное значение: 460,1428; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (t, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,85 – 6,72 (m, 2H), 5,32 (dd, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,30 (t, 4H), 3,86 (q, 2H), 3,39 (dd, 2H).

Пример 7. *N*-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*S*,4*S*,5*R*)-4-гидрокси-3,5-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,052 мл, 0,30 ммоль) добавляли в смесь 6-((3*S*,4*S*,5*R*)-4-гидрокси-3,5-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 18** (18 мг, 0,06 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (19 мг, 0,09 ммоль), и NATU (27 мг, 0,07 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) и MeCN (1,5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем разбавляли с помощью EtOAc, промывали последовательно водой и насыщ. раствором NaHCO₃. Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–10% MeOH в EtOAc) и затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod SFC-A, с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 18%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₈N₅O₃S: 454,1908 найденное значение: 454,1886; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,48 (brs, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 2H), 3,60 – 3,50 (m, 3H), 2,74 (t, 4H), 1,85 – 1,75 (m, 2H), 0,98 (dd, 6H).

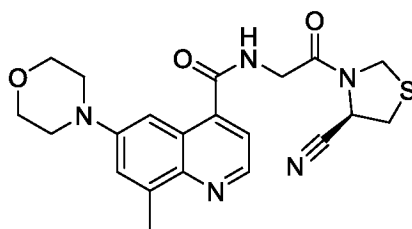
Пример 8. (*R*)-*N*-(2-(4-Метоксипиперидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,24 мл, 1,4 ммоль) добавляли в 6-(4-метоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 20** (200 мг, 0,70 ммоль), гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (179 мг, 1,05 ммоль), и NATU (266 мг, 0,70 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 20°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в EtOAc (100 мл), и последовательно промывали с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (25 мл), насыщ. солевого раствора (50 мл) и воды (25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄,

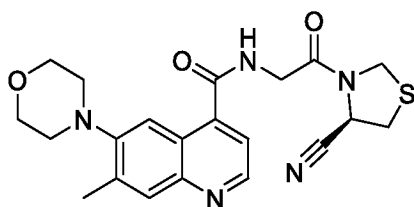
фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 12–37%), с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 23%) в виде красного твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{22}H_{26}N_5O_3S$: 440,1750 найденное значение: 440,1744; 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,14 (t, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,84 – 7,71 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,40 – 4,27 (m, 2H), 3,79 – 3,71 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,47 – 3,33 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,22 – 3,07 (m, 2H), 2,03 – 1,94 (m, 2H), 1,60 – 1,50 (m, 2H).

Пример 9. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-8-метил-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)морфолинохинолин-4-карбоксамид



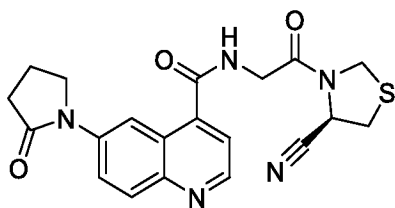
DIPEA (0,205 мл, 1,18 ммоль) добавляли в 8-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 25** (160 мг, 0,59 ммоль), гидроклорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (151 мг, 0,88 ммоль), и NATU (223 мг, 0,59 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, и разбавляли с помощью EtOAc (75 мл), и последовательно промывали с помощью насыщ. раствора $NaHCO_3$ (20 мл), воды (15 мл) и насыщ. солевого раствора (20 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 12–35%), с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 20%) в виде красного твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{21}H_{24}N_5O_3S$: 426,1594 найденное значение: 426,1600; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,17 (t, 1H), 8,81 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 2H), 5,32 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,42 – 4,25 (m, 2H), 3,79 (t, 4H), 3,46 – 3,32 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,73 (s, 3H).

Пример 10. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-7-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,31 мл, 1,8 ммоль) добавляли в 7-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 30** (160 мг, 0,59 ммоль), гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (151 мг, 0,88 ммоль), и ТЗР (50% раствор в EtOAc, 712 мг, 2,24 ммоль) в EtOAc (1 мл) и MeCN (1 мл) при 20°C в атмосфере N₂ (газ). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в EtOAc (75 мл), и последовательно промывали насыщ. соевым раствором (25 мл) и водой (25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 12–35%), с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 20%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594 найденное значение: 426,1582; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (t, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 5,35 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,79 (t, 4H), 3,45 – 3,35 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,10 – 2,90 (m, 4H), 2,54 – 2,46 (m, перекрывается с пиком растворителя).

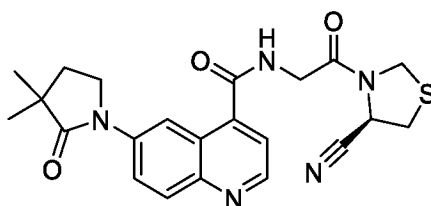
Пример 11. (*R*)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-оксопирролидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (1,8 мл, 10 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 32** (224 мг, 0,52 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (214 мг, 1,03 ммоль), HOBT (395 мг, 2,58 ммоль) и EDC (494 мг, 2,58 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 29°C. Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси NaHCO₃ (водн. раствор, 40 мл) и EtOAc (80 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5×75 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (3×50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄,

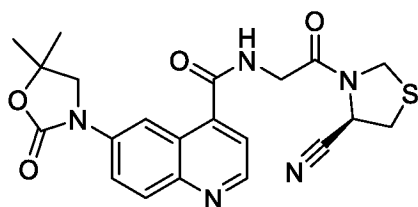
фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 15–30%), с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 43%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{20}H_{20}N_5O_3S$: 410,1282 найденное значение: 410,1288; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,10 (t, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,31 – 8,16 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,43 – 5,24 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,50 – 4,16 (m, 2H), 4,07 – 3,89 (m, 2H), 3,70 – 3,20 (m, перекрывается с пиком растворителя) 2,57 (t, 2H), 2,22 – 2,02 (m, 2H).

Пример 12. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



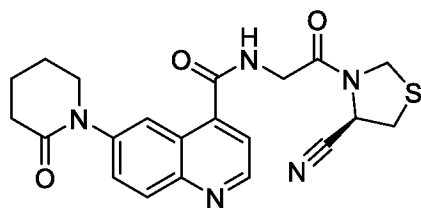
DIPEA (0,22 мл, 1,3 ммоль) добавляли в смесь 6-(3,3-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 34** (120 мг, 0,42 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (108 мг, 0,63 ммоль), и ТЗР (50% раствор в EtOAc, 1,07 г, 1,69 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 20°C в атмосфере N_2 (газ). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), и последовательно промывали водой (20 мл) и насыщ. соевым раствором (20 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 25–40%), с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{22}H_{24}N_5O_3S$: 438,1594 найденное значение: 438,1616; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,93 – 8,85 (m, 1H), 8,66 – 8,59 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 5,35 (dd, 1H), 4,95 – 4,83 (m, перекрывается с пиком растворителя), 4,79 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,17 – 4,00 (m, 2H), 3,60 – 3,35 (m, 2H), 2,12 (t, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

Пример 13. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5,5-диметил-2-оксооксазолидин-3-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,37 мл, 2,10 ммоль) добавляли в смесь 6-(5,5-диметил-2-оксооксазолидин-3-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 36** (200 мг, 0,70 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (179 мг, 1,05 ммоль), и ТЗР (50% раствор в EtOAc, 1,78 г, 2,79 ммоль) в EtOAc (8 мл) и MeCN (8 мл) при 20°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, и разбавляли с помощью EtOAc (75 мл), и последовательно промывали водой (20 мл) и насыщ. соевым раствором (25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod B (градиент: 20–40%), с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 23%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₂N₅O₄S: 440,1388 найденное значение: 440,1380; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (t, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,37 – 4,31 (m, 2H), 4,10 – 3,99 (m, 2H), 3,50 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,55 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

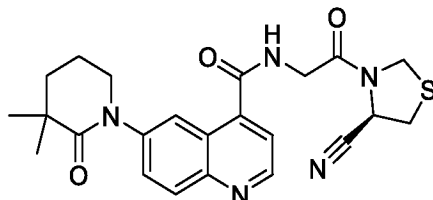
Пример 14. (*R*)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-оксопиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (230 мг, 1,78 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь 6-(2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 38** (120 мг, 0,44 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (152 мг, 0,89 ммоль), и ТЗР (1,13 мл, 50% в EtOAc) в DMF (5 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 19:1) с последующей дополнительной очисткой посредством препаративной HPLC, PrepMethod B (градиент 13–33%), с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 26%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₂N₅O₃S: 424,1438

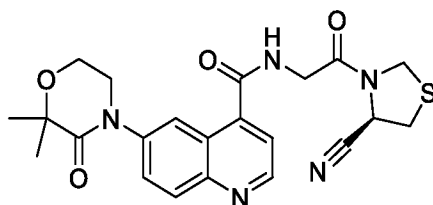
найденное значение: 424,1444; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,12 (t, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,85 – 3,65 (m, 2H), 3,43 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,46 – 2,35 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,00 – 1,78 (m, 4H).

Пример 15. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (104 мг, 0,80 ммоль) добавляли в смесь 6-(3,3-диметил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 40** (60 мг, 0,20 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазаолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (69 мг, 0,40 ммоль), и ТЗР (0,51 мл, 50% в EtOAc) в DMF (2 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 18:1) с последующей дополнительной очисткой посредством препаративной HPLC, PrepMethod B (градиент 22–42%), с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 28%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 452,1750 найденное значение: 452,1752; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,12 (t, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,43 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,04 – 1,91 (m, 2H), 1,88 – 1,75 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

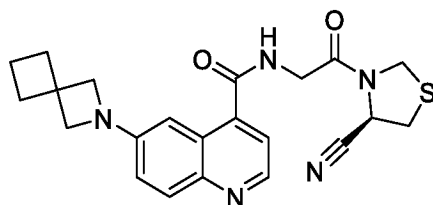
Пример 16. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-диметил-3-оксоморфолино)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,88 мл, 5,1 ммоль) добавляли в смесь 6-(2,2-диметил-3-оксоморфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 42** (304 мг, 1,01 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазаолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (260 мг, 1,52 ммоль), и НАТУ (1,15 г, 3,04 ммоль) в EtOAc (10 мл) и MeCN (10 мл) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в

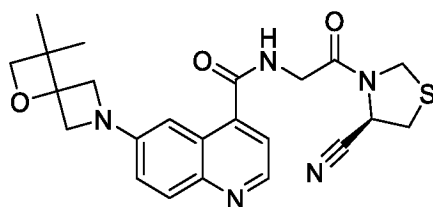
течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO_3 . Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 17:1) с последующей дополнительной очисткой посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент 17–27%), с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 44%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 454,1544 найденное значение: 454,1542; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,16 (t, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,45 – 5,25 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 4,11 – 3,96 (m, 2H), 3,94 – 3,80 (m, 2H), 3,59 – 3,35 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,47 (s, 6H).

Пример 17. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксамид



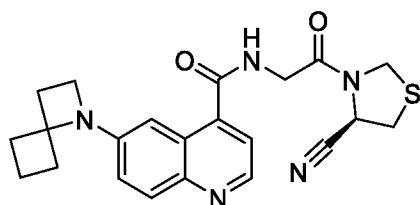
DIPEA (289 мг, 2,24 ммоль) добавляли в смесь 6-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 44** (100 мг, 0,37 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (96 мг, 0,56 ммоль), и NATU (283 мг, 0,75 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере воздуха при 25°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент 20–40%), с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 28%) в виде красного твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 422,1646 найденное значение: 422,1650; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,20 – 9,05 (m, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,30 – 7,15 (m, 2H), 5,40 – 5,30 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,99 (s, 4H), 3,48 – 3,32 (m, 2H), 2,21 (t, 4H), 1,95 – 1,75 (m, 2H).

Пример 18. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметил-1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,50 мл, 2,9 ммоль) добавляли в смесь 6-(3,3-диметил-1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 46** (170 мг, 0,57 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (178 мг, 0,85 ммоль), EDC (218 мг, 1,14 ммоль) и HOBT (175 мг, 1,14 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент 15–25%), с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 62%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₆N₅O₃S: 452,1750 найденное значение: 452,1748; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,35 – 5,25 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,35 – 4,20 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,94 – 3,83 (m, 2H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).

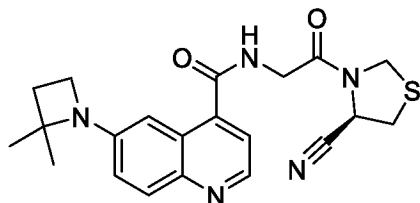
Пример 19. (*R*)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,65 мл, 3,7 ммоль) добавляли в смесь 6-(1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 48** (200 мг, 0,75 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (232 мг, 1,12 ммоль), EDC (286 мг, 1,49 ммоль) и HOBT (228 мг, 1,49 ммоль) в EtOAc (6 мл) и MeCN (6 мл). Смесь перемешивали при 45°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod B (градиент: 28–48%), с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₄N₅O₂S: 422,1646 найденное

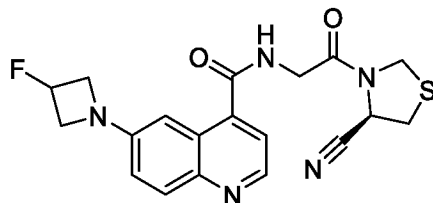
значение: 422,1626; ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 5,40 – 5,25 (m, 1H), 4,85 – 4,63 (m, 2H), 4,37 (d, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,51 – 3,34 (m, 2H), 3,04 – 2,88 (m, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,17 – 2,03 (m, 2H), 2,02 – 1,70 (m, 2H).

Пример 20. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-диметилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



TEA (0,62 мл, 4,5 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(2,2-диметилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 50** (114 мг, 0,44 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (185 мг, 0,89 ммоль), HOBT (341 мг, 2,22 ммоль) и EDC (426 мг, 2,22 ммоль) в EtOAc (13 мл) и MeCN (13 мл) при 10°C. Полученную суспензию перемешивали при 10°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли со смесью раствора NaHCO_3 (50 мл) и EtOAc (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×100 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (2×50 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod B (градиент: 34–48%), с получением указанного в заголовке соединения (82 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 410,1646 найденное значение: 410,1640; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,00 – 8,89 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,35 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,18 – 2,03 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).

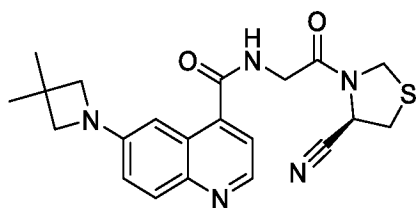
Пример 21. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,53 мл, 3,1 ммоль) добавляли в смесь 6-(3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 52** (150 мг, 0,61 ммоль), гидрохлорида

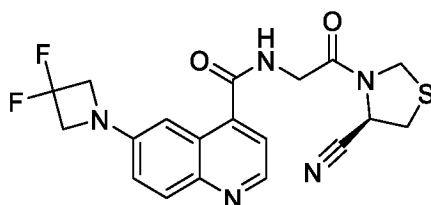
(*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (253 мг, 1,22 ммоль), EDC (234 мг, 1,22 ммоль) и HOBT (187 мг, 1,22 ммоль) в EtOAc (5 мл) и MeCN (5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 10 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 17–29%), с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₁₉H₁₉FN₅O₂S: 400,1238 найденное значение: 400,1246; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,60 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 5,64 – 5,32 (m, 2H), 4,83 – 4,69 (m, перекрывается с пиком растворителя), 4,50 – 4,25 (m, 4H), 4,20 – 4,00 (m, 2H), 3,52 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя).

Пример 22. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



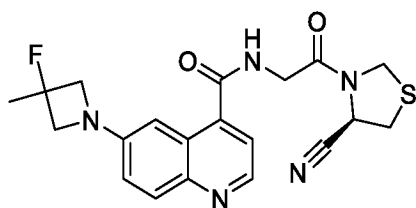
DIPEA (0,58 мл, 3,3 ммоль) добавляли в суспензию 6-(3,3-диметилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 54** (170 мг, 0,66 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (344 мг, 1,66 ммоль), EDC (254 мг, 1,33 ммоль) и HOBT (203 мг, 1,33 ммоль) в MeCN (10 мл) и EtOAc (10 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 19–30%), с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 33%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₄N₅O₂S: 410,1646 найденное значение: 410,1642; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,54 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,21 – 7,07 (m, 2H), 5,40 – 5,28 (m, 1H), 4,82 – 4,59 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 3,74 (s, 4H), 3,53 – 3,35 (m, 2H), 1,35 (s, 6H).

Пример 23. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (1,38 мл, 7,87 ммоль) добавляли в 6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 56** (104 мг, 0,39 ммоль), гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (123 мг, 0,59 ммоль), HOBT (603 мг, 3,94 ммоль) и EDC (755 мг, 3,94 ммоль) в EtOAc (5 мл) и MeCN (5 мл) при 10°C. Полученный раствор перемешивали при 10°C в течение ночи в атмосфере N₂ (газ). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (6×50 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщ. соевым раствором (5×200 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент: 18–45%), с получением указанного в заголовке соединения (116 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₁₉H₁₈F₂N₅O₂S: 418,1144 найденное значение: 418,1158; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,05 – 8,95 (m, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,55 – 7,38 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 5,45 – 5,30 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,44 (t, 4H), 4,32 (d, 2H), 3,42 – 3,35 (m, перекрывается с пиком растворителя).

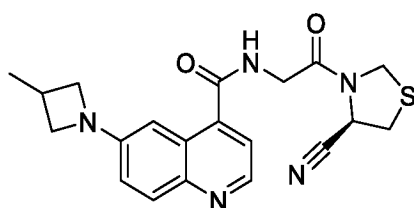
Пример 24. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,43 мл, 2,5 ммоль) добавляли в 6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 58** (65 мг, 0,25 ммоль), гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (103 мг, 0,50 ммоль), и TBTU (282 мг, 0,74 ммоль) в MeCN (6 мл) и EtOAc (6 мл) при 10°C. Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 4 ч. в атмосфере N₂ (газ). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (6×50 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщ. соевым раствором

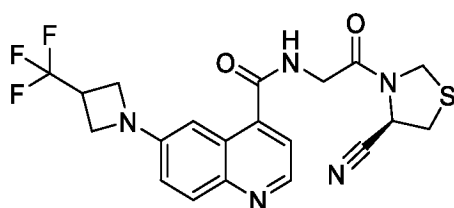
(5×50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod D (градиент: 20–45%), с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, 56%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₀H₂₁FN₅O₂S: 414,1394 найденное значение: 414,1394; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,05 – 8,96 (m, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 5,40 – 5,25 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 4,20 – 4,00 (m, 4H), 3,45 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,66 (d, 3H).

Пример 25. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метилазетидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид



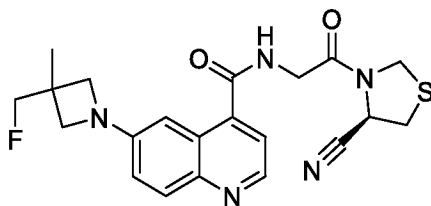
TEA (0,83 г, 8,3 ммоль) добавляли в смесь 6-(3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 60** (200 мг, 0,83 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (141 мг, 0,83 ммоль), EDC (317 мг, 1,65 ммоль) и HOBT (253 мг, 1,65 ммоль) в EtOAc (2,5 мл) и MeCN (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали насыщ. соевым раствором (3×50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 15–30%), с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 58%) в виде красного твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₀H₂₂N₅O₂S: 396,1488 найденное значение: 396,1490; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,69 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 5,40 – 5,25 (m, 1H), 4,83 – 4,65 (m, перекрывается с пиком растворителя), 4,44 (s, 2H), 4,35 – 4,18 (m, 3H), 3,77 – 3,67 (m, 2H), 3,36 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,00 – 2,85 (m, 1H), 1,35 (d, 3H).

Пример 26. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(трифторметил)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



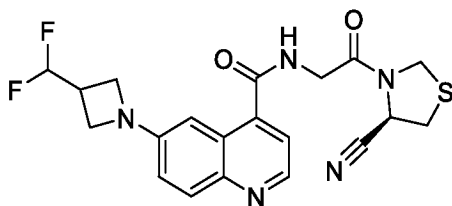
DIPEA (0,59 мл, 3,4 ммоль) добавляли в смесь 6-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 62** (100 мг, 0,34 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (116 мг, 0,68 ммоль), и HATU (261 мг, 0,68 ммоль) в EtOAc (2 мл) и MeCN (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 19–30%), с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 40%) в виде красного твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₀H₁₉F₃N₅O₂S: 450,1206 найденное значение: 450,1194; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,79 (brs, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,60 – 7,40 (m, 2H), 5,45 – 5,25 (m, 1H), 4,79 (d, перекрывается с пиком растворителя), 4,52 – 4,35 (m, 4H), 4,28 – 4,15 (m, 2H), 3,80 – 3,60 (m, 1H), 3,45 – 3,34 (m, 2H).

Пример 27. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



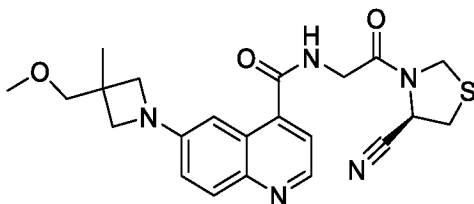
DIPEA (0,25 мл, 1,4 ммоль) добавляли в смесь 6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 64** (268 мг, 0,28 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (118 мг, 0,57 ммоль), HOBT (192 мг, 1,42 ммоль) и EDC (333 мг, 1,74 ммоль) в MeCN (3 мл) и EtOAc (3 мл) при 13°C. Полученный раствор перемешивали при 13°C в течение ночи в атмосфере N₂ (газ). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (5×100 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (3×50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент 17–30%), с получением указанного в заголовке соединения (66 мг, 54%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₃FN₅O₂S: 428,1550 найденное значение: 428,1538; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,40 – 5,25 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,68 (dd, 2H), 3,44 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,35 (s, 3H).

Пример 28. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(дифторметил)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,19 мл, 1,1 ммоль) добавляли в смесь 6-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 66** (120 мг, 0,43 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (90 мг, 0,43 ммоль), HOBT (99 мг, 0,65 ммоль) и EDC (124 мг, 0,65 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 20°C в атмосфере N₂ (газ). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, и разбавляли с помощью DCM (100 мл), и последовательно промывали с помощью насыщ. раствора NH₄Cl (50 мл), солевого раствора (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент 12–23%), с получением указанного в заголовке соединения (71 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассч. для C₂₀H₂₀F₂N₅O₂S: 432,1300 найденное значение: 432,1292; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,39 (td, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,15 – 4,05 (m, 2H), 3,95– 3,85 (m, 2H), 3,44 – 3,30 (m, перекрывается с пиком растворителя).

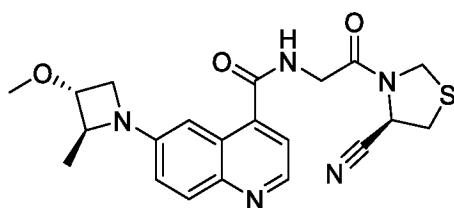
Пример 29. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,16 мл, 0,91 ммоль) добавляли в смесь 6-(3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 68** (65 мг, 0,23 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (57 мг, 0,27 ммоль), и NATU (129 мг, 0,34 ммоль) в MeCN (2 мл) и EtOAc (2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. DCM (10 мл) и насыщ. раствор NaHCO₃ (водн., 7 мл) добавляли в реакционную смесь, и смесь перемешивали, и фильтровали через фазоразделитель. Фазоразделитель промывали с помощью DCM и

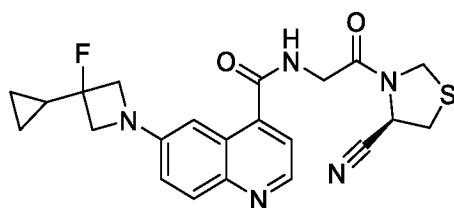
объединенный органический слой выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod SFC-D (градиент 2–94%), с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, 38%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{22}H_{26}N_5O_3S$: 440,1750 найденное значение: 440,1748; 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,93 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,80 (dd, 2H), 3,60 (dd, 2H), 3,32 – 3,41 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,31 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

Пример 30. *N*-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*S*,3*R*)-3-метокси-2-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



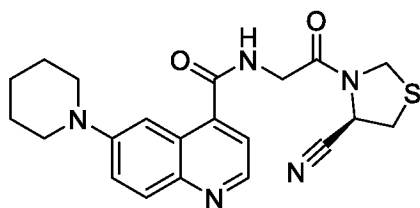
DIPEA (0,51 мл, 2,9 ммоль) добавляли в смесь 6-((2*S*,3*R*)-3-метокси-2-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 70** (160 мг, 0,59 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (183 мг, 0,88 ммоль), EDC (225 мг, 1,18 ммоль) и HOBT (180 мг, 1,18 ммоль) в EtOAc (5 мл) и MeCN (5 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент 13–23%), с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{21}H_{24}N_5O_3S$: 426,1594 найденное значение: 426,1576; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,01 – 8,91 (m, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,35 – 4,20 (m, 3H), 4,10 – 3,85 (m, 2H), 3,50 – 3,29 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,27 (s, 3H), 1,50 (d, 3H).

Пример 31. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-циклопропил-3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



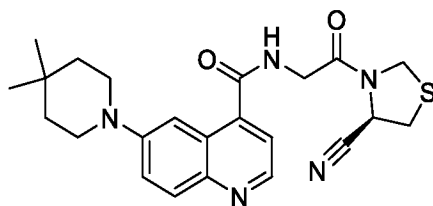
DIPEA (0,15 мл, 0,87 ммоль) добавляли в смесь 6-(3-циклопропил-3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 72** (100 мг, 0,35 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (73 мг, 0,35 ммоль), EDC (100 мг, 0,52 ммоль) и HOBT (71 мг, 0,52 ммоль) в EtOAc (8 мл) и MeCN (8 мл) при 20°C в атмосфере N₂ (газ). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), и последовательно промывали солевым раствором (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент 12–23%), с получением указанного в заголовке соединения (68 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₃FN₅O₂S: 440,1550 найденное значение: 440,1546; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (t, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,41 – 4,25 (m, 2H), 4,10 – 3,95 (m, 2H), 3,46 – 3,32 (m, 2H), 1,50 – 1,35 (m, 1H), 0,67 – 0,61 (2H, m), 0,49 (d, 2H),

Пример 32. (*R*)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



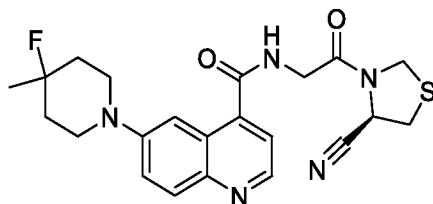
TEA (0,81 мл, 5,9 ммоль) медленно добавляли в смесь 6-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 74** (60 мг, 0,23 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (194 мг, 0,94 ммоль), и ТЗР (0,57 мл, 50% в EtOAc) в EtOAc (4 мл) при 15°C в атмосфере N₂ (газ). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение ночи в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь фильтровали, фильтрат промывали последовательно солевым раствором (3×10 мл) и водой (2×10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 15–30%), с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 12%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₄N₅O₂S: 410,1646 найденное значение: 410,1648; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,10 – 8,90 (m, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,72 – 7,53 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 5,50 – 5,20 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,36 – 4,22 (m, 2H), 3,40 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,75 – 1,50 (m, 6H).

Пример 33. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



TEA (0,34 мл, 2,5 ммоль) медленно добавляли в смесь 6-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 76** (70 мг, 0,25 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (102 мг, 0,49 ммоль), EDC (142 мг, 0,74 ммоль) и HOBT (113 мг, 0,74 ммоль) в DMF (5 мл) при 10°C в атмосфере N₂ (газ). Полученную суспензию перемешивали при 10°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (4×20 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (3×10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент 10–25%), с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 11%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₈N₅O₂S: 438,1958 найденное значение: 438,1946; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,74 – 7,50 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,37 – 3,32 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,65 – 1,35 (m, 4H), 0,96 (s, 6H).

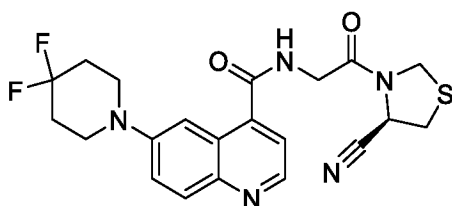
Пример 34. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-фтор-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,30 мл, 1,7 ммоль) медленно добавляли в смесь 6-(4-фтор-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 78** (50 мг, 0,17 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (72 мг, 0,35 ммоль), и NATU (198 мг, 0,52 ммоль) в DMF (5 мл) при 10°C в атмосфере N₂ (газ). Полученную смесь перемешивали при 10°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (3×20 мл).

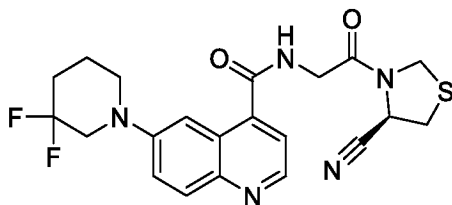
Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент 10–25%), с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 17%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$: 442,1708 найденное значение: 442,1726; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,05 – 8,91 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,32 – 4,24 (m, 2H), 3,82 – 3,60 (m, 2H), 3,55 – 3,07 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,94 – 1,62 (m, 4H), 1,35 (d, 3H).

Пример 35. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



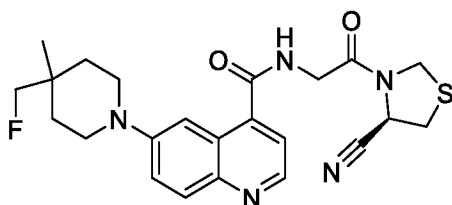
DIPEA (0,84 мл, 4,8 ммоль) добавляли в 6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 80** (140 мг, 0,48 ммоль), гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (98 мг, 0,57 ммоль), и ТЗР (0,91 мл, 50% в EtOAc) в DMF (8 мл) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 35 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×50 мл), фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент 25–55%), с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 13%) в виде бледно-желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 446,1456 найденное значение: 446,1452; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,01 (t, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,37 – 5,20 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,40 – 4,20 (m, 2H), 3,65 – 3,45 (m, 4H), 3,42 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,16 – 1,94 (m, 4H).

Пример 36. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



TEA (1,05 мл, 7,53 ммоль) добавляли в 6-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 82** (110 мг, 0,38 ммоль), гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (782 мг, 3,78 ммоль), и ТЗР (2,4 мл, 50% в EtOAc) в DMF (5 мл) при 10°C в атмосфере N₂ (газ). Полученную смесь перемешивали при 10°C в течение ночи в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (4×25 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (5×20 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент 10–25%), с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 17%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₂F₂N₅O₂S: 446,1456 найденное значение: 446,1460; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,10 – 8,90 (m, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,19 – 7,86 (m, 1H), 7,84 – 7,60 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 5,36 – 5,26 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,55 – 3,30 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,18 – 1,99 (m, 2H), 1,98 – 1,80 (m, 2H).

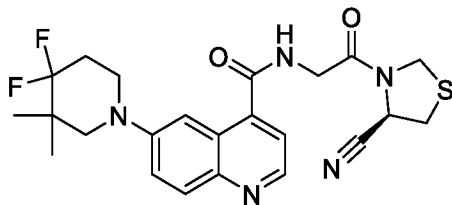
Пример 37. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-(фторметил)-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



TEA (1,10 мл, 7,87 ммоль) добавляли в 6-(4-(фторметил)-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 84** (119 мг, 0,39 ммоль), гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (327 мг, 1,57 ммоль), HOBT (532 мг, 3,94 ммоль) и EDC (755 мг, 3,94 ммоль) в DMF (5 мл) при 10°C в атмосфере N₂ (газ). Полученную суспензию перемешивали при 10°C в течение ночи в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (5×25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент 10–25%), с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 9%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₇FN₅O₂S: 456,1864 найденное значение: 456,1850; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,93 – 7,80 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,82 – 5,23 (m, 1H),

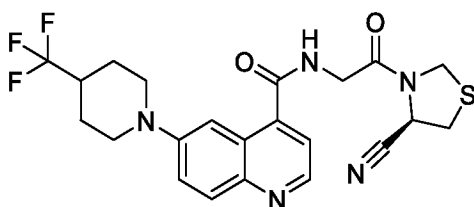
4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,35 – 4,07 (m, 4H), 3,70 – 3,00 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,75 – 1,55 (m, 2H), 1,53 – 1,34 (m, 2H), 1,01 (d, 3H).

Пример 38. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,4-дифтор-3,3-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксаимид



DIPEA (0,22 мл, 1,3 ммоль) добавляли в 6-(4,4-дифтор-3,3-диметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 86** (200 мг, 0,62 ммоль), гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (194 мг, 0,94 ммоль), и NATU (237 мг, 0,62 ммоль) в MeCN (10 мл) и EtOAc (10 мл) при 15°C в атмосфере N₂ (газ). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через силикагель. Фильтрат концентрировали, и повторно растворяли в DCM (100 мл), и последовательно промывали солевым раствором (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент 30–40%), с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) масса/заряд [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₆F₂N₅O₂S: 474,1770 найденное значение: 474,1760; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (t, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,37 – 5,29 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,62 – 3,35 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,28 – 2,12 (m, 2H), 1,12 (s, 6H).

Пример 39. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксаимид

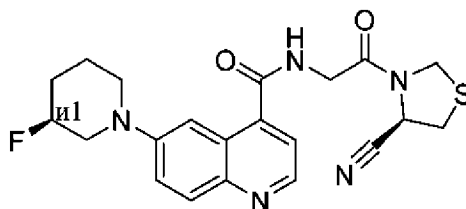


DIPEA (0,83 мл, 4,8 ммоль) добавляли в 6-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 88** (154 мг, 0,47 ммоль), гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (197 мг, 0,95 ммоль), и ТВТУ (540 мг, 1,42 ммоль) в DMF (5 мл) при 10°C в атмосфере N₂ (газ). Полученный раствор перемешивали при 10°C в течение ночи в атмосфере N₂ (газ).

Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (4×25 мл).

Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 10:1) и дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod D (градиент 10–40%), с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 12%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₃F₃N₅O₂S: 478,1518 найденное значение: 478,1514; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (t, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,81 – 7,63 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,40 – 4,20 (m, 2H), 4,09 (d, 2H), 3,70 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,91 (t, 2H), 1,94 (d, 2H), 1,70 – 1,45 (m, 2H).

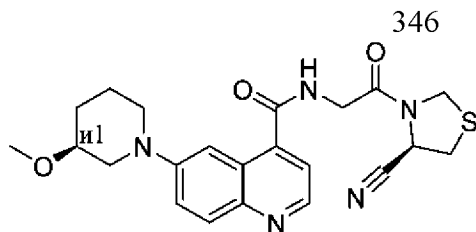
Пример 40. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((RS)-3-фторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



TEA (0,51 мл, 3,7 ммоль) добавляли в смесь 6-(3-фторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 90** (100 мг, 0,36 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (125 мг, 0,73 ммоль), HOBT (279 мг, 1,82 ммоль) и EDC (349 мг, 1,82 ммоль) в DMF (15 мл) при к. т. Смесь перемешивали в течение 15 ч. при к. т. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл).

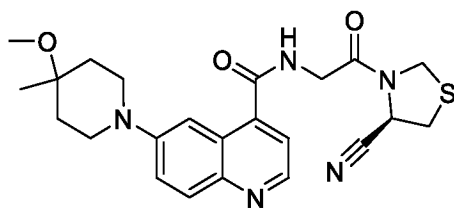
Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 12:1) и дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент 14–25%), с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₃FN₅O₂S: 428,1550 найденное значение: 428,1514; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75 – 7,55 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 5,00 – 4,50 (m, 3H), 4,30 (d, 1H), 3,66 – 3,20 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,06 – 1,47 (4H, m).

Пример 41. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((RS)-3-метоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,73 мл, 4,2 ммоль) добавляли в смесь 6-(3-метоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 92** (120 мг, 0,42 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (144 мг, 0,84 ммоль), и HATU (478 мг, 1,26 ммоль) в DMF (15 мл) при к. т. Смесь перемешивали в течение 15 ч. при к. т. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора (20 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого масла, которое очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 10:1), и затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент 57–67%), с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 6%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, найденное значение: 440,1722; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,10 – 8,90 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 – 7,56 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,85 – 3,70 (m, 1H), 3,66 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,10 – 2,80 (m, 2H), 2,10 – 1,72 (2H, d), 1,65 – 1,30 (m, 2H).

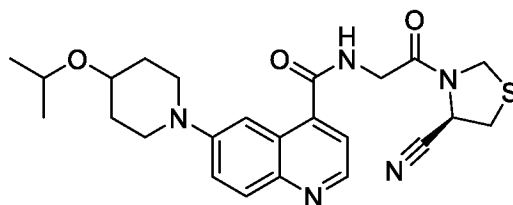
Пример 42. (*R*)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,22 мл, 1,3 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 94** (75 мг, 0,25 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (104 мг, 0,50 ммоль), HOBT (101 мг, 0,75 ммоль) и EDC (144 мг, 0,75 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в смеси насыщ. раствора NaHCO₃ (водн., 25 мл) и EtOAc (100 мл). Фазы разделяли, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл).

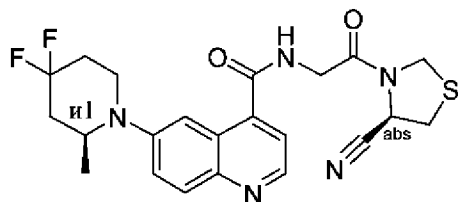
Органические слои объединяли и промывали водой (3×25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент 16–26%), с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассч. для C₂₃H₂₈N₅O₃S: 454,1908 найденное значение: 454,1918; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 – 7,55 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 2H), 3,55 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,25 – 3,13 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,90 – 1,68 (m, 2H), 1,66 – 1,49 (m, 2H), 1,12 (s, 3H).

Пример 43. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-изопропоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



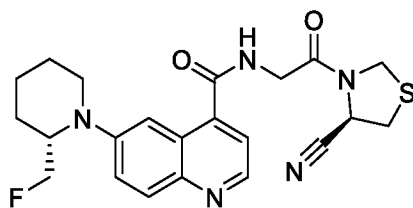
DIPEA (0,17 мл, 0,95 ммоль) добавляли в смесь 6-(4-изопропоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 96** (100 мг, 0,32 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (99 мг, 0,48 ммоль), EDC (91 мг, 0,48 ммоль) и HOBT (73 мг, 0,48 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент 20–30%), с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассч. для C₂₄H₃₀N₅O₃S: 468,2064 найденное значение: 468,2062; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,62 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 5,43 – 5,23 (m, 1H), 4,90 – 4,65 (m, перекрывается с пиком растворителя), 4,38 (s, 2H), 3,93 – 3,75 (m, 3H), 3,74 – 3,55 (m, 1H), 3,52 – 3,35 (m, 2H), 3,20 – 3,05 (m, 2H), 2,13 – 1,93 (m, 2H), 1,79 – 1,55 (m, 2H), 1,16 (d, 6H).

Пример 44. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((RS)-4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,43 мл, 2,5 ммоль) добавляли в смесь 6-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 98** (150 мг, 0,49 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (153 мг, 0,73 ммоль), EDC (141 мг, 0,73 ммоль) и HOBT (112 мг, 0,73 ммоль) в EtOAc (3 мл) и MeCN (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент 22–33%), с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₄F₂N₅O₂S: 460,1614 найденное значение: 460,1608; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,68 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 5,38 – 5,32 (m, 1H), 4,83 – 4,73 (m, перекрывается с пиком растворителя), 4,59 – 4,44 (m, 1H), 4,42 – 4,31 (m, 2H), 3,93 – 3,69 (m, 1H), 3,50 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,38 – 1,96 (m, 4H), 1,23 (td, 3H).

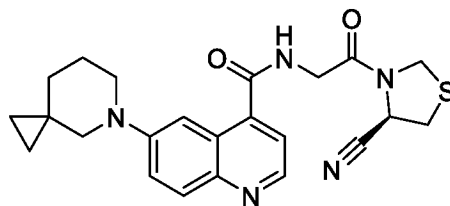
Пример 45. N-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(фторметил)-пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,27 мл, 1,6 ммоль) добавляли в раствор (*S*)-6-(2-(фторметил)пиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 100** (90 мг, 0,31 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (97 мг, 0,47 ммоль), EDC (90 мг, 0,47 ммоль) и HOBT (72 мг, 0,47 ммоль) в EtOAc (4 мл) и MeCN (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент 17–27%), с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 33%) в виде

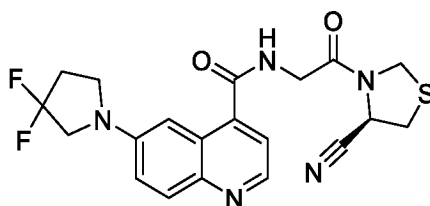
желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{22}H_{25}FN_5O_2S$: 442,1708 найденное значение: 442,1708; 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,59 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 – 7,55 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 5,40 – 5,27 (m, 1H), 4,87 – 4,65 (m, перекрывается с пиком растворителя), 4,58 – 4,43 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,86 – 3,66 (m, 1H), 3,54 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,25 – 3,13 (m, 1H), 2,03 – 1,60 (m, 6H).

Пример 46. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)хинолин-4-карбоксамид



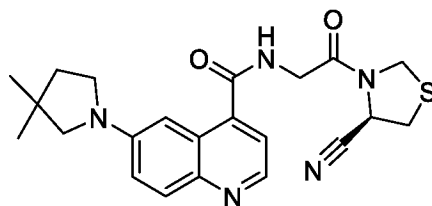
DIPEA (0,54 мл, 3,1 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 102** (107 мг, 0,31 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (129 мг, 0,62 ммоль), и TBTU (354 мг, 0,93 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 9°C. Полученный раствор перемешивали при 9°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси насыщ. раствора $NaHCO_3$ (водн., 60 мл) и EtOAc (80 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×75 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (4×50 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Органические слои объединяли и высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент 16–26%), с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 32%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{23}H_{26}N_5O_2S$: 436,1802, найденное значение: 436,1784; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,99 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 – 7,50 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,37 – 4,20 (m, 2H), 3,50 – 3,20 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,16 (s, 2H), 1,89 – 1,69 (m, 2H), 1,53 – 1,35 (m, 2H), 0,63 – 0,39 (m, 2H), 0,38 – 0,20 (m, 2H).

Пример 47. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,63 мл, 3,6 ммоль) добавляли в смесь 6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 104** (200 мг, 0,72 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (299 мг, 1,44 ммоль), EDC (276 мг, 1,44 ммоль), HOBT (194 мг, 1,44 ммоль) в EtOAc (6 мл) и MeCN (6 мл). Реакцию при 25°C в течение 10 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и промывали водой (3×10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент 17–29%), с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₀H₂₀F₂N₅O₂S: 432,1300, найденное значение: 432,1310; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,43 – 7,30 (m, 3H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,29 (d2H), 3,85 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,44 – 3,32 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,70 – 2,50 (m, перекрывается с пиком растворителя).

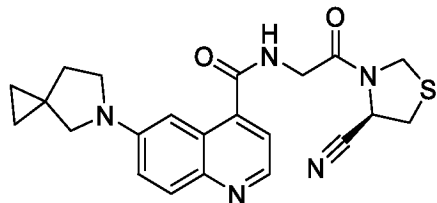
Пример 48. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



TEA (2,07 мл, 14,8 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 106** (347 мг, 0,74 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (385 мг, 1,86 ммоль), HOBT (568 мг, 3,71 ммоль) и EDC (711 мг, 3,71 ммоль) в MeCN (7 мл) и EtOAc (7 мл) при 7°C. Полученную суспензию перемешивали при 7°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток суспендировали в EtOAc и промывали раствором насыщ. NaHCO₃ (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл). Органические слои объединяли, и промывали водой (4×20 мл), и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P, с получением указанного в заголовке соединения (174 мг, 55%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₆N₅O₂S: 424,1802 найденное значение: 424,1806; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,29 – 7,15 (m, 2H), 5,30 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,51 –

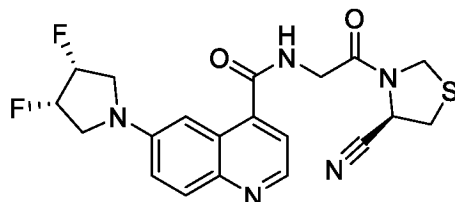
3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,15 (s, 2H), 1,80 (t, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,13 (s, H).

Пример 49. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (2,12 мл, 12,2 ммоль) добавляли в смесь 6-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 108** (346 мг, 0,61 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила **промежуточного соединения 4** (253 мг, 1,22 ммоль), HOBT (465 мг, 3,04 ммоль) и EDC (583 мг, 3,04 ммоль) в EtOAc (8 мл) и MeCN (8 мл) при 5°C. Полученный раствор перемешивали при 5°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси насыщ. раствора NaHCO₃ (водн., 80 мл) и EtOAc (100 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×100 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (4×25 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P, с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 47%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₄N₅O₂S: 422,1646, найденное значение: 422,1654; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,30 – 7,14 (m, 2H), 5,29 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,40 – 3,25 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,94 (t, 2H), 0,75 – 0,57 (m, 4H).

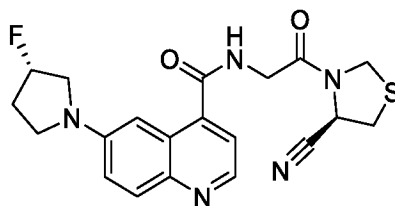
Пример 50. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



TEA (1,86 мл, 13,4 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-((3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 110** (335 мг, 0,67 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила,

промежуточного соединения 4 (347 мг, 1,67 ммоль), HOBT (511 мг, 3,34 ммоль) и EDC (640 мг, 3,34 ммоль) в EtOAc (9 мл) и MeCN (9 мл) при 5°C. Полученную суспензию перемешивали при 5°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток суспендировали в насыщ. растворе NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (4×25 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Органические слои объединяли и высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P, с получением указанного в заголовке соединения (128 мг, 44%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₀H₂₀N₅O₂S: 432,1300, найденное значение: 432,1294; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,06 – 8,89 (m, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 5,65 – 5,25 (m, 3H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,34 – 4,15 (m, 2H), 3,92 – 3,75 (m, 2H), 3,71 – 3,53 (m, 2H), 3,41 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя).

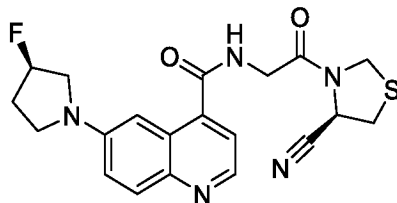
Пример 51. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (2,64 мл, 15,1 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-6-(3-фторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 112** (282 мг, 0,76 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (392 мг, 1,89 ммоль), и TBTU (860 мг, 2,27 ммоль) в EtOAc (7 мл) и MeCN (7 мл) при 6°C. Полученный раствор перемешивали при 5°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси насыщ. раствора NaHCO₃ (водн., 70 мл) и EtOAc (100 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×100 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (4×25 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (4×20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P, с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 38%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₀H₂₁FN₅O₂S: 414,1394, найденное значение: 414,1384; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 3H), 5,49 (d, 1H), 5,36 – 5,25 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72

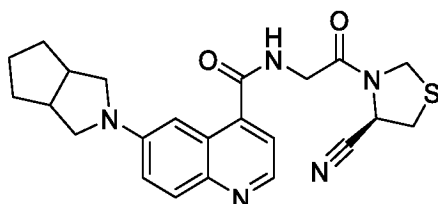
(d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,80 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,43 – 2,01 (m, 2H).

Пример 52. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (1,39 мл, 7,96 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (R)-6-(3-фторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 114** (297 мг, 0,80 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (248 мг, 1,19 ммоль), и TBTU (905 мг, 2,39 ммоль) в MeCN (7 мл) и EtOAc (7 мл) при 6°C. Полученный раствор перемешивали при 6°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли с помощью смеси насыщ. раствора NaHCO₃ (70 мл) и EtOAc (100 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×100 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (4×50 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (4×20 мл). Органические слои объединяли и высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P, с получением указанного в заголовке соединения (113 мг, 34%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₀H₂₁FN₅O₂S: 414,1394, найденное значение: 414,1406; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,48 – 7,22 (m, 3H), 5,49 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,35 – 4,24 (m, 2H), 3,74 – 3,68 (m, 1H), 3,64 – 3,37 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,38 – 2,17 (m, 2H).

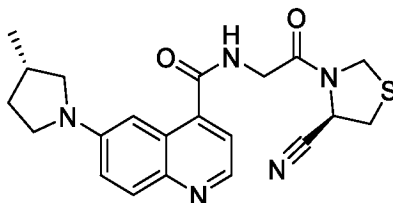
Пример 53. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,26 мл, 1,5 ммоль) добавляли в смесь 6-(гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 116** (85 мг, 0,30 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного**

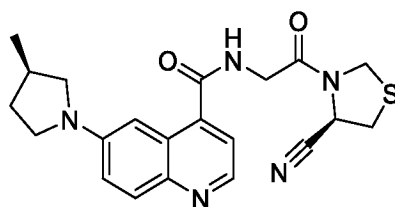
соединения 4 (94 мг, 0,45 ммоль), EDC (87 мг, 0,45 ммоль) и HOBT (69 мг, 0,45 ммоль) в EtOAc (5 мл) и MeCN (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент 23–33%), с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₆N₅O₂S: 436,1802, найденное значение: 436,1808; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 3H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,62 – 3,50 (m, 2H), 3,45 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,19 – 3,10 (m, 2H), 2,83 – 2,77 (m, 3H), 1,92 – 1,43 (m, 5H).

Пример 54. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((S)-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



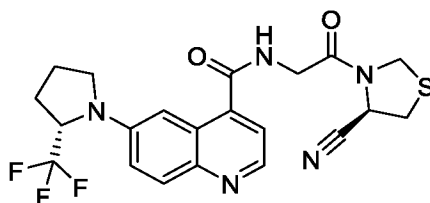
DIPEA (0,20 мл, 1,2 ммоль) добавляли в смесь (S)-6-(3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 118** (100 мг, 0,39 ммоль), и гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (100 мг, 0,59 ммоль), и HATU (297 мг, 0,78 ммоль) в MeCN (10 мл) и EtOAc (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 8:1) и затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент 20–30%), с получением указанного в заголовке соединения (56 мг, 35%) в виде красного твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₄N₅O₂S: 410,1646, найденное значение: 410,1634; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (t, 1H), 8,71 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,49 – 4,17 (m, 2H), 3,66 – 3,30 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,06 – 2,92 (m, 1H), 2,47 – 2,30 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 1,75 – 1,57 (m, 1H), 1,13 (d, 3H).

Пример 55. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,36 мл, 2,1 ммоль) добавляли в смесь (*R*)-6-(3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 120** (175 мг, 0,68 ммоль), и гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (175 мг, 1,02 ммоль), и HATU (519 мг, 1,37 ммоль) в MeCN (10 мл) и EtOAc (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 8:1) и затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент 17–36%), с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 29%) в виде красного твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₄N₅O₂S: 410,1646, найденное значение: 410,1650; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (t, 1H), 8,71 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,45 – 4,20 (m, 2H), 3,66 – 3,57 (m, 1H), 3,56 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,04 – 2,93 (m, 1H), 2,47 – 2,30 (m, 1H), 2,25 – 2,05 (m, 1H), 1,76 – 1,56 (m, 1H), 1,13 (d, 3H).

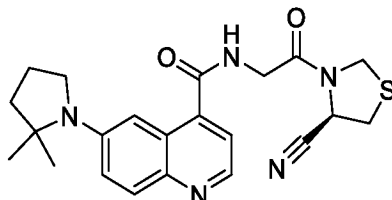
Пример 56. N-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-2-(трифторметил)-пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,37 мл, 2,1 ммоль) добавляли в смесь (*S*)-6-(2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 122** (130 мг, 0,42 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (131 мг, 0,63 ммоль), EDC (161 мг, 0,84 ммоль) и HOBT (128 мг, 0,84 ммоль) в EtOAc (5 мл) и MeCN (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент 25–35%), с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 57%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ.

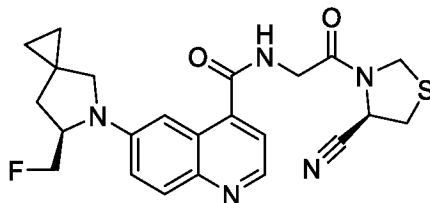
для $C_{21}H_{21}F_3N_5O_2S$: 464,1362, найденное значение: 464,1366; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,61 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,75 – 7,61 (m, 1H), 7,60 – 7,40 (m, 2H), 5,32 (dd, 1H), 4,84 – 4,66 (m, перекрывается с пиком растворителя), 4,47 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 3,91 – 3,74 (m, 1H), 3,50 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,38 – 2,06 (m, 4H).

Пример 57. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,40 мл, 2,3 ммоль) добавляли в смесь 6-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 124** (125 мг, 0,46 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (144 мг, 0,69 ммоль), EDC (133 мг, 0,69 ммоль) и HOBT (106 мг, 0,69 ммоль) в EtOAc (5 мл) и MeCN (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент 15–25%), с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 56%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{22}H_{26}N_5O_2S$: 424,1802, найденное значение: 424,1810; 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 4,84 – 4,65 (m, перекрывается с пиком растворителя), 4,37 (s, 2H), 3,58 – 3,48 (m, 2H), 3,47 – 3,33 (m перекрывается с пиком растворителя), 2,10 – 1,90 (m, 4H), 1,53 (s, 6H).

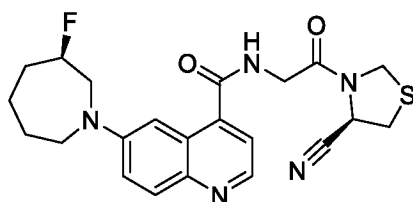
Пример 58. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R)-6-(фторметил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,47 мл, 2,7 ммоль) добавляли в смесь (*R*)-6-(6-(фторметил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 126** (160 мг, 0,53 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (166 мг, 0,80 ммоль), EDC (204 мг, 1,07 ммоль) и HOBT

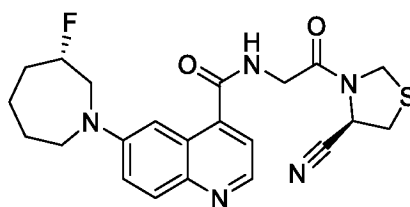
(163 мг, 1,07 ммоль) в EtOAc (6 мл) и MeCN (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент 18–28%), с получением указанного в заголовке соединения (145 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₅FN₅O₂S: 454,1708, найденное значение: 454,1712; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 3H), 5,27 (dd, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,73 – 4,12 (m, 6H), 3,51 – 3,15 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,35 (dd, 1H), 1,64 (d, 1H), 0,75 – 0,52 (m, 4H).

Пример 59. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R)-3-фторазепан-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



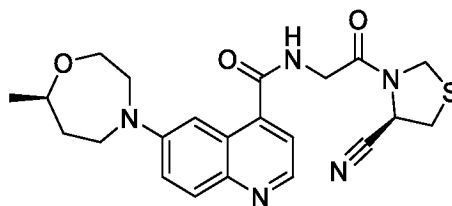
TEA (0,50 мл, 3,6 ммоль) добавляли в (R)-6-(3-фторазепан-1-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 130** (52 мг, 0,18 ммоль), гидрохлорид (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (150 мг, 0,72 ммоль), HOBT (276 мг, 1,80 ммоль) и EDC (346 мг, 1,80 ммоль) в DMF (5 мл) при 15°C. Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение ночи в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (9×50 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (5×200 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F, с получением указанного в заголовке соединения (39 мг, 49%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₅FN₅O₂S: 442,1708, найденное значение: 442,1702; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,05 – 8,80 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,59 – 7,41 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 5,18 – 4,92 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,96 – 3,81 (m, 1H), 3,63 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,00 – 1,58 (m, 5H), 1,52 – 1,28 (m, 1H).

Пример 60. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((S)-3-фторазепан-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



TEA (0,68 мл, 4,9 ммоль) добавляли в (*S*)-6-(3-фторазепан-1-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 132** (70 мг, 0,24 ммоль), гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (202 мг, 0,97 ммоль), HOBT (372 мг, 2,43 ммоль) и EDC (465 мг, 2,43 ммоль) в DMF (10 мл) при 13°C. Полученную суспензию перемешивали при 30°C в течение 5 ч. в атмосфере N₂ (газ). Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (9×50 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (5×200 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P, с получением указанного в заголовке соединения (58 мг, 54%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₅FN₅O₂S: 442,1708, найденное значение: 442,1698; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,58 – 7,41 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 5,33 – 4,80 (m, 3H), 4,76 – 4,50 (m, 1H), 4,36 – 4,15 (m, 2H), 4,07 – 3,73 (m, 2H), 3,70 – 3,30 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,89 – 1,32 (m, 6H).

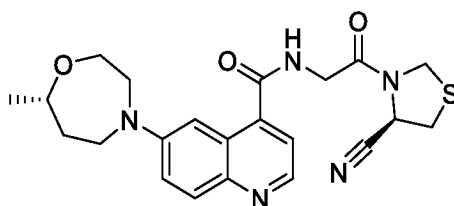
Пример 61. N-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-7-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,54 мл, 3,1 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии (*R*)-6-(7-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 134** (205 мг, 0,31 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (96 мг, 0,46 ммоль), и TBVTU (350 мг, 0,92 ммоль) в EtOAc (5 мл) и MeCN (5 мл) при 4°C. Полученный раствор перемешивали при 4°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси насыщ. раствора NaHCO₃ (70 мл) и EtOAc (100 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (4×25 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали с помощью

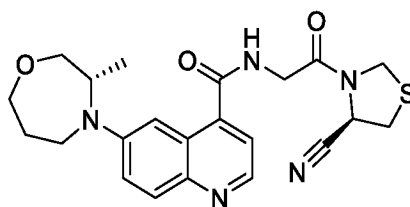
EtOAc (4×50 мл). Все органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F, с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, найденное значение: 440,1746; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 5,39 – 5,19 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,37 – 4,16 (m, 2H), 4,01 – 3,81 (m, 2H), 3,79 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,16 – 1,95 (m, 1H), 1,74 – 1,51 (m, 1H), 1,05 (d, 3H).

Пример 62. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((S)-7-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксамид



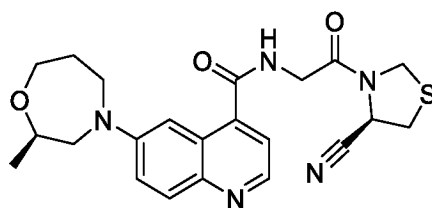
DIPEA (1,14 мл, 6,51 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии (S)-6-(7-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 136** (305 мг, 0,33 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (135 мг, 0,65 ммоль), HOBT (249 мг, 1,63 ммоль) и EDC (312 мг, 1,63 ммоль) в EtOAc (5 мл) и MeCN (5 мл) при 6°C. Полученный раствор перемешивали при 4°C в течение ночи и затем при 40°C дополнительно в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси насыщ. раствора NaHCO₃ (50 мл) и EtOAc (100 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (4×25 мл). Все органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F, с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, найденное значение: 440,1746; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,59 – 7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,33 – 4,19 (m, 2H), 4,05 3,80 (m, 2H), 3,78 – 3,23 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,17 – 1,98 (m, 1H), 1,75 – 1,50 (m, 1H), 1,07 (d, 3H).

Пример 63. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((S)-3-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,79 мл, 4,5 ммоль) добавляли по каплям в смесь (*R*)-6-(3-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 138** (65 мг, 0,23 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (94 мг, 0,45 ммоль), HOBT (348 мг, 2,27 ммоль) и EDC (435 мг, 2,27 ммоль) в MeCN (3 мл) и EtOAc (3 мл) при 10°C. Полученный раствор перемешивали при 10°C в течение ночи в атмосфере N₂ (газ). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (6×100 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (5×200 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C, с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 45%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, найденное значение: 440,1742; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (brs, 0,5H), 8,52 (d, 1H), 8,32 (brs, 0,5H), 7,84 (d, 1H), 7,54 – 7,35 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,37 – 4,10 (m, 3H), 4,00 (dd, 1H), 3,97 – 3,72 (m, 2H), 3,61 – 3,30 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,93 – 1,64 (m, 2H), 1,07 (d, 3H).

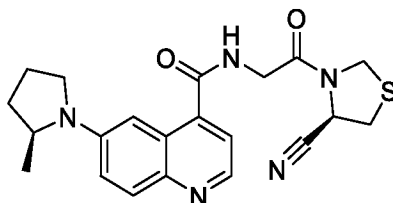
Пример 64. N-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,37 мл, 2,1 ммоль) добавляли в смесь (*R*)-6-(2-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 140** (100 мг, 0,35 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (90 мг, 0,52 ммоль), и HATU (266 мг, 0,70 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл). Смесь перемешивали в атмосфере воздуха при 25°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 19:1), затем препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент 15–25%), с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 20%) в виде красного твердого

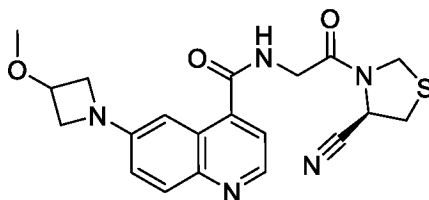
вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{22}H_{26}N_5O_3S$: 440,1750, найденное значение: 440,1724; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,18 (t, 1H), 8,74 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,67 – 7,50 (m, 2H), 5,38 – 5,18 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,39 – 4,25 (m, 2H), 4,23 – 4,01 (m, 2H), 3,93 – 3,75 (m, 2H), 3,60 – 3,31 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,29 – 3,06 (m, 2H), 2,19 – 1,98 (m, 1H), 1,95 – 1,80 (m, 1H), 1,20 (d, 3H).

Пример 65. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((S)-2-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,41 мл, 2,3 ммоль) добавляли в смесь (S)-6-(2-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 128** (100 мг, 0,39 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (122 мг, 0,59 ммоль), и HATU (297 мг, 0,78 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 19:1) и дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент 20–30%), с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 22%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{21}H_{24}N_5O_2S$: 410,1646, найденное значение: 410,1636; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,93 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39 – 7,18 (m, 3H), 5,40 – 5,25 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,37 – 4,19 (m, 2H), 4,15 – 4,00 (m, 1H), 3,57 – 3,18 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,16 – 1,94 (m, 3H), 1,80 – 1,60 (m, 1H), 1,17 (d, 3H).

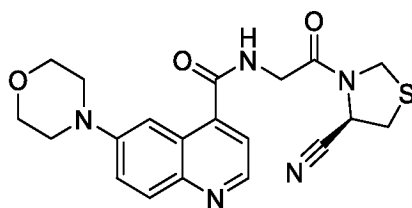
Пример 66. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



HATU (159 мг, 0,42 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной 6-(3-метоксиазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 142** (102 мг, 0,35 ммоль), и DIPEA (0,303 мл, 1,74 ммоль) в смеси MeCN (1,5 мл) и EtOAc (1,5 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего

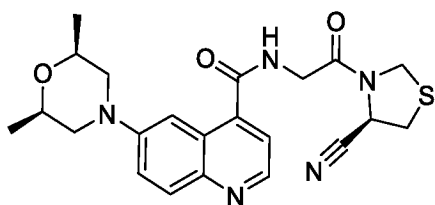
добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (87 мг, 0,42 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (8 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 6 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 5–45%), с получением указанного в заголовке соединения (0,071 г, 49%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассч. для C₂₀H₂₂N₅O₃S: 412,1438 найденное значение: 412,1442; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,14 (t, 1H), 8,79 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 5,34 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,42 – 4,29 (m, 3H), 4,27 – 4,18 (m, 2H), 3,83 (dd, 2H), 3,41 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 3,27 (s, 3H).

Пример 67. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-морфолинохинолин-4-карбоксамид



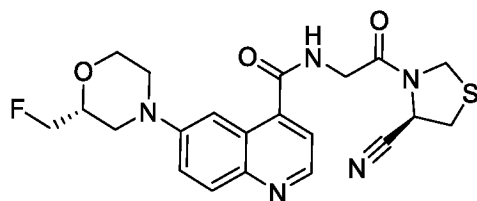
DIPEA (0,15 мл, 0,87 ммоль) добавляли в суспензию 6-морфолинохинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 144** (75 мг, 0,29 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (121 мг, 0,58 ммоль), HOBT (53 мг, 0,35 ммоль) и EDC (84 мг, 0,44 ммоль) в EtOAc (1 мл) и MeCN (1 мл). Получали прозрачный раствор желтого цвета, который перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ и солевого раствора. Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент 5–65%), с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 21%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассч. для C₂₀H₂₂N₅O₃S: 412,1438 найденное значение: 412,1437; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,71 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 5,24 (dd, 1H), 4,79 – 4,60 (m, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 4H), 3,35 – 3,28 (m, 6H).

Пример 68. *N*-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



Во флакон загружали *трет*-бутил-6-((2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 149** (121 мг, 0,35 ммоль), и 90% TFA (водн. раствор, 0,5 мл). Флакон нагревали при 50°C в течение 1 ч. 40 мин. Реакционную смесь концентрировали и совместно выпаривали из смеси H₂O и MeCN. MeCN (1,5 мл), EtOAc (1,5 мл) и DIPEA (0,305 мл, 1,75 ммоль) добавляли в остаток, затем добавляли NATU (0,16 г, 0,42 ммоль) и смесь перемешивали при в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,087 г, 0,42 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (25 мл) и 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл) и объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент 5–45%), с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 55%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750 найденное значение: 440,1756; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (t, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 2H), 3,89 (dd, 2H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 2,42 (t, 2H), 1,25 – 1,17 (m, 6H).

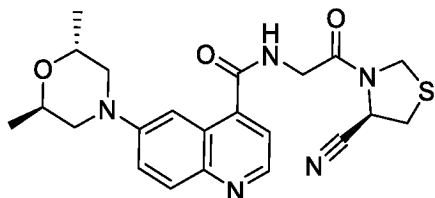
Пример 69. N-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-(фторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамид



NATU (0,730 г, 1,92 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной (*R*)-6-(2-(фторметил)морфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 146** (1,60 ммоль), и DIPEA (1,68 мл, 9,60 ммоль) в смеси MeCN (7 мл) и EtOAc (7 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,399 г, 1,92 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и последовательно промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 2×20 мл) и H₂O (2×10 мл). Органический слой

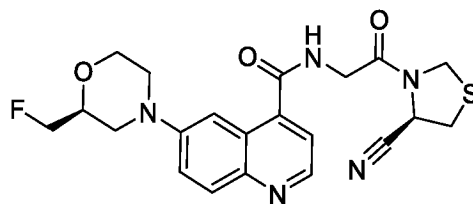
высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc, затем EtOAc:MeOH 20:1). Продукт дополнительно очищали дважды посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиенты: 0–30% и 5–35%). Продукт дополнительно очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc, затем EtOAc:MeOH, 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,314 г, 44%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$: 444,1500 найденное значение: 444,1506; ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,05 (t, 1H), 8,71 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,68 – 4,48 (m, 2H), 4,37 – 4,25 (m, 2H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 3,95 – 3,82 (m, 2H), 3,82 – 3,68 (m, 2H), 3,43 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 2,82 (td, 1H), 2,68 (t, 1H).

Пример 70. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2R,6R)-2,6-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



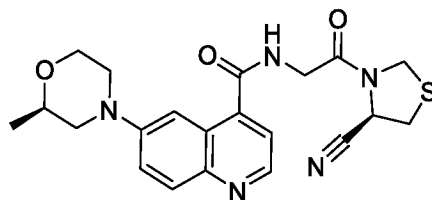
НАТУ (0,119 г, 0,31 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной 6-((2R,6R)-2,6-диметилморфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 148** (0,26 ммоль), и DIPEA (0,227 мл, 1,30 ммоль) в смеси MeCN (1,2 мл) и EtOAc (1,2 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,065 г, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4,5 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO_3 (водн. раствор, 5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 мл) и объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 15–55%). Соединение растворяли в EtOAc и органический слой промывали дважды с помощью H_2O , концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (0,042 г, 37%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 440,1750 найденное значение: 440,1746; ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,10 (t, 1H), 8,73 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,7 – 7,8 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,25 – 4,39 (m, 2H), 4,07 – 4,16 (m, 2H), 3,43 (td, 3H), 3,36 (dd, 1H), 3,12 (dd, 2H), 1,24 (d, 6H).

Пример 71. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((S)-2-(фторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамид



Во флакон загружали *трет*-бутил-(*S*)-6-(2-(фторметил)морфолино)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 150** (121 мг, 0,35 ммоль), и 90% TFA (водн. раствор, 0,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. 40 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток совместно выпаривали из смеси H₂O и MeCN. MeCN (1,5 мл), EtOAc (1,5 мл) и DIPEA (0,305 мл, 1,75 ммоль) добавляли в остаток, затем добавляли NATU (0,160 г, 0,42 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазаолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,087 г, 0,42 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (25 мл) и 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл) и объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент 5–45%), с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 42%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₃FN₅O₃S: 444,1500 найденное значение: 444,1496; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (t, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,68 – 4,47 (m, 2H), 4,37 – 4,25 (m, 2H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 3,93 – 3,82 (m, 2H), 3,82 – 3,68 (m, 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 2,85 (td, 1H), 2,68 (t, 1H).

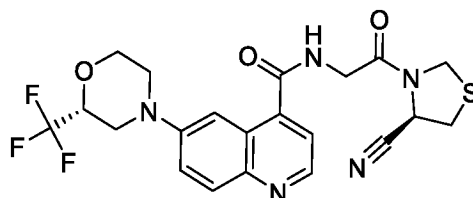
Пример 72. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R)-2-метилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



NATU (0,160 г, 0,42 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной (*R*)-6-(2-метилморфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 152** (0,134 г), и DIPEA (0,306 мл, 1,75 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (3 мл, 1:1) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазаолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,087 г,

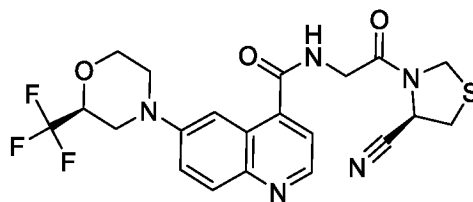
0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (6 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 6 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×3 мл) и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент 5–55%), с получением указанного в заголовке соединения (56 мг, 38%) в виде красного/оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассч. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594 найденное значение: 426,1582; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (t, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,39 – 4,25 (m, 2H), 4,01 – 3,94 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,74 – 3,62 (m, 3H), 3,42 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 2,83 (td, 1H), 1,22 (d, 3H).

Пример 73. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R)-2-(трифторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамид



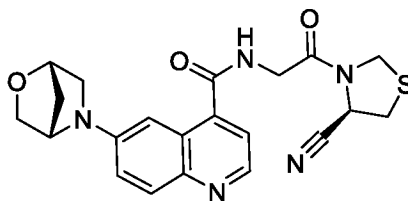
НATU (0,137 г, 0,36 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной (R)-6-(2-(трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 154** (0,30 ммоль), и DIPEA (0,262 мл, 1,50 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (2,8 мл, 1:1) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение ~1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,075 г, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4,5 ч. при к. т., разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 мл) и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 5–55%). Очищенное соединение растворяли в EtOAc и последовательно промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн.) и H₂O (2×). Органический слой концентрировали и лиофилизировали из смеси MeCN/H₂O с получением указанного в заголовке соединения (0,066 г, 46%) в виде твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассч. для C₂₁H₂₁F₃N₅O₃S: 480,1312 найденное значение: 480,1308; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (t, 1H), 8,74 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,26 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,45 – 4,39 (m, 1H), 4,37 – 4,25 (m, 2H), 4,14 (d, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,89 – 3,8 (m, 2H), 3,43 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 2,96 – 2,84 (m, 2H).

Пример 74. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((S)-2-(трифторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамид



НАТУ (0,137 г, 0,36 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной (S)-6-(2-(трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 156** (0,30 ммоль), и DIPEA (0,262 мл, 1,50 ммоль) в MeCN (1,4 мл) и EtOAc (1,4 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,075 г, 0,36 ммоль), и смесь перемешивали в течение 4,5 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 мл) и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 5–55%). Продукт разделяли между EtOAc и 8% NaHCO₃ (водн. раствор). Органический слой промывали небольшими порциями H₂O (3×), концентрировали и лиофилизировали из смеси MeCN/H₂O с получением указанного в заголовке соединения (0,043 г, 30%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассч. для C₂₁H₂₁F₃N₅O₃S: 480,1312, найденное значение: 480,1302; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,04 (t, 1H), 8,74 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,29 – 5,24 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,31 (dd, 2H), 4,15 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,89 – 3,79 (m, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,37 (dd, 1H), 2,99 – 2,88 (m, 2H).

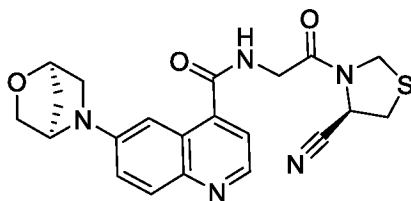
Пример 75. 6-((1S,4S)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-N-(2-((R)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид



НАТУ (0,141 г, 0,37 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной 6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 158** (0,31 ммоль), и DIPEA (0,271 мл, 1,55 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (2,8 мл, 1:1) при к. т. и реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин. Добавляли гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное**

соединение 4 (0,077 г, 0,37 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 мл) и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент 5–45%), с получением оранжевого твердого вещества, которое растворяли в EtOAc. Органический слой промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 2×) и H₂O (2×). Органический слой концентрировали и лиофилизировали из смеси MeCN и H₂O с получением указанного в заголовке соединения (0,035 г, 27%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₂N₅O₃S: 424,1438 найденное значение: 424,1442; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,36 (dd, 2H), 5,31 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,77 (brs, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,66 (brs, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 2H), 3,84 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 3,14 (d, 1H), 1,98 (dd, 1H), 1,89 (d, 1H).

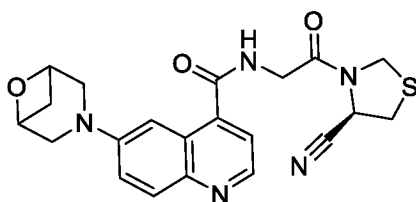
Пример 76. 6-((1*R*,4*R*)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид



НАТУ (0,128 г, 0,34 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной 6-((1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 160** (0,28 ммоль), и DIPEA (0,245 мл, 1,40 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (2,6 мл, 1:1) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,070 г, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 мл) и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc, затем EtOAc:MeOH, 6:1). Соединение дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент 5–45%). Соединение разделяли между EtOAc и 8% NaHCO₃ (водн. раствор). Органический слой промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор), затем H₂O (2×). Органический слой концентрировали и повторяли последовательность промывания. Неочищенное

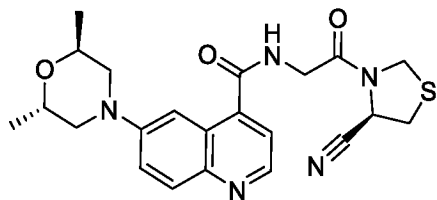
соединение очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии (EtOAc:MeOH, 6:1) и лиофилизировали из смеси MeCN/H₂O с получением указанного в заголовке соединения (0,026 г, 22%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₂N₅O₃S: 424,1438 найденное значение: 424,1430; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,79 (brs, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,68 – 4,64 (m, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,82 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,38 – 3,36 (m, 1H), 2,02 – 1,96 (m, 1H), 3,14 (d, 1H), 1,88 (m, 1H).

Пример 77. 6-(6-Окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-N-(2-((R)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид



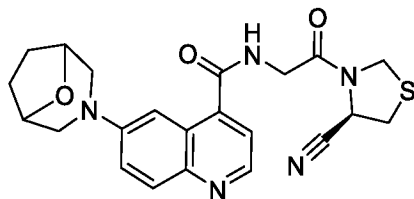
НАТУ (0,137 г, 0,36 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной 6-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 162** (0,30 ммоль), и DIPEA (0,262 мл, 1,50 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (2,8 мл, 1:1) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин., после чего добавляли гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,075 г, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4,5 ч. при к. т., разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и промывали с помощью 5 мл 8% NaHCO₃ (водн. раствор). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 мл) и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 5–45%), затем прямофазовой флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc:MeOH, 9:1). Подходящие фракции объединяли, концентрировали и остаток разделяли между EtOAc и NaHCO₃ (водн. раствор). Органический слой промывали с помощью H₂O (3×), концентрировали и лиофилизировали из смеси MeCN/H₂O с получением указанного в заголовке соединения (0,028 г, 22%) в виде твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₂N₅O₃S: 424,1438 найденное значение: 424,1454; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,76 (d, 2H), 4,71 (d, 1H), 4,37 – 4,23 (m, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,43 – 3,34 (m, 2H), 3,16 (q, 1H), 1,94 (d, 1H).

Пример 78. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2S,6S)-2,6-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



НАТУ (0,114 г, 0,30 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной 6-((2*S*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 164** (0,25 ммоль), и DIPEA (0,218 мл, 1,25 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (2,2 мл, 1:1) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,062 г, 0,30 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. 45 мин. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и промывали дважды с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 5 + 3 мл), затем H₂O (2×5 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством нормально-фазовой флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc, затем EtOAc:MeOH, 10:1). Соединение дополнительно очищали дважды посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиенты: 15–55% и 5–45%), с получением указанного в заголовке соединения (0,041 г, 38%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750 найденное значение: 440,1754; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (t, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 4,15 – 4,06 (m, 2H), 3,44 – 3,37 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,08 (dd, 2H), 1,25 (d, 6H).

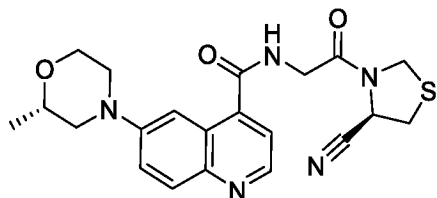
Пример 79. 6-(8-Окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид



НАТУ (0,137 г, 0,36 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 166** (0,30 ммоль), и DIPEA (0,262 мл, 1,50 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (2,8 мл, 1:1) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,075 г, 0,36 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью

EtOAc (3 мл) и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc, затем EtOAc:MeOH, 6:1) и дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 5–50%). Соединение растворяли в EtOAc и органический слой промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 2×) и H₂O (2×), концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (0,051 г, 39%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₄N₅O₃S: 438,1594 найденное значение: 438,1608; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,36 – 4,23 (m, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,41 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 2,95 (ddd, 2H), 1,86 (s, 4H).

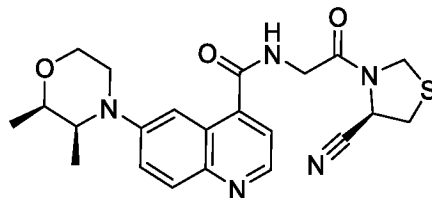
Пример 80. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((S)-2-метилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



NATU (0,137 г, 0,36 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной (S)-6-(2-метилморфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 168** (0,30 ммоль), и DIPEA (0,262 мл, 1,50 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (2,8 мл, 1:1) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,075 г, 0,36 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 мл) и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент 5–45%). Соединение растворяли в EtOAc и органический слой промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор) и H₂O (3×), концентрировали и лиофилизировали. Соединение дополнительно очищали посредством нормально-фазовой флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc, затем EtOAc:MeOH, 20:1) и лиофилизировали из смеси MeCN/H₂O с получением указанного в заголовке соединения (0,041 г, 32%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594 найденное значение: 426,1588; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,04 (t, 1H), 8,69 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,87

(d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,72 – 3,63 (m, 2H), 3,44 – 3,34 (m, 2H), 2,78 (td, 1H), 2,47 (d, 1H), 1,22 (d, 3H).

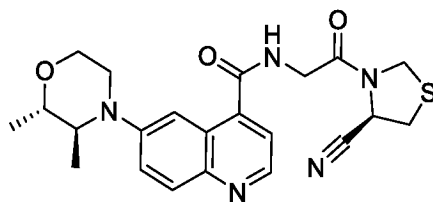
Пример 81. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2R,3S)-2,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



НАТУ (0,160 г, 0,42 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной 6-((2R,3S)-2,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 170** (0,35 ммоль), и DIPEA (0,306 мл, 1,75 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (3,2 мл, 1:1) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,087 г, 0,42 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 10 мл), затем H₂O (2 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc, затем EtOAc:MeOH, 20:1). Соединение дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 0–30% за 30 мин.), затем прямофазовой флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc, затем EtOAc:MeOH, 20:1). Соединение лиофилизировали из смеси MeCN/H₂O с получением указанного в заголовке соединения (0,073 г, 47%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, найденное значение: 440,1752;

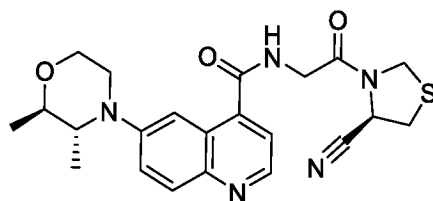
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,01 (t, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,14 – 4,08 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 3,63 (td, 1H), 3,47 – 3,34 (m, 3H), 3,06 (td, 1H), 1,14 (d, 3H), 0,93 (d, 3H).

Пример 82. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2S,3S)-2,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



НАТУ (0,114 г, 0,30 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной 6-((2S,3S)-2,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 172** (0,25 ммоль), и DIPEA (0,218 мл, 1,25 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (2,2 мл, 1:1) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,062 г, 0,30 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (15 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 6+3 мл) и H₂O (2×2 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc, затем EtOAc/MeOH, 20:1). Соединение дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 0–30% в 30 мин.), с получением указанного в заголовке соединения (0,056 г, 51%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750 найденное значение: 440,1750; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (t, 1H), 8,71 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,92 – 3,84 (m, 1H), 3,75 – 3,64 (m, 3H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 3,27 – 3,18 (m, 2H), 1,34 (d, 3H), 1,06 (d, 3H).

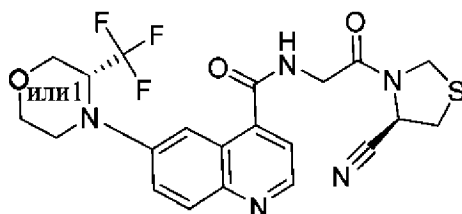
Пример 83. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2R,3R)-2,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



НАТУ (0,110 г, 0,29 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной 6-((2R,3R)-2,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 174** (0,24 ммоль), и DIPEA (0,210 мл, 1,20 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (2,2 мл, 1:1) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,060 г, 0,29 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч.

при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (15 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 6+3 мл), затем H₂O (2×2 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc, затем EtOAc:MeOH, 10:1). Соединение дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 5–35%), с получением указанного в заголовке соединения (0,048 г, 46%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750 найденное значение: 440,1756; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (t, 1H); 8,71 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,75 – 3,65 (m, 3H), 3,43 – 3,34 (m, 2H), 3,30 – 3,17 (m, 2H), 1,34 (d, 3H), 1,07 (d, 3H).

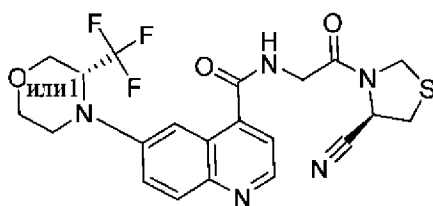
Пример 84. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R*)-3-(трифторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамид, изомер 1



изомер 1

НАТУ (0,119 г, 0,31 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору неочищенной *rel*-(R)-6-(3-(трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, изомера 1, **промежуточного соединения 178** (0,26 ммоль), и DIPEA (0,227 мл, 1,30 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (2,4 мл, 1:1) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,065 г, 0,31 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (8 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 5–55%), с получением указанного в заголовке соединения (0,082 г, 66%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₁F₃N₅O₃S: 480,1312, найденное значение: 480,1308; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (t, 1H), 8,74 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,85 – 7,78 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 5,34 (dd, 1H), 5,11 – 5,01 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,38 – 4,27 (m, 2H), 4,24 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,89 – 3,82 (m, 1H), 3,64 (td, 1H), 3,55 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя).

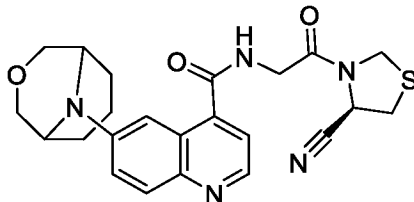
Пример 85. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R*)-3-(трифторметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамид, изомер 2



Изомер 2

НАТУ (0,128 г, 0,34 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору неочищенной *rel*-(R)-6-(3-(трифторметил)морфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, изомера 2, **промежуточного соединения 179** (0,150 г, 0,28 ммоль), и DIPEA (0,245 мл, 1,40 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (2,4 мл, 1:1) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (R)-3-глицилтиазаолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,070 г, 0,34 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (8 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 5–55%), с получением указанного в заголовке соединения (0,085 г, 63%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₁F₃N₅O₃S: 480,1312, найденное значение: 480,1308; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (t, 1H), 8,73 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,83 – 7,76 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 5,29 (dd, 1H), 5,11 – 5,03 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 2H), 4,06 (dd, 1H), 3,89 – 3,81 (m, 1H), 3,64 (td, 1H), 3,56 – 3,32 (m, перекрывается с пиком растворителя).

Пример 86. 6-(3-Окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-N-(2-((R)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид

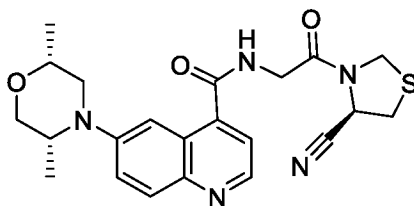


НАТУ (0,068 г, 0,18 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору неочищенной 6-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 181** (0,070 г, 0,15 ммоль), и DIPEA (0,131 мл, 0,75 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (1,2 мл, 1:1) при к. т. и реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин. Добавляли гидрохлорид (R)-3-глицилтиазаолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,037 г, 0,18 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч.

при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (8 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 5–55%), с получением указанного в заголовке соединения (0,040 г, 60%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₆N₅O₃S: 452,1750, найденное значение: 452,1756; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,01 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,29 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,35 – 4,22 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 3,85 (d, 2H), 3,44 – 3,35 (m,

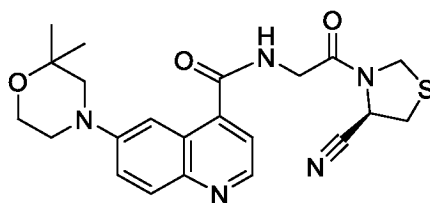
перекрывается с пиком растворителя), 2,55 – 2,52 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,98 – 1,83 (m, 2H), 1,83 – 1,70 (m, 2H), 1,58 – 1,48 (m, 1H).

Пример 87. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2R,5R)-2,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



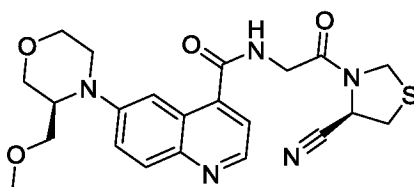
НАТУ (0,160 г, 0,42 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной 6-((2R,5R)-2,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 183** (0,35 ммоль), и DIPEA (0,305 мл, 1,75 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (3 мл, 1:1) и смесь перемешивали в течение 1 мин. Добавляли гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,087 г, 0,42 ммоль), и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (25 мл) и 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл) и объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 5–45%), с получением указанного в заголовке соединения (0,072 г, 47%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, найденное значение: 440,1748; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,20 – 4,14 (m, 1H), 3,85 – 3,73 (m, 2H), 3,69 – 3,53 (m, 2H), 3,45 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,75 (dd, 1H), 1,27 (d, 3H), 1,05 (d, 3H).

Пример 88. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,2-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



НАТУ (0,160 г, 0,42 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной 6-(2,2-диметилморфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 185** (0,35 ммоль), и DIPEA (0,305 мл, 1,75 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (3 мл, 1:1) и смесь перемешивали в течение 1 мин. Добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,087 г, 0,42 ммоль), и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (25 мл) и 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл) и объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 5–55%), с получением указанного в заголовке соединения (0,076 г, 49%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, найденное значение: 440,1768; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (t, 1H), 8,69 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,36 – 4,26 (m, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,47 – 3,15 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,28 (s, 6H).

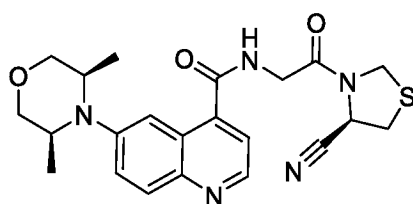
Пример 89. N-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-(метоксиметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамид



Во флакон, содержащий *трет*-бутил-(*S*)-6-(3-(метоксиметил)морфолино)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 186** (146 мг, 0,41 ммоль), добавляли 4 М HCl в диоксане (2 мл, 8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток суспендировали в EtOAc, и концентрировали (×2). Смесь MeCN/EtOAc (4,8 мл, 1:1) добавляли в остаток при к. т., затем добавляли DIPEA (0,430 мл, 2,46 ммоль) и НАТУ (0,187 г, 0,49 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,102 г, 0,49 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои

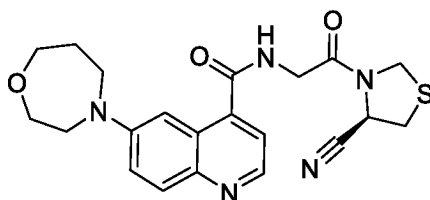
высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-D, с получением указанного в заголовке соединения (0,062 г, 33%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 456,1700, найденное значение: 456,1698; ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,00 (t, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 4,02 – 3,95 (m, 2H), 3,70 – 3,64 (m, 2H), 3,58 (td, 1H), 3,45 – 3,42 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,24 – 3,13 (m, перекрывается с пиком растворителя).

Пример 90. *N*-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



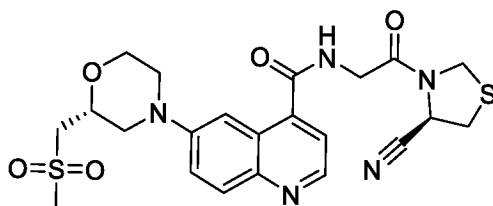
НАТУ (0,091 г, 0,24 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору неочищенной 6-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 188** (0,2 ммоль), и DIPEA (0,210 мл, 1,20 ммоль) в смеси $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (2,4 мл, 1:1) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,050 г, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к. т., разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 0,4 М NaOH (водн. раствор, 4,5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-D, с получением указанного в заголовке соединения (0,039 г, 44%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 440,1750, найденное значение: 440,1744; ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,01 (t, 1H), 8,69 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 2H), 3,87 – 3,81 (m, 2H), 3,75 – 3,66 (m, 4H), 1,09 (d, 6H).

Пример 91. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,4-оксазепан-4-ил)-хинолин-4-карбоксамид



Во флакон загружали *трет*-бутил-6-(1,4-оксазепан-4-ил)хинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 189** (0,085 г, 0,25 ммоль), и 90% TFA (водн. раствор, 0,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, в остаток добавляли смесь гептана и DCM (3 мл, 2:1) и смесь концентрировали. Смесь MeCN/EtOAc (3 мл, 1:1) и DIPEA (0,261 мл, 1,50 ммоль) добавляли в остаток, затем добавляли HATU (0,114 г, 0,30 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,062 г, 0,30 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. и затем разделяли между EtOAc (4 мл) и 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×1 мл) и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-A, затем препаративной HPLC, PrepMethod V (градиент: 5–95%), с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 27%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594 найденное значение: 426,1576; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 5,26 (dd, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,30 – 4,18 (m, 2H), 3,76 – 3,66 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,57 – 3,51 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,38 – 3,29 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,95 – 1,88 (m, 2H).

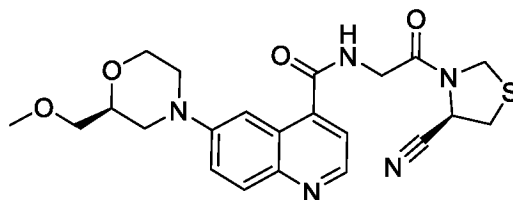
Пример 92. N-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-2-((метилсульфонил)-метил)морфолино)хинолин-4-карбоксамид



Соединение синтезировали и очищали аналогично процедуре **примера 91**, начиная с *трет*-бутил-(*R*)-6-(2-((метилсульфонил)метил)морфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 193** (0,102 г, 0,25 ммоль), и гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (0,062 г, 0,30 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 20%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₆N₅O₅S₂: 504,1370 найденное значение: 504,1372; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (m, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,31 – 5,27 (m, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,10 – 3,99 (m, 2H), 3,88 – 3,81 (m, 1H), 3,75 – 3,65 (m, 2H), 3,53 (dd, перекрывается с пиком

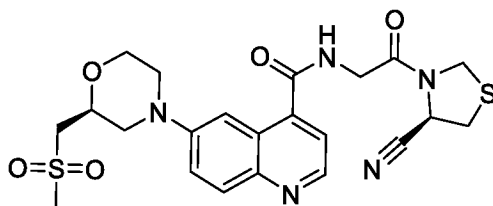
растворителя), 3,37 – 3,27 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,01 (s, 3H), 2,91 – 2,82 (m, 1H), 2,73 – 2,68 (m, 1H).

Пример 93. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((S)-2-(метоксиметил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамид



Соединение синтезировали и очищали аналогично процедуре **примера 91**, начиная с *трет*-бутил-(*S*)-6-(2-(метоксиметил)морфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 194** (76 мг, 0,25 ммоль), и гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (0,062 г, 0,30 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения (0,026 г, 22%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₂H₂₆N₅O₄S: 456,1700 найденное значение: 456,1712; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,29 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 2H), 3,99 – 3,93 (m, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 3H), 3,64 (td, 1H), 3,48 – 3,42 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,35 – 3,31 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,27 (s, 3H), 2,80 (td, 1H), 2,61 – 2,56 (m, перекрывается с пиком растворителя).

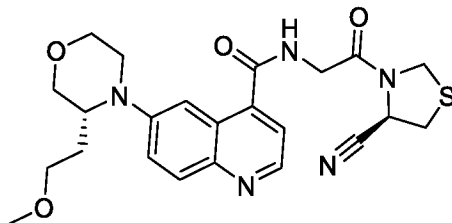
Пример 94. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((S)-2-((метилсульфонил)-метил)морфолино)хинолин-4-карбоксамид



Соединение синтезировали аналогично процедуре **примера 91**, начиная с *трет*-бутил-(*S*)-6-(2-((метилсульфонил)метил)морфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 198** (0,102 г, 0,25 ммоль), и гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (0,062 г, 0,30 ммоль). Соединение очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-A, затем PrepMethod SFC-D, с получением указанного в заголовке соединения (0,023 г, 18%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₂H₂₆N₅O₅S₂: 504,1370, найденное значение: 504,1364; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (t, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,31 – 5,26 (m, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 2H), 4,09 – 3,98 (m, 2H),

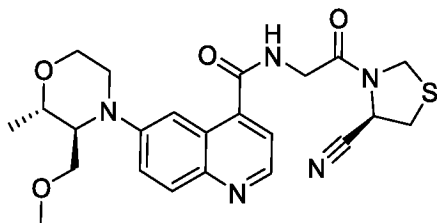
3,86 (d, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,52 (dd, перекрывается с пиком растворителя), 3,34 – 3,27 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,01 (s, 3H), 2,93 – 2,84 (m, 1H), 2,74 – 2,67 (m, 1H).

Пример 95. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R)-3-(2-метоксиэтил)-морфолино)хинолин-4-карбоксамид



Соединение синтезировали аналогично процедуре **примера 91**, начиная с *трет*-бутил-*(R)*-6-(3-(2-метоксиэтил)морфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 201** (0,093 г, 0,25 ммоль), и гидрохлорида *(R)*-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (0,062 г, 0,30 ммоль). Соединение очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-A, затем препаративной HPLC, PrepMethod F, с получением указанного в заголовке соединения (0,031 г, 25%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{23}H_{28}N_5O_4S$: 470,1856, найденное значение: 470,1846; 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,59 – 7,56 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 5,26 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,30 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,66 – 3,63 (m, 2H), 3,58 – 3,48 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,46 – 3,42 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,39 – 3,29 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,17 – 3,10 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,09 (s, 3H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,65 – 1,57 (m, 1H).

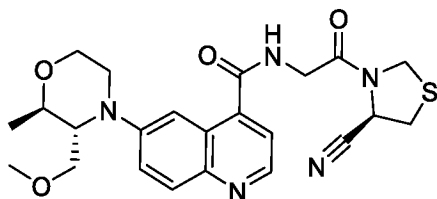
Пример 96. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2S,3S)-3-(метоксиметил)-2-метилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



Соединение синтезировали и очищали аналогично процедуре **примера 91**, начиная с *трет*-бутил-6-((2S,3S)-3-(метоксиметил)-2-метилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 204** (0,093 г, 0,25 ммоль), и гидрохлорида *(R)*-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (0,062 г, 0,30 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения (0,030 г, 25%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{23}H_{28}N_5O_4S$: 470,1856 найденное значение: 470,1848; 1H ЯМР (600

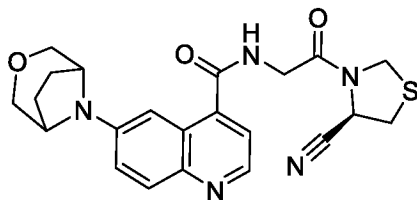
МГц, DMSO- d_6) δ 8,96 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 5,26 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,29 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,88 (td, 1H), 3,83 – 3,80 (m, 1H), 3,67 – 3,61 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,42 – 3,28 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,17 (dd, 1H), 3,15 – 3,12 (m, 5H), 1,35 (d, 3H).

Пример 97. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((2R,3R)-3-(метоксиметил)-2-метилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



Соединение синтезировали аналогично процедуре **примера 91**, начиная с *трет*-бутил-6-((2R,3R)-3-(метоксиметил)-2-метилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 207** (0,093 г, 0,25 ммоль), и гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (0,062 г, 0,30 ммоль). Соединение очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-A, затем PrepMethod SFC-D, с получением указанного в заголовке соединения (0,045 г, 36%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₈N₅O₄S: 470,1856 найденное значение: 470,1856; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8,96 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,27 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,26 (d, 2H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,87 (td, 1H), 3,84 – 3,78 (m, 1H), 3,69 – 3,61 (m, 2H), 3,43 – 3,27 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,19 (td, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,35 (d, 3H).

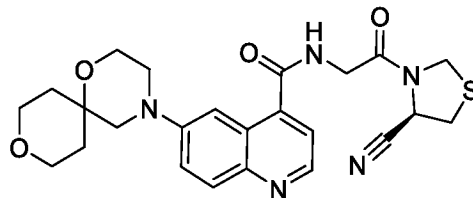
Пример 98. 6-(3-Окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(2-((R)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид



Соединение синтезировали и очищали аналогично процедуре **примера 91**, начиная с *трет*-бутил-6-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 208** (0,085 г, 0,25 ммоль), и гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (0,062 г, 0,30 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения (0,054 г, 49%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₄N₅O₃S: 438,1594, найденное значение: 438,1606; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,99 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,35 (d,

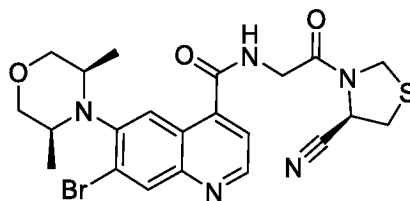
1H), 5,29 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,43 – 4,36 (m, 2H), 4,29 (d, 2H), 3,78 (dd, 2H), 3,50 (dd, 2H), 3,43 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,04 – 1,93 (m, 4H).

Пример 99. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,9-диокса-4-азаспиро[5.5]ундекан-4-ил)хинолин-4-карбоксамид



Соединение синтезировали и очищали аналогично процедуре **примера 91**, начиная с *трет*-бутил-6-(1,9-диокса-4-азаспиро[5.5]ундекан-4-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 209** (0,096 г, 0,25 ммоль), и гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (0,062 г, 0,30 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения (0,029 г, 24%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₄H₂₈N₅O₄S: 482,1856, найденное значение: 482,1846; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,26 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 2H), 3,80 (t, перекрывается с пиком растворителя), 3,62 – 3,54 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,39 – 3,31 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,28 – 3,18 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,81 – 1,72 (m, 2H), 1,71 – 1,62 (m, 2H).

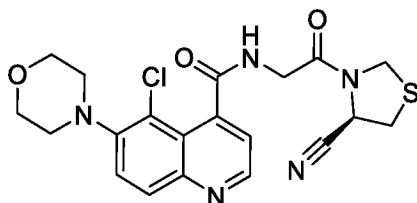
Пример 100. 7-Бром-N-(2-((R)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3S,5R)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



НАТУ (13,5 мг, 0,04 ммоль) добавляли в раствор неочищенной 7-бром-6-((3*R*,5*S*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 212** (0,020 г, 0,03 ммоль), и DIPEA (25,9 мкл, 0,15 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (1 мл, 1:1) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 мин., после чего добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (7 мг, 0,04 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-A, с получением указанного в

заголовке соединения (5,7 мг, 37%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{22}H_{25}BrN_5O_3S$: 518,0856, найденное значение: 518,0858; 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 9,14 (t, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,80 (d, перекрывается с пиком растворителя), 3,37 – 3,31 (m, 2H), 3,17 – 3,08 (m, перекрывается с пиком растворителя), 0,58 (d, 6H).

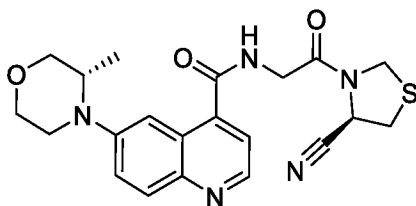
Пример 101. (R)-5-Хлор-N-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-морфолинохинолин-4-карбоксамид



Стадия а) 2 М NaOH (водн. раствор, 1,025 мл, 2,05 ммоль) добавляли в суспензию гидрохлорида этил-5-хлор-6-морфолинохинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 213** (8 мг, 0,23 ммоль), в MeOH (1,4 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 20 мин. Добавляли водн. раствор NaOH (3,8 М, 0,54 мл, 2,1 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 50 мин. После охлаждения до к. т. добавляли по каплям водн. раствор HCl (3,8 М, 1,2 мл, 4,6 ммоль) и полученную смесь концентрировали. Остаток совместно выпаривали один раз из H₂O и дважды из EtOAc с получением неочищенной 5-хлор-6-морфолинохинолин-4-карбоновой кислоты в виде твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 293,1.

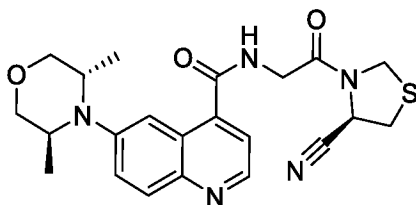
Стадия б) Смесь MeCN/EtOAc (3 мл, 1:1) и DIPEA добавляли в неочищенную 5-хлор-6-морфолинохинолин-4-карбоновую кислоту, затем добавляли HATU (96 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 мин. при к. т., после чего добавляли гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (52 мг, 0,25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 4,5 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-D, с получением указанного в заголовке соединения (0,042 г, 41%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{20}H_{21}ClN_5O_3S$: 446,1048, найденное значение: 446,1044; 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8,91 (t, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,45 – 4,05 (m, 2H), 3,75 (t, 4H), 3,36 (dd, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,09 (brs, 4H).

Пример 102. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((S)-3-метилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



Раствор *трет*-бутил-(*S*)-6-(3-метилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 214** (48 мг, 0,15 ммоль), в 90% TFA (водн. раствор, 0,5 мл) перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали в смесь гептан/DCM, концентрировали (2×) и высушивали под вакуумом. НАТУ (0,068 г, 0,18 ммоль) добавляли в раствор остатка в смеси MeCN/EtOAc (2 мл, 1:1) и DIPEA (0,131 мл, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,037 г, 0,18 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т., разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-C, с получением указанного в заголовке соединения (0,026 г, 41%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594, найденное значение: 426,1594; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,63 (dd, 2H), 7,40 (d, 1H), 5,28 (dd, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 4,16 – 4,11 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,72 (d, 2H), 3,54 (dd, 1H), 3,43 – 3,35 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,33 (dd, 1H), 3,16 – 3,12 (m, 1H), 1,04 (d, 3H).

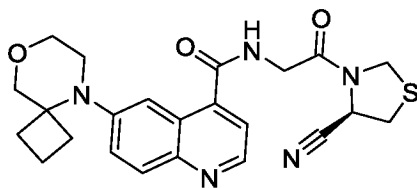
Пример 103. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*S*,5*S*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



Раствор *трет*-бутил-6-((3*S*,5*S*)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 215** (54 мг, 0,16 ммоль), в 90% TFA (водн. раствор, 0,5 мл) перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали в смесь гептан/DCM, концентрировали (2×) и

высушивали под вакуумом. НАТУ (0,073 г, 0,19 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору остатка в смеси MeCN/EtOAc (2 мл, 1:1) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин. и добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,040 г, 0,19 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 45 мин. при к. т., разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-D, с получением указанного в заголовке соединения (0,029 г, 41%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, найденное значение: 440,1738; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,02 (t, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,29 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,31 – 4,24 (m, 2H), 3,84 (dd, перекрывается с пиком растворителя), 3,72 – 3,67 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,42 (dd, 2H), 3,38 – 3,31 (m, 2H), 0,87 (d, 6H).

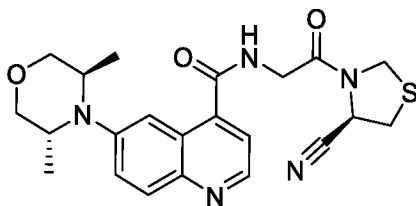
Пример 104. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(8-окса-5-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)хинолин-4-карбоксамид



Раствор *трет*-бутил-6-(8-окса-5-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 216** (103 мг, 0,29 ммоль), в 90% TFA (водн. раствор, 1 мл) перемешивали при 50°C в течение 20 мин. После охлаждения до к. т. раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток суспендировали в смеси гептан/DCM, и концентрировали. Это повторяли 3× и остаток высушивали под вакуумом в течение ночи. НАТУ (0,132 г, 0,35 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору остатка (0,153 г, 0,29 ммоль) и DIPEA (0,253 мл, 1,45 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (3 мл, 1:1) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин. и добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,072 г, 0,35 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 80 мин., разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-C, с получением указанного в заголовке соединения (0,042 г, 32%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₃H₂₆N₅O₃S: 452,1750,

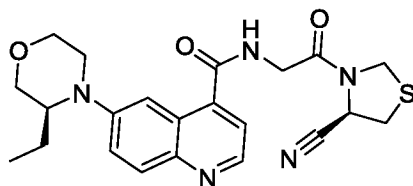
найденное значение: 452,1754; ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,00 (t, 1H), 8,73 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 5,28 (dd, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,84 – 3,76 (m, 2H), 3,54 – 3,47 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,37 – 3,29 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,16 – 2,07 (m, 2H), 2,05 – 1,96 (m, 2H), 1,70 – 1,62 (m, 1H), 1,54 – 1,46 (m, 1H).

Пример 105. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



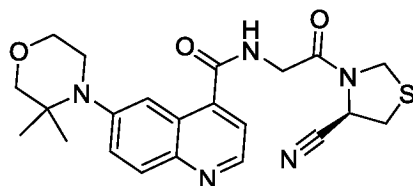
Раствор *трет*-бутил-6-((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 217** (84 мг, 0,25 ммоль), в 90% TFA (водн. раствор, 2 мл) перемешивали при к. т. в течение 5 ч. После охлаждения до к. т. раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток совместно выпаривали со смесью гептан/DCM ($\times 2$), и высушивали под вакуумом в течение ночи. NATU (132 мг, 0,35 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору остатка в смеси MeCN/EtOAc (3 мл, 1:1) и DIPEA (253 мкл, 1,45 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (72 мг, 0,35 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т., разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 8% NaHCO_3 (водн. раствор). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-D, с получением указанного в заголовке соединения (0,043 г, 39%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 440,1750, найденное значение: 440,1746; ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,02 (t, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 5,29 (dd, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,70 – 3,62 (m, 2H), 3,43 (dd, 2H), 3,40 – 3,29 (m, 2H), 0,87 (d, 6H).

Пример 106. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((S)-3-этилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



НАТУ (103 мг, 0,27 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору неочищенной (S)-6-(3-этилморфолино)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 219** (116 мг), и DIPEA (197 мкл, 1,13 ммоль) в DMF (2 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение ~1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (56,2 мг, 0,27 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью 8% NaHCO₃(водн. раствор). Органический слой концентрировали и совместно выпаривали с гептаном (×4) до удаления большей части DMF. Остаток очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-D, с получением указанного в заголовке соединения (0,046 г, 47%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, найденное значение: 440,1748; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 5,28 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,26 (dd, 2H), 3,93 (dd, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,85 – 3,79 (m, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,56 – 3,51 (m, 1H), 3,44 (d, перекрывается с пиком растворителя), 3,38 – 3,30 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,18 – 3,12 (m, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 0,82 (t, 3H).

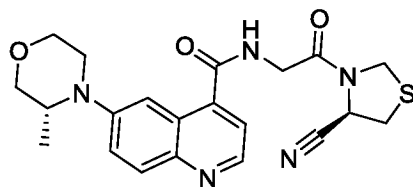
Пример 107. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



Раствор *трет*-бутил-6-(3,3-диметилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 220** (51 мг, 0,15 ммоль), в 90% TFA (водн. раствор, 1 мл) перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток суспендировали в смеси DCM/гептан, и затем концентрировали (×2). Остаток растворяли в DMF (1 мл) и DIPEA (0,13 мл, 0,76 ммоль), и добавляли НАТУ (69 мг, 0,18 ммоль) при к. т., и реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное**

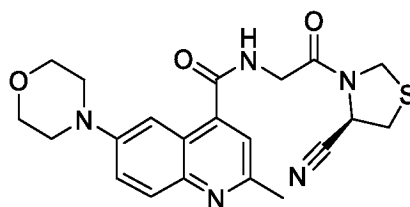
соединение 4 (38 мг, 0,18 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т., разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор). Органический слой концентрировали и остаток совместно выпаривали с гептаном (×4) до удаления большей части DMF. Остаток очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-A, с получением указанного в заголовке соединения (0,027 г, 41%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, найденное значение: 440,1748; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,01 (t, 1H), 8,81 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,32 – 4,24 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,36 (dd, 1H), 3,32 (dd, 1H), 3,20 – 3,14 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

Пример 108. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R)-3-метилморфолино)хинолин-4-карбоксамид



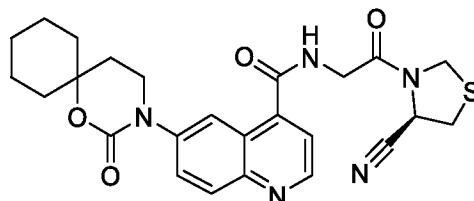
Раствор *трет*-бутил-(*R*)-6-(3-метилморфолино)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 221** (67 мг, 0,20 ммоль), в 90% TFA (водн. раствор, 3 мл) перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток совместно выпаривали дважды с гептаном. Остаток растворяли в DMF (1 мл) и DIPEA (157 мкл, 0,90 ммоль) и добавляли NATU (82 мг, 0,22 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (45 мг, 0,22 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т., разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор). Органический слой концентрировали и остаток совместно выпаривали с гептаном (4×) до удаления большей части DMF. Остаток очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-C, с получением указанного в заголовке соединения (0,028 г, 37%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594, найденное значение: 426,1602; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 5,27 (dd, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,30 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,71 (d, 2H), 3,55 (td, 1H), 3,42 – 3,30 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,09 (td, 1H), 1,04 (d, 3H).

Пример 109. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксамид



Этил-2-метил-6-морфолинохинолин-4-карбоксилат, **промежуточное соединение 222** (89 мг, 0,30 ммоль), растворяли в MeOH (1 мл). Добавляли 2 М NaOH (водн. раствор, 0,148 мл, 0,30 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., и затем выпаривали до сухого состояния. NATU (141 мг, 0,37 ммоль) и DIPEA (0,155 мл, 0,89 ммоль) добавляли в суспензию остатка и гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (61 мг, 0,30 ммоль), в EtOAc (1 мл), MeCN (1,0 мл) и DMF (1,0 мл). Раствор перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали и остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod Q, с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, 0,5%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594, найденное значение: 426,1594.

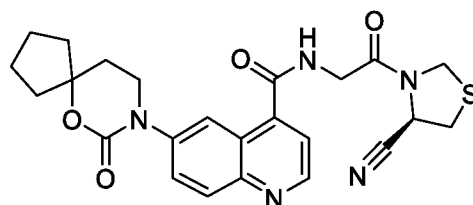
Пример 110. (*R*)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-оксо-1-окса-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)хинолин-4-карбоксамид



Раствор *трет*-бутил-6-(2-оксо-1-окса-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 223** (115 мг, 0,29 ммоль), в 90% TFA (2 мл) перемешивали при 50°C в течение 15 мин. Реакционный раствор концентрировали и остаток совместно выпаривали дважды из воды. Смесь MeCN/EtOAc (2,6 мл, 1:1) и DIPEA (0,253 мл, 1,45 ммоль) добавляли в остаток, затем добавляли NATU (0,132 г, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,072 г, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. 15 мин., разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 10 мл), затем H₂O (2 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc затем EtOAc:MeOH, 20:1). Соединение дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 10–50%), и препаративной SFC, PrepMethod SFC-D, с получением указанного в заголовке соединения (0,046 г, 32%);

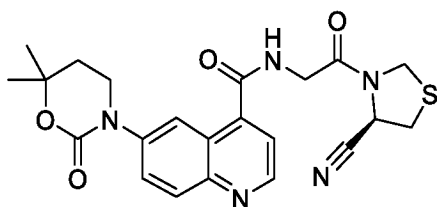
HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{25}H_{28}N_5O_4S$: 494,1856, найденное значение: 494,1838; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,17 (t, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,93 – 3,79 (m, 2H), 3,43 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 2,09 (t, 2H), 1,91 – 1,82 (m, 2H), 1,72 – 1,60 (m, 4H), 1,58 – 1,50 (m, 3H), 1,45 – 1,32 (m, 1H).

Пример 111. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(7-оксо-6-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)хинолин-4-карбоксамид



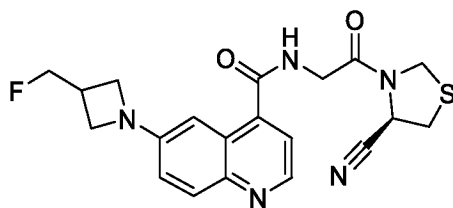
Раствор *трет*-бутил-6-(7-оксо-6-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 225** (105 мг, 0,27 ммоль), в 90% TFA (водн. раствор, 1 мл) перемешивали при 50°C в течение 15 мин. Реакционный раствор концентрировали, и остаток растворяли в смеси вода/MeCN, и лиофилизировали. Смесь MeCN/EtOAc (2,4 мл, 1:1) добавляли в остаток, затем добавляли DIPEA (0,236 мл, 1,35 ммоль) и HATU (0,123 г, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (0,067 г, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч., разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 10 мл), затем водой (2 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc, затем EtOAc/MeOH 10:1). Соединение дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиенты: 0–30% и 0–45%), и препаративной SFC с получением указанного в заголовке соединения (0,031 г, 24%) в виде грязно-белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{24}H_{26}N_5O_4S$: 480,1700, найденное значение: 480,1718; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,17 (t, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,93 – 3,82 (m, 2H), 3,46 – 3,36 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,03 – 1,95 (m, 2H), 1,87 – 1,66 (m, 6H).

Пример 112. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6,6-диметил-2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)хинолин-4-карбоксамид



TFA (35 мкл, 0,45 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-6-(6,6-диметил-2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 226** (40 мг, 0,11 ммоль), в DCM (2 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли посредством перегонки под вакуумом. Остаток растворяли в DMF (2 мл) и добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (55 мг, 0,27 ммоль), ТЗР (170 мг, 0,53 ммоль) и DIPEA (69 мг, 0,53 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH 18:1), затем препаративной HPLC, PrepMethod B (градиент: 11–41%), с получением указанного в заголовке соединения (0,028 г, 46%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₂H₂₄N₅O₄S: 454,1544, найденное значение: 454,1554; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (t, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,33 (d, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,46 – 3,32 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,07 (t, 2H), 1,44 (s, 6H).

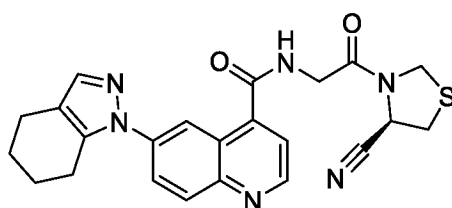
Пример 113. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(фторметил)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (1,37 мл, 7,81 ммоль) добавляли в смесь неочищенной 6-(3-(фторметил)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 228** (0,436 г, 0,724 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (263 мг, 1,27 ммоль), HOBT (428 мг, 3,16 ммоль) и EDC (607 мг, 3,16 ммоль) в EtOAc (5 мл) и MeCN (5 мл) при 13°C. Полученный раствор перемешивали при 13°C в течение ночи в атмосфере N₂ (газ). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (водн., 100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (5×100 мл). Органические слои объединяли и промывали с помощью насыщ. раствора NaCl (водн., 3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄,

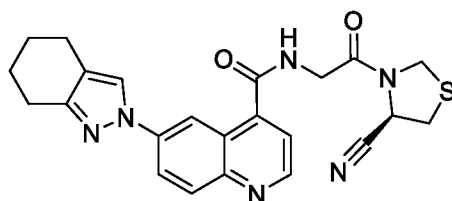
фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 10–30%), и дополнительно очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc:MeOH, 9:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,103 г, 34%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₀H₂₁N₅O₂S: 414,1394, найденное значение: 414,1412; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,78 (dd, 2H), 3,44 – 3,36 (m, 2H), 3,20 – 3,06 (m, 1H).

Пример 114. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



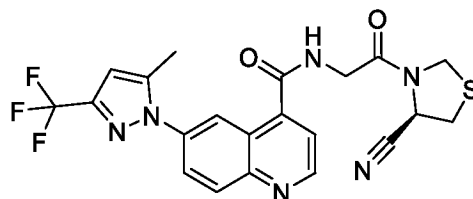
DIPEA (0,429 мл, 2,45 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии неочищенной 6-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 240** (50 мг, 0,08 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (26 мг, 0,12 ммоль), HOBT (55 мг, 0,41 ммоль) и EDC (78 мг, 0,41 ммоль) в MeCN (3 мл) и EtOAc (3 мл) при 18°C. Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли между насыщ. раствором NaHCO₃ (20 мл) и EtOAc (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5×50 мл). Органические слои объединяли и промывали с помощью H₂O (3×20 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3×15 мл). Все органические слои объединяли и высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 35–50%), с получением указанного в заголовке соединения (0,035 г, 96%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₃N₆O₂S: 447,1598, найденное значение: 447,1618; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,30 – 9,10 (m, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,28 – 8,04 (m, 2H), 7,72 – 7,50 (m, 2H), 5,33 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,48 – 4,23 (m, 2H), 3,48 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,99 – 2,79 (m, 2H), 2,65 – 2,50 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,89 – 1,63 (m, 4H).

Пример 115. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-2-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (4,21 мл, 24,1 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии неочищенной 6-(4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-2-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 241** (465 мг, 0,59 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (185 мг, 0,89 ммоль), HOBT (401 мг, 2,97 ммоль) и EDC (569 мг, 2,97 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 18°C. Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли между насыщ. раствором NaHCO₃ (водн., 50 мл) и EtOAc (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5×100 мл). Органические слои объединяли и промывали с помощью H₂O (3×50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 35–45%), с получением указанного в заголовке соединения (0,122 г, 46%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₃N₆O₂S: 447,1598, найденное значение: 447,1594; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,28 – 9,08 (m, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,43 – 8,30 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,45 – 5,28 (m, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,39 (d, 2H), 3,50 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,80 – 2,52 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,77 (m, 4H).

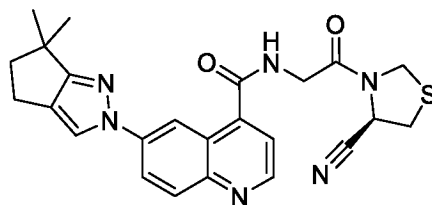
Пример 116. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (1,56 мл, 8,92 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии неочищенной 6-(5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 242** (199 мг, 0,29 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (90 мг, 0,44 ммоль), HOBT (196 мг, 1,45 ммоль) и EDC (278 мг, 1,45 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 15°C. Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли между насыщ. раствором NaHCO₃ (водн., 50 мл) и EtOAc (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×100 мл).

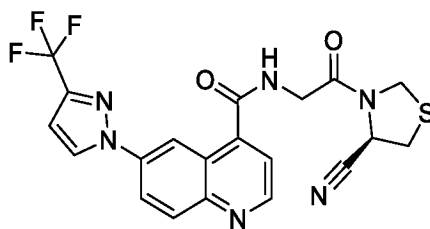
Органические слои объединяли и промывали с помощью H₂O (3×50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 40–52%), с получением указанного в заголовке соединения (0,090 г, 65%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₁₈F₃N₆O₂S: 475,1158, найденное значение: 475,1138; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,23 (t, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,36 – 4,28 (m, 2H), 3,42 – 3,32 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,46 (s, перекрывается с пиком растворителя).

Пример 117. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6,6-диметил-5,6-дигидроциклопента[с]пиразол-2(4H)-ил)хинолин-4-карбоксамид



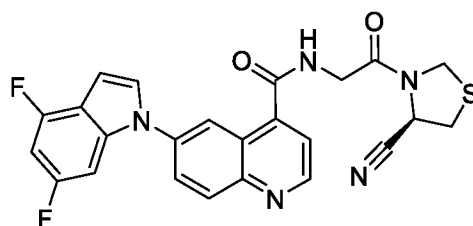
DIPEA (3,29 мл, 18,8 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии неочищенной 6-(6,6-диметил-5,6-дигидроциклопента[с]пиразол-2(4H)-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 243** (482 мг, 0,62 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (194 мг, 0,94 ммоль), HOBT (420 мг, 3,14 ммоль) и EDC (596 мг, 3,14 ммоль) в MeCN (7 мл) и EtOAc (7 мл) при 15°C. Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли между насыщ. раствором NaHCO₃ (водн., 60 мл) и EtOAc (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5×100 мл). Органические слои объединяли и промывали с помощью H₂O (3×50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент 42–52%), с получением указанного в заголовке соединения (0,14 г, 49%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₄H₂₅N₆O₂S: 461,1754, найденное значение: 461,1742; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,14 (t, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 5,44 – 5,24 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,46 – 3,30 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,66 (t, 2H), 2,19 (t, 2H), 1,30 (s, 6H).

Пример 118. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,443 мл, 2,54 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 234** (78 мг, 0,25 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (79 мг, 0,38 ммоль), HOBT (172 мг, 1,27 ммоль) и EDC (243 мг, 1,27 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 10°C. Полученную суспензию перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли между насыщ. раствором NaHCO₃ (30 мл) и EtOAc (60 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×75 мл). Органические слои объединяли и промывали с помощью H₂O (3×20 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 40–50%), с получением указанного в заголовке соединения (0,052 г, 43%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₀H₁₆F₃N₆O₂S: 461,1002, найденное значение: 461,1018; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,22 (t, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,15 – 7,00 (m, 1H), 5,35 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H) 4,73 (d, 1H), 4,44 – 4,25 (m, 2H), 3,70 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя).

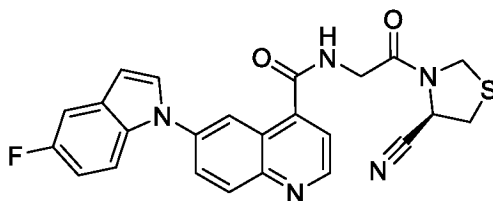
Пример 119. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,6-дифтор-1*H*-индол-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



Раствор 6-(4,6-дифтор-1*H*-индол-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 235** (180 мг, 0,56 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (173 мг, 0,83 ммоль), EDC (213 мг, 1,11 ммоль), HOBT (150 мг, 1,11 ммоль) и DIPEA (485 мкл, 2,78 ммоль) в EtOAc (6 мл) и MeCN (6 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и промывали с помощью H₂O (3×10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC

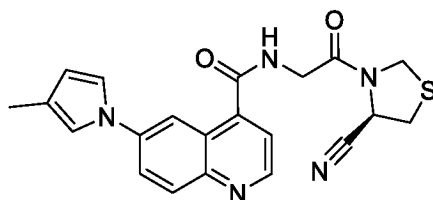
(DCM:MeOH 10:1), затем препаративной HPLC, PrepMethod U (градиент 40–50%), с получением указанного в заголовке соединения (0,105 г, 40%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расч. для $C_{24}H_{18}F_2N_5O_2S$: 478,1144, найденное значение: 478,1134; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,22 (t, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 7,03 (td, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,81 – 5,20 (m, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,55 – 4,26 (m, 2H), 3,36 – 3,25 (m, перекрывается с пиком растворителя).

Пример 120. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5-фтор-1H-индол-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



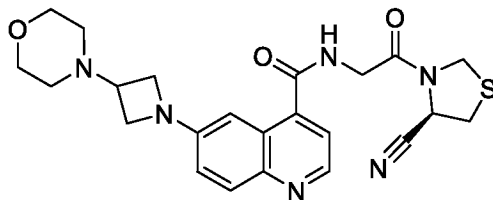
TEA (137 мкл, 0,98 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(5-фтор-1H-индол-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 236** (30 мг, 0,10 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазаолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (31 мг, 0,15 ммоль), HOBT (66 мг, 0,49 ммоль) и EDC (94 мг, 0,49 ммоль) в MeCN (3 мл) и EtOAc (3 мл) при 10°C. Полученную суспензию перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси NaHCO₃ (водн. раствор, 30 мл) и EtOAc (60 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×75 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (3×25 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Все органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 40–50%), с получением указанного в заголовке соединения (0,018 г, 40%) в виде серого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расч. для $C_{24}H_{19}FN_5O_2S$: 460,1238, найденное значение: 460,1236; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,19 (t, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,16 – 7,05 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,39 – 5,19 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,38 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя).

Пример 121. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метил-1H-пиррол-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



TEA (249 мкл, 1,78 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(3-метил-1*H*-пиррол-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 237** (45 мг, 0,18 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (56 мг, 0,27 ммоль), HOBT (121 мг, 0,89 ммоль) и EDC (171 мг, 0,89 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 10°C. Полученную суспензию перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли между насыщ. раствором NaHCO₃ (30 мл) и EtOAc (60 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×60 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (3×30 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Все органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 35–47%), с получением указанного в заголовке соединения (0,021 г, 29%) в виде бледно-желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассч. для C₂₁H₂₀N₅O₂S: 406,1332, найденное значение: 406,1326; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (t, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,60 – 8,40 (m, 1H), 8,17 – 8,01 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,53 – 7,30 (m, 1H), 6,21 – 6,12 (m, 1H), 5,36 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,35 (d, 2H), 3,41 – 3,37 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,11 (s, 3H).

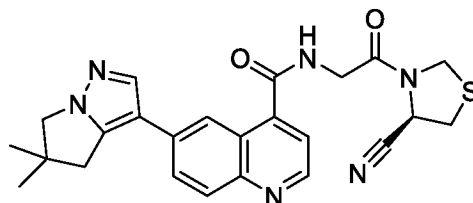
Пример 122. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



HATU (114 мг, 0,30 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь неочищенной 6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 239** (104 мг), и DIPEA (0,217 мл, 1,24 ммоль) в смеси MeCN/EtOAc (2,4 мл, 1:1) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (62 мг, 0,30 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (8 мл) и промывали с помощью 8% NaHCO₃ (водн. раствор, 6 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент 0–30%), затем прямофазовой флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc:MeOH, 6:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,037 г, 32%) в виде желтого твердого вещества;

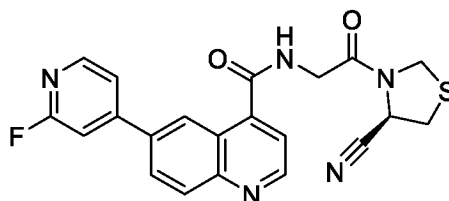
HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{23}H_{27}N_6O_3S$: 467,1860, найденное значение: 467,1860; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,96 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,81 – 3,72 (m, 2H), 3,62 – 3,56 (m, 4H), 3,40 (dd, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,32 – 3,26 (m, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 4H).

Пример 123. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)хинолин-4-карбоксамид



Гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (57 мг, 0,27 ммоль), добавляли в смесь 6-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 244** (70 мг, 0,23 ммоль), НАТУ (130 мг, 0,34 ммоль) и DIPEA (119 мкл, 0,68 ммоль) в DMF (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли EtOAc (10 мл) и $NaHCO_3$ (5 мл, водн. раствор), и реакционную смесь перемешивали, и фазы разделяли. Органический слой промывали водой и соевым раствором и объединенную водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-A (градиент: 27–32%), с получением указанного в заголовке соединения (39 мг, 37%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{24}H_{25}N_6O_2S$: 461,1754 найденное значение: 461,1748; 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 9,09 (t, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 5,31 (d, 1H), 4,79 (dd, 2H), 4,30 (qd, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,49 – 3,31 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 1,18 – 1,13 (m, 6H).

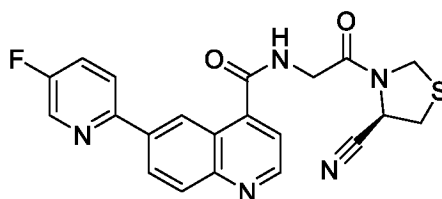
Пример 124. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-фторпиридин-4-ил)хинолин-4-карбоксамид



Гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (5 мг, 0,02 ммоль), добавляли в смесь 6-(2-фторпиридин-4-ил)хинолин-4-карбоновой

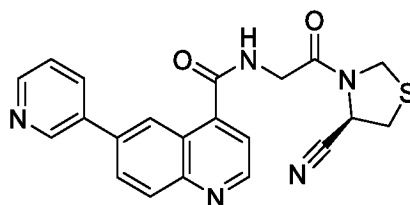
кислоты, **промежуточного соединения 245** (5 мг, 0,02 ммоль), HATU (11 мг, 0,03 ммоль) и DIPEA (9,8 мкл, 0,06 ммоль) в DMF (0,2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли DCM (5 мл) и NaHCO₃ (водн. раствор) и реакционную смесь перемешивали, фильтровали через фазоразделитель и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-A (градиент: 27–32%), с получением указанного в заголовке соединения (2 мг, 29%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассч. для C₂₁H₁₇FN₅O₂S: 422,1082, найденное значение: 422,1082.

Пример 125. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5-фторпиридин-2-ил)хинолин-4-карбоксамид

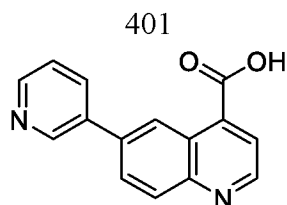


Гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (6 мг, 0,03 ммоль), добавляли в смесь 6-(5-фторпиридин-2-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 246** (6 мг, 0,02 ммоль), HATU (13 мг, 0,03 ммоль) и DIPEA (12 мкл, 0,07 ммоль) в MeCN (0,2 мл) и EtOAc (0,2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли EtOAc (3 мл) и NaHCO₃ (3 мл, водн. раствор), и реакционную смесь перемешивали, и фазы разделяли. Органический слой фильтровали через фазоразделитель и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-A (градиент: 27–32%), с получением указанного в заголовке соединения (2,5 мг, 26%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассч. для C₂₁H₁₇FN₅O₂S: 422,1082, найденное значение: 422,1092.

Пример 126. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(пиридин-3-ил)хинолин-4-карбоксамид



Стадия а) 6-(Пиридин-3-ил)хинолин-4-карбоновая кислота

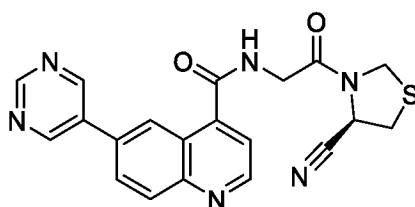


Смесь 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (60 мг, 0,24 ммоль), пиридин-3-илбороновой кислоты (32 мг, 0,26 ммоль), Cs_2CO_3 (194 мг, 0,60 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (16 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение ночи. Воду добавляли в реакционную смесь и водную фазу промывали с помощью EtOAc . Водную фазу концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

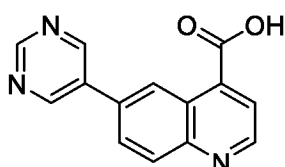
Стадия b) (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(пиридин-3-ил)хинолин-4-карбоксамид

Смесь неочищенной 6-(пиридин-3-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, гидрохлорида (R)-3-глицилтиазаolidин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (60 мг, 0,29 ммоль), NATU (109 мг, 0,29 ммоль) и DIPEA (0,167 мл, 0,96 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл) и промывали с помощью насыщ. раствора NaHCO_3 (8 мл, водн.). Органическую фазу фильтровали через фазоразделитель и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod V (градиент 0–50%), с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 29%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 404,1176 найденное значение: 404,1140; ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,20 (t, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,36 – 8,19 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 5,37 (dd, 1H), 4,82 (dd, 2H), 4,37 (d, 2H), 3,44 – 3,36 (m, перекрывается с пиком растворителя).

Пример 127. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(пиримидин-5-ил)хинолин-4-карбоксамид



Стадия a) 6-(Пиримидин-5-ил)хинолин-4-карбоновая кислота

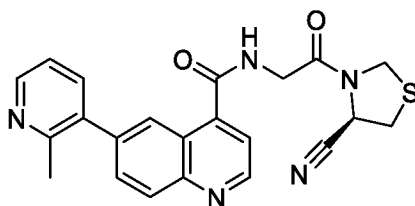


Смесь 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (60 мг, 0,24 ммоль), пиримидин-5-илбороновой кислоты (32 мг, 0,26 ммоль), Cs₂CO₃ (194 мг, 0,60 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (16 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение ночи. Воду добавляли в реакционную смесь и водную фазу промывали с помощью EtOAc. Водную фазу подкисляли до pH 3 с помощью водн. раствора HCl (2 M), промывали с помощью DCM и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

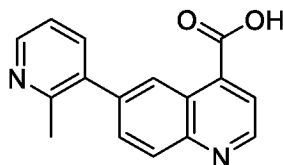
Стадия b) (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(пиримидин-5-ил)-хинолин-4-карбоксамид

Смесь неочищенной 6-(пиримидин-5-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (60 мг, 0,29 ммоль), NATU (109 мг, 0,29 ммоль) и DIPEA (1,04 мл, 5,97 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл) и промывали с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (8 мл, водн.). Органическую фазу фильтровали через фазоразделитель и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod V (градиент: 0–50%), с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 42%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₀H₁₇N₆O₂S: 405,1128 найденное значение: 405,1136; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,33 (s, 2H), 9,26 (s, 1H), 9,23 (t, 1H) 9,05 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,33 – 8,23 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 5,36 (dd, 1H), 4,82 (dd, 2H), 4,37 (dd, 2H), 3,44 – 3,36 (m, перекрывается с пиком растворителя).

Пример 128. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-метилпиримидин-3-ил)-хинолин-4-карбоксамид



Стадия а) 6-(2-Метилпиримидин-3-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



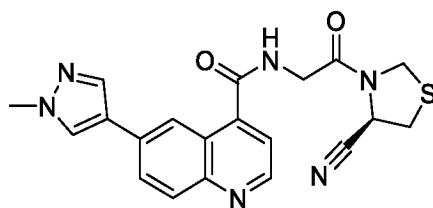
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в **примере 127, стадии а)**, из 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (60 мг, 0,24 ммоль) и (2-метилпиримидин-3-

ил)бороновой кислоты (36 мг, 0,26 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного продукта.

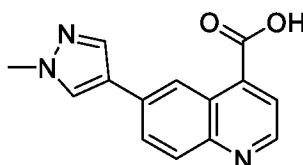
Стадия b) (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-метилпиридин-3-ил)-хинолин-4-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 127, стадии b)**, из гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (57 мг, 0,27 ммоль), и неочищенной 6-(2-метилпиридин-3-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, 40%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₀N₅O₂S: 418,1332 найденное значение: 418,1350; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (t, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,77 (dd, 2H), 4,31 (d, 2H), 3,40 – 3,35 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,52 (s, 3H).

Пример 129. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоксамид



Стадия a) 6-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



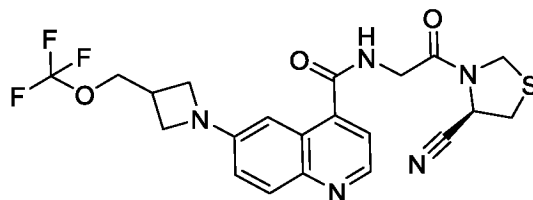
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в **примере 127, стадии a)**, из 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (60 мг, 0,24 ммоль) и (1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (33 мг, 0,26 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного продукта.

Стадия b) (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 127, стадии b)**, из гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (59 мг, 0,28 ммоль), и неочищенной 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (39 мг, 41%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₀H₁₉N₆O₂S: 407,1284 найденное значение: 407,1286; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,14 (t, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,11 – 8,03

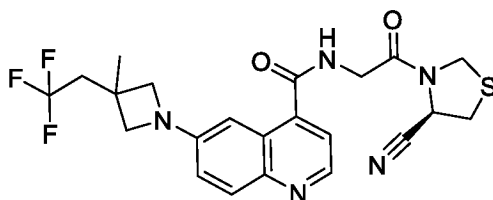
(m, 3H), 7,50 (d, 1H), 5,42 (dd, 1H), 4,83 (dd, 2H), 4,37 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,51 – 3,37 (m, 2H).

Пример 130. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(трифторметокси)-метил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (415 мкл, 2,38 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(3-((трифторметокси)метил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 248** (155 мг, 0,48 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (197 мг, 0,95 ммоль), HOBt (193 мг, 1,43 ммоль) и EDC (273 мг, 1,43 ммоль) в MeCN (10 мл) и EtOAc (10 мл) при 20°C и реакцию смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в NaHCO₃ (40 мл, водн. раствор) и EtOAc (100 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×75 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod R (градиент: 32–52%), с получением указанного в заголовке соединения (0,090 г, 39%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₁H₂₁F₃N₅O₃S: 480,1312 найденное значение: 480,1292; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 2H), 5,35 – 5,26 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 3,39 – 3,35 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,21 – 3,04 (m, 2H).

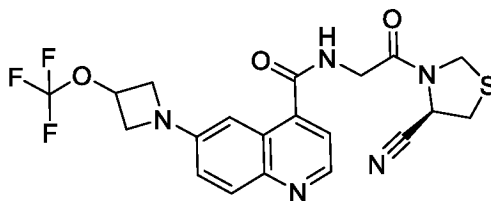
Пример 131. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (404 мкл, 2,31 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(3-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 250** (150 мг, 0,46 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (192 мг, 0,93 ммоль), HOBt (187 мг,

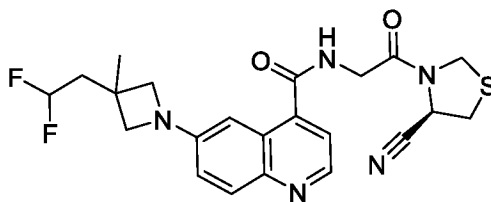
1,39 ммоль) и EDC (266 мг, 1,39 ммоль) в MeCN (10 мл) и EtOAc (10 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в NaHCO₃ (40 мл, водн. раствор) и EtOAc (100 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×75 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod R (градиент: 33–55%), с получением указанного в заголовке соединения (0,080 г, 36%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₂H₂₃F₃N₅O₂S: 478,1518 найденное значение: 478,1524 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 2H), 5,29 (dd, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,84 (d, 2H), 3,72 (d, 2H), 3,45 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,72 (q, 2H), 1,46 (s, 3H).

Пример 132. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(трифторметокси)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



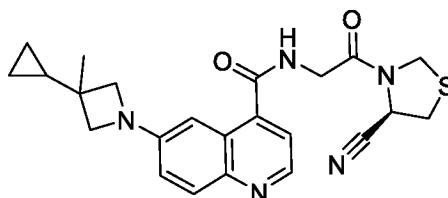
DIPEA (783 мкл, 4,48 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(3-(трифторметокси)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 252** (280 мг, 0,90 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (372 мг, 1,79 ммоль), HOBt (364 мг, 2,69 ммоль) и EDC (516 мг, 2,69 ммоль) в MeCN (10 мл) и EtOAc (10 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в NaHCO₃ (50 мл, водн. раствор) и EtOAc (100 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×75 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod R (градиент: 31–51%), с получением указанного в заголовке соединения (0,27 г, 65%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₀H₁₉F₃N₅O₃S: 466,1156 найденное значение: 466,1152 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (t, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 5,45 – 5,29 (m, 2H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,40 (dd, 2H), 4,31 (d, 2H), 4,05 (dd, 2H), 3,46 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя).

Пример 133. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(2,2-дифторэтил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (356 мкл, 2,04 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(3-(2,2-дифторэтил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 254** (125 мг, 0,41 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (127 мг, 0,61 ммоль), НОВt (165 мг, 1,22 ммоль) и EDC (235 мг, 1,22 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в NaHCO₃ (40 мл, водн. раствор) и EtOAc (100 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod R (градиент: 29–49%), с получением указанного в заголовке соединения (0,11 г, 59%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₄F₂N₅O₂S: 460,1614 найденное значение: 460,1582¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (brs, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26 – 7,00 (m, 2H), 6,25 (t, 1H), 5,45 – 5,27 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,84 (d, 2H), 3,69 (d, 2H), 3,40 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,24 (td, 2H), 1,43 (s, 3H).

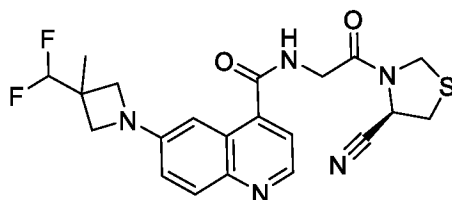
Пример 134. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-циклопропил-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (247 мкл, 1,42 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(3-циклопропил-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 256** (80 мг, 0,28 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (118 мг, 0,57 ммоль), НОВt (115 мг, 0,85 ммоль) и EDC (163 мг, 0,85 ммоль) в MeCN (10 мл) и EtOAc (10 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при

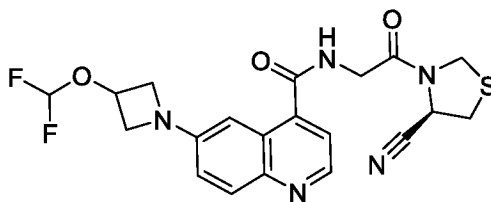
пониженном давлении и остаток растворяли в NaHCO_3 (40 мл, водн. раствор) и EtOAc (100 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×25 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod I (градиент: 55–65%), с получением указанного в заголовке соединения (0,050 г, 40%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 436,1802 найденное значение: 436,1806; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,96 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 5,83 – 5,30 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,42 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,33 (s, 3H), 1,10 – 0,98 (m, 1H), 0,49 – 0,39 (m, 2H), 0,35 – 0,20 (m, 2H).

Пример 135. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



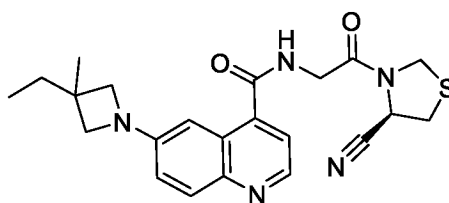
DIPEA (284 мкл, 1,63 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 258** (95 мг, 0,33 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (135 мг, 0,65 ммоль), HOBT (132 мг, 0,98 ммоль) и EDC (187 мг, 0,98 ммоль) в MeCN (10 мл) и EtOAc (10 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в NaHCO_3 (40 мл, водн. раствор) и EtOAc (100 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×75 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×25 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент: 32–62%), с получением указанного в заголовке соединения (0,083 г, 57%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 446,1456 найденное значение: 446,1438; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,98 (t, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26 – 7,10 (m, 2H), 6,29 (t, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,01 (d, 2H), 3,73 (d, 2H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 1,41 (s, 3H).

Пример 136. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(дифторметокси)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (564 мкл, 3,23 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(3-(дифторметокси)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 260** (190 мг, 0,65 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (201 мг, 0,97 ммоль), HOBT (262 мг, 1,94 ммоль) и EDC (371 мг, 1,94 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 30°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в NaHCO₃ (40 мл, водн. раствор) и EtOAc (100 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5×75 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod R (градиент: 24–44%), с получением указанного в заголовке соединения (0,242 г, 84%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₀H₂₀F₂N₅O₃S: 448,1250 найденное значение: 448,1246; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,81 (t, 1H), 5,34 (dd, 1H), 5,20 – 5,07 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,46 – 4,16 (m, 4H), 3,93 (dd, 2H), 3,45 – 3,36 (m, перекрывается с пиком растворителя).

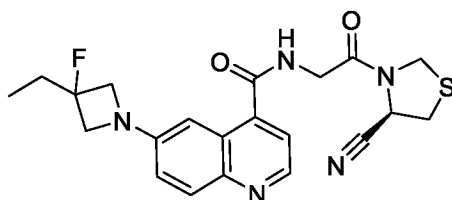
Пример 137. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-этил-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (372 мкл, 2,13 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(3-этил-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 262** (115 мг, 0,43 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (177 мг, 0,85 ммоль), HOBT (172 мг, 1,28 ммоль) и EDC (245 мг, 1,28 ммоль) в MeCN (6 мл) и EtOAc (6 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и

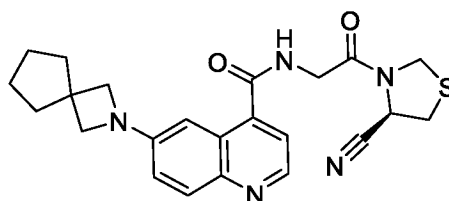
остаток растворяли в NaHCO_3 (30 мл, водн. раствор) и EtOAc (80 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×75 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod I (градиент: 60–78%), с получением указанного в заголовке соединения (0,110 г, 61%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 424,1802 найденное значение: 424,1802; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,02 – 8,90 (m, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,70 (dd, 2H), 3,62 (d, 2H), 3,43 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,63 (q, 2H), 1,27 (s, 3H), 0,90 (t, 3H).

Пример 138. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-этил-3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



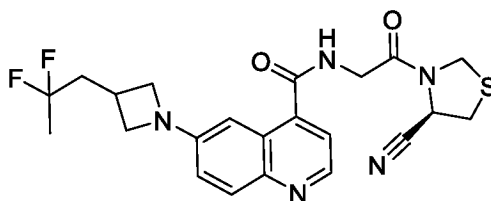
Раствор ТЗР (1,48 г, 2,33 ммоль, 50% в EtOAc) в MeCN (8 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 6-(3-этил-3-фторазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 264** (160 мг, 0,58 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (121 мг, 0,87 ммоль), и DIPEA (306 мкл, 1,75 ммоль) в EtOAc (8 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (75 мл) и последовательно промывали водой (25 мл) и насыщ. соевым раствором (25 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod R (градиент: 28–48%), с получением указанного в заголовке соединения (0,050 г, 20%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$: 428,1550 найденное значение: 428,1550; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,98 (t, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,15 – 3,97 (m, 4H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 2,05 – 1,80 (m, 2H), 0,98 (t, 3H).

Пример 139. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоксамид



Раствор ТЗР (1,35 г, 2,13 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (8 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 6-(2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 266** (150 мг, 0,53 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (110 мг, 0,53 ммоль), и DIPEA (278 мкл, 1,59 ммоль) в MeCN (8 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (75 мл) и последовательно промывали насыщ. соевым раствором (25 мл) и водой (25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod O (градиент: 57–67%), с получением указанного в заголовке соединения (0,050 г, 22%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расчч. для C₂₃H₂₆N₅O₂S: 436,1802, найденное значение: 436,1826; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,44 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,89 – 1,71 (m, 4H), 1,69 – 1,50 (m, 4H).

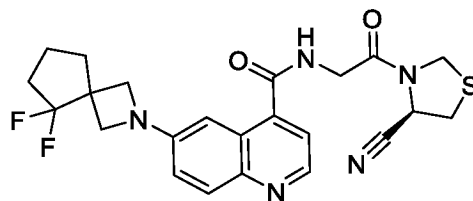
Пример 140. (*R*)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(2,2-дифторпропил)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



Раствор ТЗР (831 мг, 1,31 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (8 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 6-(3-(2,2-дифторпропил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 268** (100 мг, 0,33 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (68 мг, 0,49 ммоль), и DIPEA (171 мкл, 0,98 ммоль) в MeCN (8 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и последовательно промывали водой (25 мл) и насыщ. соевым раствором (25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении.

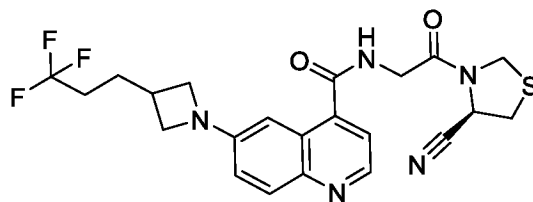
Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod R (градиент: 29–49%), с получением указанного в заголовке соединения (0,050 г, 33%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{22}H_{24}F_2N_5O_2S$: 460,1614, найденное значение: 460,1600; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 5,31 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,44 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,12 – 2,95 (m, 1H), 2,28 (td, 2H), 1,63 (t, 3H).

Пример 141. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5,5-дифтор-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоксамид



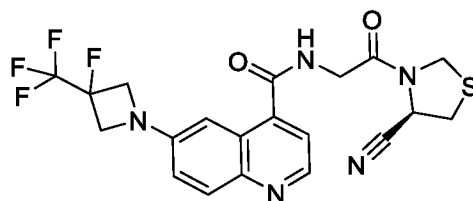
Раствор ТЗР (639 мг, 2,01 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (8 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 6-(5,5-дифтор-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 270** (160 мг, 0,50 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (104 мг, 0,75 ммоль), и DIPEA (263 мкл, 1,51 ммоль) в MeCN (8,0 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (125 мл) и последовательно промывали водой (75 мл) и насыщ. соевым раствором (75 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod R (градиент: 31-51%), с получением указанного в заголовке соединения (0,050 г, 21%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{23}H_{24}F_2N_5O_2S$: 472,1614, найденное значение: 472,1612; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,97 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,12 – 4,00 (m, 2H), 3,84 (d, 2H), 3,48 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,22 – 2,02 (m, 4H), 1,83 – 1,65 (m, 2H).

Пример 142. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(3,3,3-трифторпропил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



Раствор 6-(3-(3,3,3-трифторпропил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 272** (110 мг, 0,34 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (106 мг, 0,51 ммоль), EDC (98 мг, 0,51 ммоль), HOBT (78 мг, 0,51 ммоль) и DIPEA (178 мкл, 1,02 ммоль) в MeCN (4 мл) и EtOAc (4 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли с помощью EtOAc, и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 28–38%), с получением указанного в заголовке соединения (0,110 г, 68%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₂H₂₃F₃N₅O₂S: 478,1518, найденное значение: 478,1520; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,56 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,85 – 4,70 (m, перекрывается с пиком растворителя), 4,38 (s, 2H), 4,25 – 4,10 (m, 2H), 3,70 (dd, 2H), 3,49 – 3,34 (m, 2H), 2,90 – 2,75 (m, 1H), 2,31 – 2,12 (m, 2H), 1,94 (q, 2H).

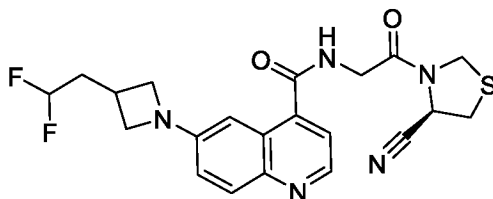
Пример 143. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



Раствор 6-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 274** (100 мг, 0,32 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (99 мг, 0,48 ммоль), EDC (92 мг, 0,48 ммоль), HOBT (73 мг, 0,48 ммоль) и DIPEA (167 мкл, 0,95 ммоль) в MeCN (6 мл) и EtOAc (6 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли с помощью EtOAc, и последовательно промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 31–41%), с получением указанного в

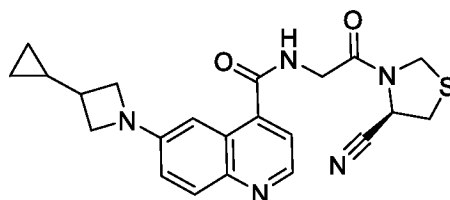
заголовке соединения (110 мг, 74%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{20}H_{18}F_4N_5O_2S$: 468,1112, найденное значение: 468,1124; 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,66 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 7,26 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,85 – 4,66 (m, перекрывается с пиком растворителя), 4,61 – 4,46 (m, 2H), 4,44 – 4,25 (m, 4H), 3,52 – 3,33 (m, 2H).

Пример 144. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(2,2-дифторэтил)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



Раствор 6-(3-(2,2-дифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 276** (110 мг, 0,38 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (117 мг, 0,56 ммоль), EDC (108 мг, 0,56 ммоль), HOBT (76 мг, 0,56 ммоль) и DIPEA (197 мкл, 1,13 ммоль) в MeCN (4 мл) и EtOAc (4 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 21–31%), с получением указанного в заголовке соединения (128 мг, 76%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{21}H_{22}F_2N_5O_2S$: 446,1456, найденное значение: 446,1442; 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,57 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,30 – 7,10 (m, 2H), 5,98 (tt, 1H), 5,40 – 5,25 (m, 1H), 4,85 – 4,70 (m, 2H), 4,45 – 4,30 (m, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,82 – 3,72 (m, 2H), 3,51 – 3,34 (m, 2H), 3,08 – 2,95 (m, 1H), 2,35 – 2,12 (m, 2H).

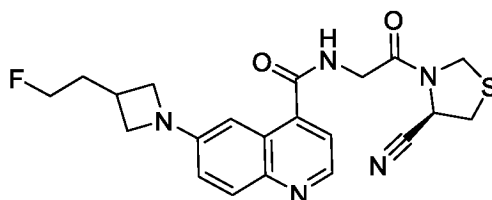
Пример 145. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-циклопропилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



Раствор 6-(3-циклопропилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 278** (110 мг, 0,41 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (128 мг, 0,61 ммоль), EDC (118 мг, 0,61 ммоль), HOBT (83 мг, 0,61 ммоль) и DIPEA (215 мкл, 1,23 ммоль) в

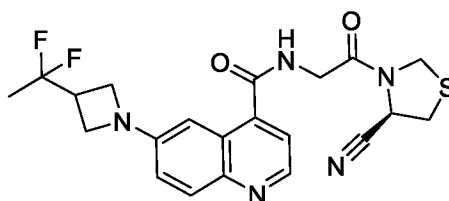
MeCN (6 мл) и EtOAc (6 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 19–40%), с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₄N₅O₂S: 422,1646, найденное значение: 422,1638; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,55 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,22 – 7,09 (m, 2H), 5,39 – 5,31 (m, 1H), 4,85 – 4,70 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,72 (dd, 2H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 2,48 – 2,35 (m, 1H), 1,18 – 0,99 (m, 1H), 0,59 – 0,46 (m, 2H), 0,28 – 0,17 (m, 2H).

Пример 146. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(2-фторэтил)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



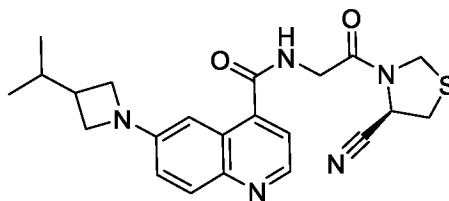
Раствор 6-(3-(2-фторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 280** (100 мг, 0,36 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (114 мг, 0,55 ммоль), EDC (105 мг, 0,55 ммоль), HOBT (84 мг, 0,55 ммоль) и DIPEA (191 мкл, 1,09 ммоль) в MeCN (8 мл) и EtOAc (8 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли с помощью EtOAc, и последовательно промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 18–28%), с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 77%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₃FN₅O₂S: 428,1550, найденное значение: 428,1558; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,56 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,25 – 7,10 (m, 2H), 5,37 – 5,29 (m, 1H), 4,86 – 4,73 (m, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,49 – 4,35 (m, 3H), 4,20 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,55 – 3,36 (m, 2H), 3,00 – 2,85 (m, 1H), 2,11 (q, 1H), 2,03 (q, 1H).

Пример 147. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(1,1-дифторэтил)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



Раствор 6-(3-(1,1-дифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 282** (100 мг, 0,34 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (107 мг, 0,51 ммоль), EDC (98 мг, 0,51 ммоль), HOBT (79 мг, 0,51 ммоль) и DIPEA (179 мкл, 1,03 ммоль) в MeCN (8 мл) и EtOAc (8 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли с помощью EtOAc, и промывали водой (3×10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с MeOH (20 мл), осадок собирали посредством фильтрования и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₂F₂N₅O₂S: 446,1456, найденное значение: 446,1448; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,35 – 5,25 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 4,15 – 4,00 (m, 2H), 3,98 – 3,80 (m, 2H), 3,41 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,66 (t, 3H).

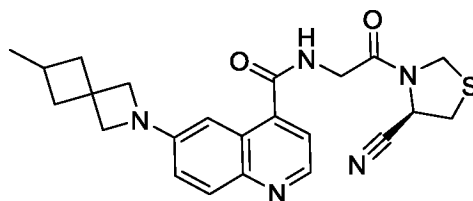
Пример 148. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-изопропилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (3,1 мл, 18 ммоль) добавляли в раствор 6-(3-изопропилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 284** (237 мг, 0,88 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (273 мг, 1,31 ммоль), HOBT (1,18 г, 8,75 ммоль) и EDC (1,68 мг, 8,75 ммоль) в MeCN (6 мл) и EtOAc (6 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (200 мл, водн.), и экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 22–38%), с получением

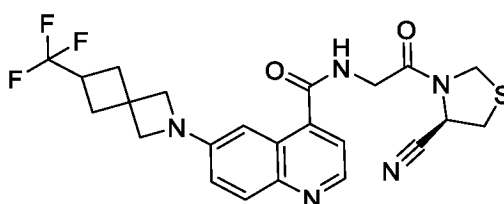
указанного в заголовке соединения (183 мг, 49%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{22}H_{26}N_5O_2S$: 424,1802, найденное значение: 424,1798; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,10 – 3,98 (m, 2H), 3,70 – 3,52 (m, 2H), 3,48 – 3,38 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,48 – 2,30 (m, 1H), 1,82 – 1,60 (m, 1H), 0,89 (d, 6H).

Пример 149. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксамид



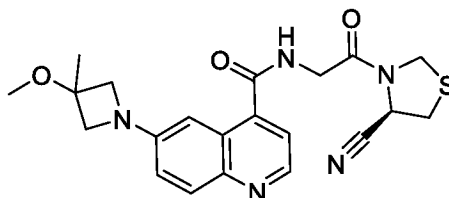
DIPEA (4,2 мл, 24 ммоль) добавляли в раствор 6-(6-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 286** (337 мг, 1,19 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (372 мг, 1,79 ммоль), HOBT (1,61 г, 11,9 ммоль) и EDC (2,29 г, 11,9 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (250 мл, водн.), и экстрагировали с помощью EtOAc (3×250 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 27–39%), с получением указанного в заголовке соединения (81 мг, 15%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{23}H_{26}N_5O_2S$: 436,1802, найденное значение: 436,1808; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,92 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,45 – 3,37 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,41 – 2,19 (m, 3H), 1,86 – 1,70 (m, 2H), 1,05 (d, 3H).

Пример 150. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-(трифторметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (2,39 мл, 13,7 ммоль) добавляли в 6-(6-(трифторметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 288** (230 мг, 0,68 ммоль), гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (213 мг, 1,03 ммоль), HOBT (924 мг, 6,84 ммоль) и EDC (1,31 г, 6,84 ммоль) в MeCN (6 мл) и EtOAc (6 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (300 мл, водн.), и экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 26–40%), с получением указанного в заголовке соединения (185 мг, 55%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₃F₃N₅O₂S: 490,1518, найденное значение: 490,1510; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,55 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,21 – 3,05 (m, 1H), 2,60 – 2,40 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,34 – 2,24 (m, 2H).

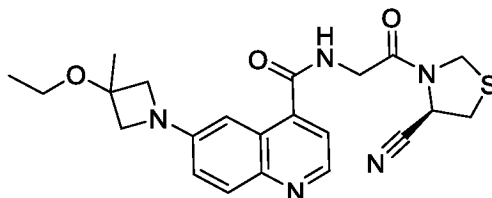
Пример 151. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



TEA (3,13 мл, 22,5 ммоль) добавляли в раствор 6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 290** (306 мг, 1,12 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (350 мг, 1,69 ммоль), HOBT (1,52 г, 11,2 ммоль) и EDC (2,15 г, 11,2 ммоль) в EtOAc (6 мл) и MeCN (6 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (250 мл, водн.), и экстрагировали с помощью EtOAc (3×250 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 13–23%), с получением указанного в заголовке соединения (126 мг, 26%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594, найденное значение: 426,1596; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,89 (d, 1H),

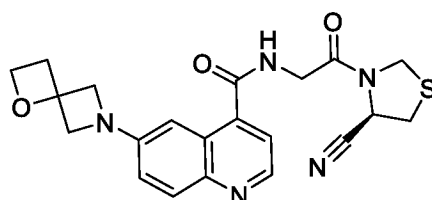
7,41 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,93 – 3,78 (m, 4H), 3,45 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,22 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

Пример 152. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-этокси-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (3,98 мл, 22,8 ммоль) добавляли в раствор 6-(3-этокси-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 292** (326 мг, 1,14 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (355 мг, 1,71 ммоль), HOBT (1,54 г, 11,4 ммоль) и EDC (2,19 г, 11,4 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (250 мл, водн.), и экстрагировали с помощью EtOAc (3×250 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 13–28%), с получением указанного в заголовке соединения (251 мг, 49%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, найденное значение: 440,1754; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,90 – 3,80 (m, 4H), 3,50 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,51 (s, 3H), 1,13 (t, 3H).

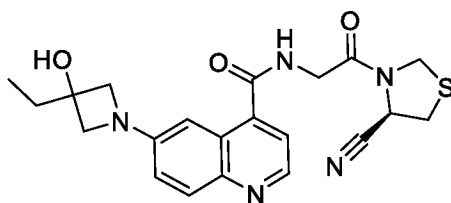
Пример 153. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (620 мкл, 3,55 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 294** (192 мг, 0,71 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (251 мг, 1,21 ммоль), HOBT (288 мг, 2,13 ммоль) и EDC

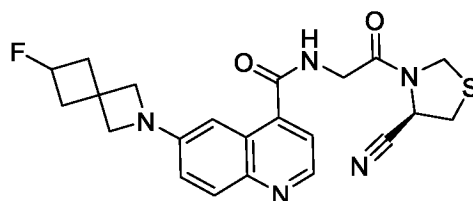
(409 мг, 2,13 ммоль) в MeCN (10 мл) и EtOAc (10 мл) при 30°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в смеси NaHCO₃ (40 мл, водн. раствор) и EtOAc (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×75 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod R (градиент: 15–35%), с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₁H₂₂N₅O₃S: 424,1438, найденное значение: 424,1448; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,10 – 8,90 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,45 – 5,33 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,31 (d, 2H), 4,24 (d, 2H), 4,03 (d, 2H), 3,60 – 3,37 (m, 2H), 2,90 (t, 2H).

Пример 154. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-этил-3-гидроксиазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



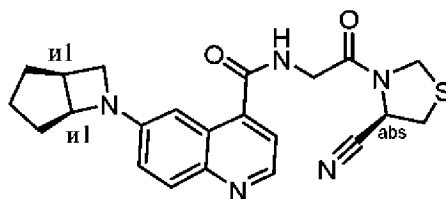
ТЗР (1,40 г, 2,20 ммоль, 50% в EtOAc) добавляли в раствор 6-(3-этил-3-гидроксиазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 296** (150 мг, 0,55 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (114 мг, 0,55 ммоль), и DIPEA (289 мкл, 1,65 ммоль) в MeCN (8 мл) и EtOAc (8 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (75 мл) и последовательно промывали насыщ. соевым раствором (15 мл) и водой (15 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod R (градиент: 15–35%), с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 21%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594, найденное значение: 426,1586; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,00 – 3,85 (m, 2H), 3,71 (d, 2H), 3,50 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,74 (q, 2H), 0,94 (t, 3H).

Пример 155. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-фтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (3,36 мл, 19,2 ммоль) добавляли в раствор 6-(6-фтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 298** (275 мг, 0,96 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (299 мг, 1,44 ммоль), HOBT (1,30 г, 9,61 ммоль) и EDC (1,84 г, 9,61 ммоль) в MeCN (6 мл) и EtOAc (6 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (250 мл, водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×250 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 16–30%), с получением указанного в заголовке соединения (142 мг, 34%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₃FN₅O₂S: 440,1550, найденное значение: 440,1556; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,23 – 7,02 (m, 2H), 5,34 (dd, 1H), 5,20 – 4,80 (m, 2H), 4,75 – 4,59 (m, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,96 (d, 4H), 3,46 – 3,39 (m, 2H), 2,73 – 2,58 (m, 2H), 2,45 – 2,25 (m, 2H).

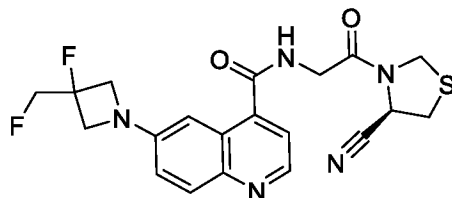
Пример 156. 6-((1*R*,5*RS*)-6-Азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-*N*-(2-((*R*)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид



Раствор 6-(6-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 300** (100 мг, 0,37 ммоль), в DMF (5 мл) добавляли в смесь гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (155 мг, 0,75 ммоль), NATU (283 мг, 0,75 ммоль) и DIPEA (193 мг, 1,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 18:1), затем препаративной HPLC, PrepMethod T (градиент: 30–50%), с получением указанного в заголовке соединения (86 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₄N₅O₂S: 422,1646, найденное значение: 422,1640; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,82 (d, 1H),

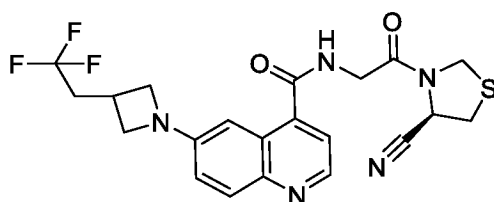
7,35 (d, 1H), 7,12 – 6,99 (m, 2H), 5,40 – 5,25 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,77 – 4,47 (m, 2H), 4,27 (d, 2H), 3,95 (t, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,41 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,15 – 2,95 (m, 1H), 2,14 – 1,97 (m, 1H), 1,91 – 1,68 (m, 3H), 1,62 – 1,33 (m, 2H).

Пример 157. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-(фторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (565 мкл, 3,23 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(3-фтор-3-(фторметил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 303** (90 мг, 0,32 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (101 мг, 0,49 ммоль), HOBT (248 мг, 1,62 ммоль) и EDC (310 мг, 1,62 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в NaHCO₃ (30 мл, водн. раствор) и EtOAc (80 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5×75 мл) и объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod R (градиент: 22–42%), с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₀H₂₀F₂N₅O₂S: 432,1300, найденное значение: 432,1294; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,10 – 8,90 (m, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 5,40 – 5,24 (m, 1H), 5,03 – 4,68 (m, 4H), 4,35 – 3,98 (m, 6H), 3,41 (m, перекрывается с пиком растворителя).

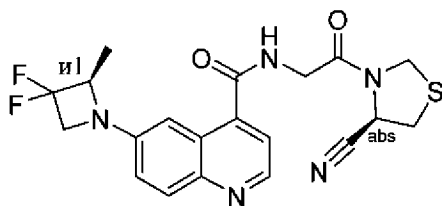
Пример 158. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (1,80 мл, 10,3 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 305** (320 мг, 1,03 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (321 мг, 1,55 ммоль), HOBT (790 мг,

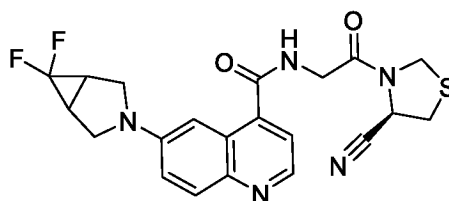
5,16 ммоль) и EDC (989 мг, 5,16 ммоль) в MeCN (8 мл) и EtOAc (8 мл) при 28°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в NaHCO₃ (60 мл, водн. раствор) и EtOAc (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (6×100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod R (градиент: 32–45%), с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₁F₃N₅O₂S: 464,1362, найденное значение: 464,1360; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 2H), 5,30 (dd, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,43 – 3,33 (m, 2H), 3,15 – 2,95 (m, 1H), 2,80 – 2,58 (m, 2H).

Пример 159. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((RS)-3,3-дифтор-2-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксаимид



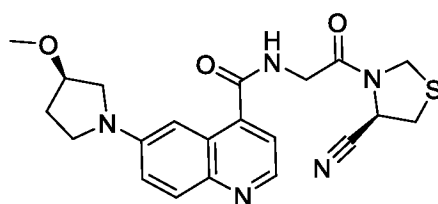
DIPEA (2,36 мл, 13,5 ммоль) добавляли в смесь 6-(3,3-дифтор-2-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 307** (188 мг, 0,68 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (210 мг, 1,01 ммоль), HOBT (1,04 г, 6,76 ммоль) и EDC (1,30 г, 6,76 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и реакционную смесь разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (250 мл, водн.), и экстрагировали с помощью EtOAc (4×250 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент 25–50%), с получением указанного в заголовке соединения (169 мг, 58%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₀H₂₀F₂N₅O₂S: 432,1300, найденное значение: 432,1306; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,04 (brs, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 5,45 – 5,25 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,78 – 4,49 (m, 3H), 4,37 – 4,15 (m, 3H), 3,42 – 3,32 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,52 (d, 3H).

Пример 160. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)хинолин-4-карбоксаимид



DIPEA (957 мкл, 5,48 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 309** (153 мг, 0,27 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (114 мг, 0,55 ммоль), HOBt (210 мг, 1,37 ммоль) и EDC (263 мг, 1,37 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 12°C и реакцию смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в NaHCO₃ (30 мл, водн. раствор) и EtOAc (80 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5×75 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 10–40%), с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₀F₂N₅O₂S: 444,1300, найденное значение: 444,1282; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,33 – 7,20 (m, 2H), 5,36 – 5,22 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,31 – 4,24 (m, 2H), 3,85 – 3,58 (m, 4H), 3,42 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,80 – 2,60 (m, 2H).

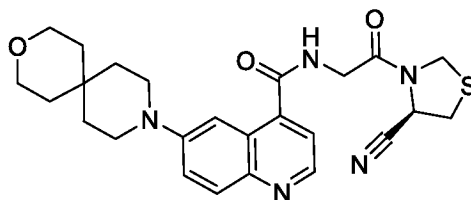
Пример 161. N-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-метоксипирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



HATU (348 мг, 0,88 ммоль), DIPEA (411 мкл, 2,35 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор (*R*)-6-(3-метоксипирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 311** (160 мг, 0,59 ммоль), и гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (122 мг, 0,59 ммоль), в DMF (5 мл) и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 18:1), затем препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 1–35%), с получением указанного в заголовке соединения (108 мг, 42%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₄N₅O₃S:

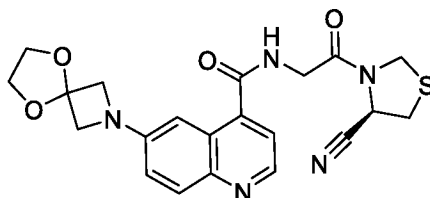
426,1594, найденное значение: 426,1584; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,92 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,44 – 7,19 (m, 3H), 5,30 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,38 – 4,23 (m, 2H), 4,18 – 4,01 (m, 1H), 3,60 – 3,18 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,20 – 2,00 (m, 2H).

Пример 162. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)хинолин-4-карбоксамид



Раствор 6-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 313** (100 мг, 0,31 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (95 мг, 0,46 ммоль), EDC (88 мг, 0,46 ммоль), HOBT (70 мг, 0,46 ммоль) и DIPEA (161 мкл, 0,92 ммоль) в MeCN (6 мл) и EtOAc (6 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли с помощью EtOAc, и промывали водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 30–40%), с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 480,2064, найденное значение: 480,2057; ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,62 (d, 1H), 7,90 (d, Гц, 1H), 7,78 – 7,62 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 5,35 – 5,27 (m, 1H), 4,90 – 4,80 (m, перекрывается с пиком растворителя), 4,77 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,71 (t, 4H), 3,54 – 3,35 (m, 6H), 1,75 (t, 4H), 1,58 (t, 4H).

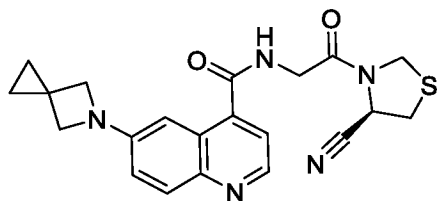
Пример 163. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5,8-диокса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоксамид



Гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (290 мг, 1,40 ммоль), добавляли в раствор 6-(5,8-диокса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 315** (200 мг, 0,70 ммоль), NATU (531 мг, 1,40 ммоль) и DIPEA (361 мг, 2,79 ммоль) в DMF (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Растворитель выпаривали при

пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 18:1), затем препаративной HPLC, PrepMethod B (градиент: 18–38%), с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 16%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{21}H_{22}N_5O_4S$: 440,1388, найденное значение: 440,1394; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 4,09 (s, 4H), 3,95 (s, 4H), 3,43 – 3,33 (m, 2H).

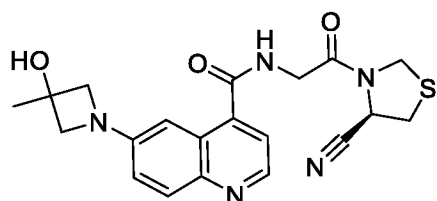
Пример 164. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (3,98 мл, 22,8 ммоль) добавляли в смесь 6-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 317** (290 мг, 1,14 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (474 мг, 2,28 ммоль), HOBT (1746 мг, 11,40 ммоль) и EDC (2186 мг, 11,40 ммоль) в MeCN (3 мл) и EtOAc (3 мл) при 15°C и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью NaHCO₃ (100 мл, водн. раствор) и экстрагировали с помощью EtOAc (5×100 мл).

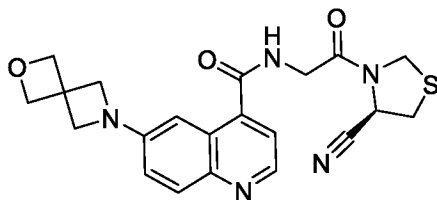
Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 20–35%), с получением указанного в заголовке соединения (92 мг, 20%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{21}H_{22}N_5O_2S$: 408,1488, найденное значение: 408,1500; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,05 – 8,90 (m, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,88 (d, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,06 (s, 4H), 3,41 – 3,35 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,27 – 1,21 (m, 1H), 0,69 (s, 4H).

Пример 165. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (575 мкл, 3,29 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 319** (85 мг, 0,33 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (137 мг, 0,66 ммоль), HOBT (252 мг, 1,65 ммоль) и EDC (315 мг, 1,65 ммоль) в MeCN (3 мл) и EtOAc (3 мл) при 15°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в NaHCO₃ (20 мл, водн. раствор) и EtOAc (60 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5×75 мл) и объединенный органический слой промывали водой (3×25 мл). Объединенный водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod R (градиент: 15–35%), с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 15%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₀H₂₂N₅O₃S: 412,1438, найденное значение: 412,1428; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,22 – 7,06 (m, 2H), 5,60 (s, 1H), 5,39 – 5,24 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,76 (d, 2H), 3,48 – 3,33 (d, перекрывается с пиком растворителя), 1,48 (s, 3H).

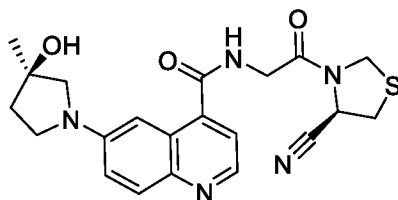
Пример 166. (*R*)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (746 мкл, 4,27 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 321** (231 мг, 0,85 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (266 мг, 1,28 ммоль), HOBT (346 мг, 2,56 ммоль) и EDC (492 мг, 2,56 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в NaHCO₃ (40 мл, водн. раствор) и EtOAc (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (6×75 мл) и объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod R (градиент: 20–45%), с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 22%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд*

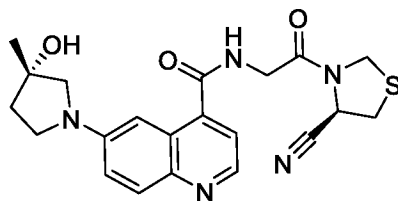
$[M+H]^+$ расщ. для $C_{21}H_{22}N_5O_3S$: 424,1438, найденное значение: 424,1428; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,94 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 5,36 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,84 – 4,64 (m, 5H), 4,30 (d, 2H), 4,13 (s, 4H), 3,41 – 3,36 (m, перекрывается с пиком растворителя).

Пример 167. *N*-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*R*)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



Раствор (*R*)-6-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 323** (150 мг, 0,55 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (149 мг, 0,72 ммоль), EDC (211 мг, 1,10 ммоль), HOBT (169 мг, 1,10 ммоль) и DIPEA (481 мкл, 2,75 ммоль) в EtOAc (5 мл) и MeCN (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли с помощью EtOAc, и промывали водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 9–19%), с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 50%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{21}H_{24}N_5O_3S$: 426,1594, найденное значение: 426,1604; 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,44 – 5,24 (m, 1H), 4,87 – 4,67 (m, перекрывается с пиком растворителя), 4,38 (d, 2H), 3,72 – 3,51 (m, 2H), 3,49 – 3,33 (m, 4H), 2,12 – 1,97 (m, 2H), 1,48 (s, 3H).

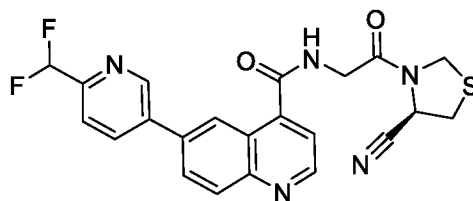
Пример 168. *N*-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



Раствор (*S*)-6-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 325** (150 мг, 0,55 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (149 мг, 0,72 ммоль), EDC (211 мг, 1,10 ммоль), HOBT (169 мг, 1,10 ммоль) и DIPEA (481 мкл, 2,75 ммоль) в EtOAc (5 мл) и MeCN (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли

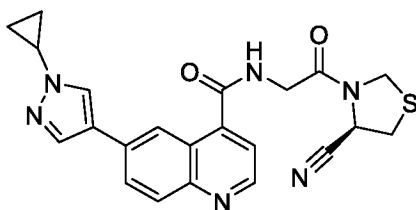
при пониженном давлении, и остаток разбавляли с помощью EtOAc, и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент (9–20%)), с получением указанного в заголовке соединения (125 мг, 52%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594, найденное значение: 426,1581; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,44 – 5,24 (m, 1H), 4,87 – 4,67 (m, перекрывается с пиком растворителя), 4,38 (d, 2H), 3,72 – 3,51 (m, 2H), 3,49 – 3,33 (m, 4H), 2,12 – 1,97 (m, 2H), 1,48 (s, 3H).

Пример 169. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-(дифторметил)-пиридин-3-ил)хинолин-4-карбоксамид



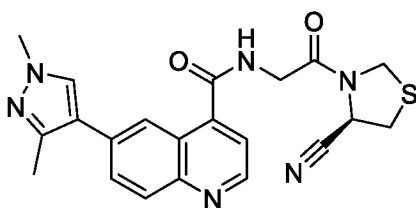
Гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (104 мг, 0,50 ммоль), и DIPEA (0,13 мл, 0,75 ммоль) добавляли в суспензию 6-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 326** (75 мг, 0,25 ммоль), НОВТ (46 мг, 0,30 ммоль) и EDC (0,072 г, 0,37 ммоль) в EtOAc (1,18 мл) и MeCN (1,18 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (водн.) и солевого раствора. Органическую фазу высушивали с применением фазоразделителя, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-G (градиент: 20–25%), с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 15%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₁₈F₂N₅O₂S: 454,1144, найденное значение: 454,1140; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,29 – 9,17 (m, 2H), 9,05 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,39 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,38 (t, 2H).

Пример 170. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (1,42 мл, 8,13 ммоль) добавляли в суспензию 6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 327** (0,568 г, 2,03 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (0,422 г, 2,03 ммоль), и HATU (0,773 г, 2,03 ммоль) в DCM (16 мл) и MeCN (4 мл) и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (водн.) и солевого раствора. Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-H (градиент: 25–30%), с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 25%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₁N₆O₂S: 433,1442, найденное значение: 433,1454; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (t, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 5,38 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,33 (d, 2H), 3,79 (tt, 1H), 3,45 – 3,36 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,15 – 1,11 (m, 2H), 1,05 – 0,99 (m, 2H).

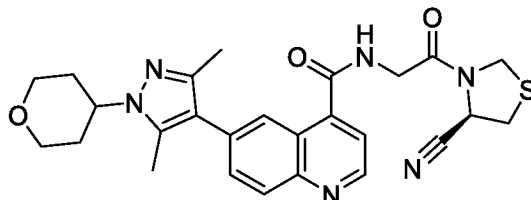
Пример 171. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоксамид



HATU (267 мг, 0,70 ммоль) и DIPEA (0,294 мл, 1,68 ммоль) добавляли в суспензию 6-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 328** (150 мг, 0,56 ммоль), и гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (117 мг, 0,56 ммоль), в EtOAc (3 мл) и MeCN (3 мл) и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod V (градиент: 0–50%), с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 38%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ.

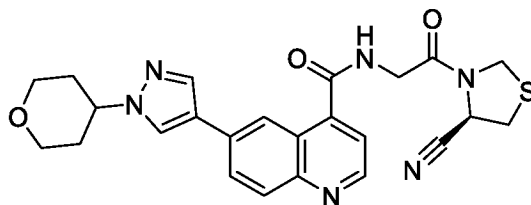
для $C_{21}H_{21}N_6O_2S$: 421,1442, найденное значение: 421,1456; 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,12 (t, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,14 – 8,06 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,36 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,34 (qd, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,45 – 3,36 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,40 (s, 3H).

Пример 172. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,5-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоксамид



НАТУ (54 мг, 0,14 ммоль) и DIPEA (60 мкл, 0,34 ммоль) добавляли в суспензию 6-(3,5-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 329** (40 мг, 0,11 ммоль), и гидрохлорида (R)-3-глицилтиазаолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (24 мг, 0,11 ммоль), в EtOAc (0,75 мл) и MeCN (0,75 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 5–95%), с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 26%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расч. для $C_{26}H_{29}N_6O_3S$: 505,2016, найденное значение: 505,2020; 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,12 (t, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,51 – 4,26 (m, 3H), 3,99 (dd, 2H), 3,49 (tt, 2H), 3,44 – 3,39 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,35 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (qt, 2H), 1,83 (tdd, 2H).

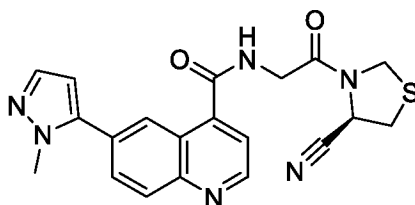
Пример 173. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоксамид



НАТУ (35 мг, 0,09 ммоль) и DIPEA (0,039 мл, 0,22 ммоль) добавляли в суспензию 6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 330** (24 мг, 0,07 ммоль), и гидрохлорида (R)-3-глицилтиазаолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (15 мг, 0,07 ммоль), в EtOAc (0,75 мл) и MeCN (0,75 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали

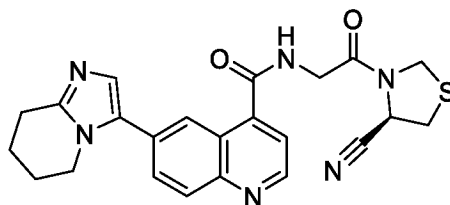
посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-G (градиент: 0–50%), с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 31%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{24}H_{25}N_6O_3S$: 477,1704, найденное значение: 477,1706; 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 9,17 (t, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,15 – 8,10 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 5,44 (dd, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,52 – 4,44 (m, 1H), 4,38 (d, 2H), 4,05 – 3,95 (m, 2H), 3,54 – 3,39 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,12 – 1,94 (m, 4H).

Пример 174. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-карбоксамид



НАТУ (52 мг, 0,14 ммоль) и DIPEA (0,058 мл, 0,33 ммоль) добавляли в суспензию 6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 331** (28 мг, 0,11 ммоль), и гидрохлорида (R)-3-глицилтиазаолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (23 мг, 0,11 ммоль), в EtOAc (0,7 мл) и MeCN (0,7 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 36 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-H (градиент: 22–27%), с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 36%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{20}H_{19}N_6O_2S$: 407,1284, найденное значение: 407,1278; 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 9,21 (t, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,54 (brs, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (brs, 1H), 6,61 (brs, 1H), 5,36 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,34 (qd, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,43 – 3,35 (m, перекрывается с пиком растворителя).

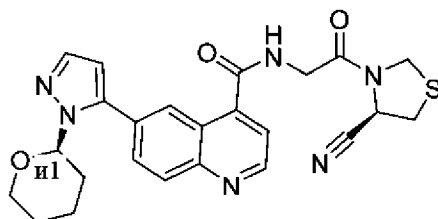
Пример 175. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)хинолин-4-карбоксамид



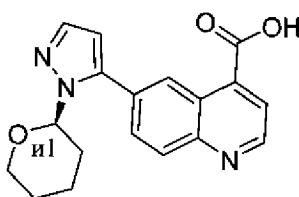
НАТУ (40 мг, 0,11 ммоль) и DIPEA (0,045 мл, 0,26 ммоль) добавляли в суспензию 6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 333** (25 мг, 0,09 ммоль), и гидрохлорида (R)-3-глицилтиазаолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (18 мг, 0,09 ммоль), в

EtOAc (0,5 мл) и MeCN (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-H (градиент: 27–32%), затем препаративной HPLC, PrepMethod N (градиент: 5–45%), с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 13%): HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₃N₆O₂S: 447,1598, найденное значение: 447,1619; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 9,00 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,34 – 5,29 (m, 1H), 4,80 – 4,74 (m, перекрывается с пиком растворителя), 4,51 – 4,21 (m, 4H), 3,52 – 3,33 (m, 2H), 3,07 (d, 2H), 2,18 – 2,02 (m, 4H).

Пример 176. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-карбоксамид



Стадия а) rac-(R)-6-(1-(Тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



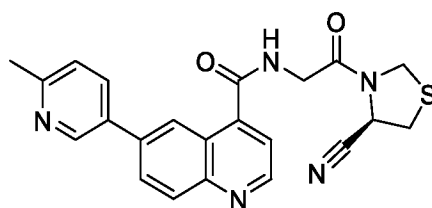
Смесь 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (77 мг, 0,28 ммоль), 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (70 мг, 0,28 ммоль), Cs₂CO₃ (181 мг, 0,56 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (18 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и воде (0,37 мл) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (90 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 324.

Стадия б) N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-карбоксамид

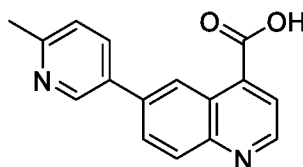
НАТУ (132 мг, 0,35 ммоль) и DIPEA (0,146 мл, 0,84 ммоль) добавляли в суспензию неочищенной 6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты (90 мг) и гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (58 мг, 0,28 ммоль), в EtOAc (1 мл) и MeCN (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенное соединение очищали

посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-C (градиент: 27–32%), с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 56%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{24}H_{25}N_6O_3S$: 477,1704, найденное значение: 477,1722; 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 9,17 (t, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,00 – 7,95 (m, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H), 5,35 – 5,32 (m, 1H), 4,89 (dd, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,40 – 4,27 (m, 2H), 4,04 – 3,97 (m, 1H), 3,58 (dt, 1H), 3,47 – 3,36 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,48 – 2,37 (m, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,85 (t, 1H), 1,63 – 1,47 (m, 3H).

Пример 177. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-метилпиридин-3-ил)-хинолин-4-карбоксамид



Стадия а) 6-(6-метилпиридин-3-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



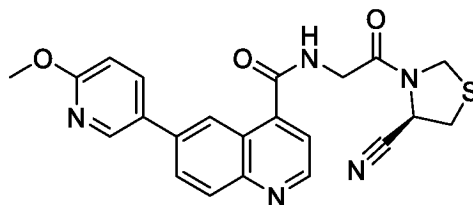
Смесь 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (47 мг, 0,21 ммоль), 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (54 мг, 0,21 ммоль), Cs_2CO_3 (209 мг, 0,64 ммоль) и $Pd(dtbpf)Cl_2$ (21 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,25 мл) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (56 мг) в виде неочищенного продукта; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 263.

Стадия б) (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-метилпиридин-3-ил)-хинолин-4-карбоксамид

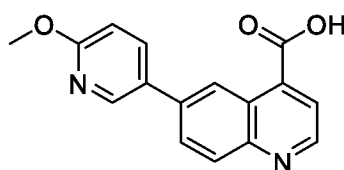
НАТУ (101 мг, 0,26 ммоль) и DIPEA (0,111 мл, 0,64 ммоль) добавляли в суспензию неочищенной 6-(6-метилпиридин-3-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты (56 мг) и гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (44 мг, 0, ммоль), в EtOAc (1 мл) и MeCN (1 мл) и раствор перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 0–30%), с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 34%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{22}H_{20}N_5O_2S$: 418,1332, найденное значение: 418,1328; 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 9,20 (t, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,78 (d, 1H),

8,26 – 8,17 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,38 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,49 – 3,38 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,55 (s, 3H).

Пример 178. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-метоксипиридин-3-ил)хинолин-4-карбоксамид



Стадия а) 6-(6-Метоксипиридин-3-ил)хинолин-4-карбоновая кислота

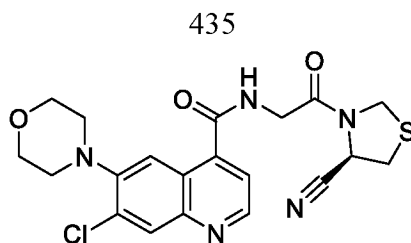


Смесь 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (49 мг, 0, ммоль), 6-бромхинолин-4-карбоновой кислоты (53 мг, 0,21 ммоль), Cs₂CO₃ (206 мг, 0,63 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (21 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (58 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 281.

Стадия б) (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(6-метоксипиридин-3-ил)хинолин-4-карбоксамид

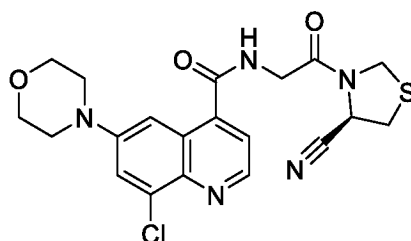
НАТУ (98 мг, 0,26 ммоль) и DIPEA (0,108 мл, 0,62 ммоль) добавляли в суспензию неочищенной 6-(6-метоксипиридин-3-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты (58 мг) и гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (43 мг, 0,21 ммоль), в EtOAc (1 мл) и MeCN (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-C (градиент: 25–30%), затем PrepMethod SFC-E (градиент: 20–25%), с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 25%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₀N₅O₃S: 434,1282, найденное значение: 434,1268; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,18 (t, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,26 – 8,15 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,38 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,41 – 4,33 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,48 – 3,39 (m, перекрывается с пиком растворителя).

Пример 179. (R)-7-Хлор-N-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-морфолинохинолин-4-карбоксамид



DIPEA (107 мкл, 0,61 ммоль) добавляли в 7-хлор-6-морфолинохинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 336** (60 мг, 0,20 ммоль), гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (43 мг, 0,20 ммоль), и ТЗР (521 мг, 0,82 ммоль, 50% в EtOAc) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и последовательно промывали водой (15 мл) и насыщ. соевым раствором (15 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 29–39%), с получением указанного в заголовке соединения (0,050 г, 55%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₀H₂₁ClN₅O₃S: 446,1048, найденное значение: 446,1046; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,23 – 9,05 (m, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,41 – 4,27 (m, 2H), 3,81 (t, 4H), 3,45 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя reople), 3,20 – 3,05 (m, 4H).

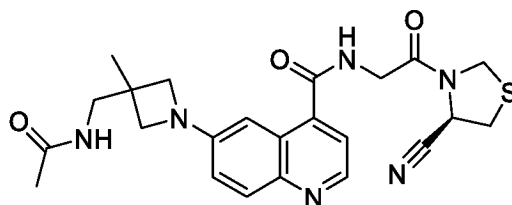
Пример 180. (*R*)-8-Хлор-*N*-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-морфолинохинолин-4-карбоксамид



Раствор ТЗР (608 мг, 0,96 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (10 мл) добавляли в перемешиваемую смесь 8-хлор-6-морфолинохинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 339** (70 мг, 0,24 ммоль), и гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (50 мг, 0,24 ммоль), в MeCN (10 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и последовательно промывали насыщ. соевым раствором (20 мл) и водой (15 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной

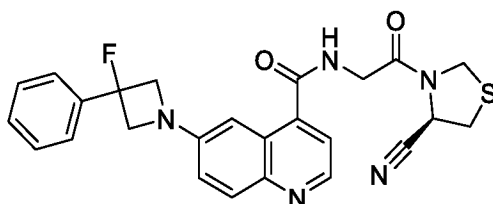
HPLC, PrepMethod R (градиент: 19–39%), с получением указанного в заголовке соединения (0,060 г, 56%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расч. для $C_{20}H_{21}ClN_5O_3S$: 446,1048, найденное значение: 446,1026; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,07 (t, 1H), 8,79 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,39 – 4,22 (m, 2H), 3,78 (t, 4H), 3,45 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя).

Пример 181. (R)-6-(3-(Ацетамидометил)-3-метилазетидин-1-ил)-N-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид



Гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (32 мг, 0,15 ммоль), добавляли в смесь 6-(3-(ацетамидометил)-3-метилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 341** (40 мг), HATU (73 мг, 0,19 ммоль) и DIPEA (89 мкл, 0,51 ммоль) в MeCN (1,5 мл) и EtOAc (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли DCM (10 мл) и $NaHCO_3$ (7 мл, водн. раствор), и реакционную смесь фильтровали через фазоразделитель, и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент 5–95%), с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 6%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расч. для $C_{23}H_{27}N_6O_3S$: 467,1860, найденное значение: 467,1818; 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8,89 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,07 – 7,01 (m, 2H), 5,33 – 5,25 (m, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,31 – 4,21 (m, 2H), 3,74 (dd, 2H), 3,52 (d, 2H), 3,45 – 3,30 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,25 (d, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

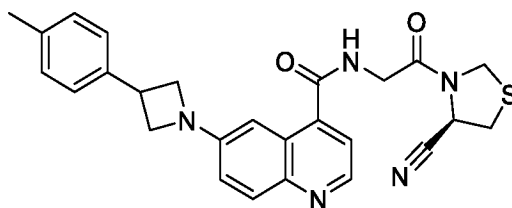
Пример 182. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фтор-3-фенилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



6-(3-Фтор-3-фенилазетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 343** (22 мг, 0,07 ммоль), HATU (39 мг, 0,10 ммоль) и DIPEA (48 мкл, 0,27 ммоль) смешивали в MeCN (1 мл) и EtOAc (1 мл). Добавляли гидрохлорид (R)-3-

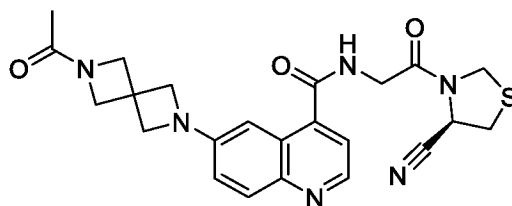
глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (17 мг, 0,08 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли DCM (8 мл) и NaHCO_3 (5 мл, водн. раствор) и реакционную смесь перемешивали, фильтровали через фазоразделитель и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-E (градиент: 30–35%), с получением указанного в заголовке соединения (2,4 мг, 7%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$: 476,1550, найденное значение: 476,1560.

Пример 183. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(*n*-толил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



6-(3-(*n*-Толлил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 345** (18 мг, 0,06 ммоль), NATU (32 мг, 0,08 ммоль) и DIPEA (40 мкл, 0,23 ммоль) смешивали в MeCN (0,5 мл) и EtOAc (0,5 мл). Добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (14 мг, 0,07 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли DCM (5 мл) и NaHCO_3 (5 мл, водн. раствор) и реакционную смесь перемешивали, фильтровали через фазоразделитель и выпаривали при пониженном давлении. Соединение очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент 5–95%), с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 32%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 472,1802, найденное значение: 472,1800; ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8,93 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 3H), 7,16 – 7,11 (m, 3H), 5,28 (dd, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,37 (t, 2H), 4,25 (d, 2H), 3,99 – 3,85 (m, 3H), 3,35 – 3,25 (m, overlapping with water), 2,25 (s, 3H).

Пример 184. (R)-6-(6-Ацетил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид

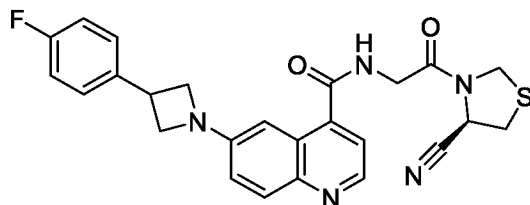


6-(6-Ацетил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 347** (90 мг, 0,29 ммоль), NATU (165 мг, 0,43 ммоль) и DIPEA

(202 мкл, 1,16 ммоль) смешивали в MeCN (2 мл) и EtOAc (2 мл). Добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (72 мг, 0,35 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Добавляли DCM (15 мл) и NaHCO₃ (15 мл, водн. раствор) и реакционную смесь перемешивали, фильтровали через фазоразделитель и выпаривали при пониженном давлении.

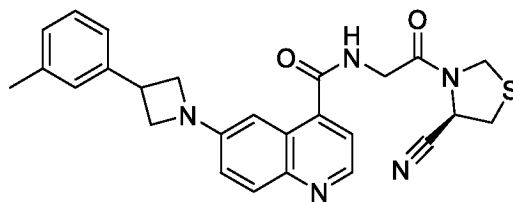
Неочищенное соединение очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент 5–95%), с получением указанного в заголовке соединения (37 мг, 28%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₅N₆O₃S: 465,1704, найденное значение: 465,1692; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,27 (s, 4H), 4,06 (s, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,39 – 3,30 (m, 2H), δ 1,72 (s, 3H).

Пример 185. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(4-фторфенил)-азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



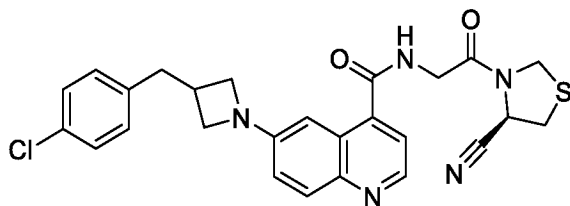
6-(3-(4-Фторфенил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 349** (80 мг, 0,25 ммоль), HATU (142 мг, 0,37 ммоль) и DIPEA (173 мкл, 0,99 ммоль) смешивали в MeCN (2 мл) и EtOAc (2 мл). Добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (62 мг, 0,30 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Добавляли DCM (15 мл) и NaHCO₃ (15 мл, водн. раствор) и реакционную смесь перемешивали, фильтровали через фазоразделитель и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент 5–95%), с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 51%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₅H₂₃FN₅O₂S: 476,1550, найденное значение: 476,1550; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,20 – 7,11 (m, 3H), 5,28 (dd, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,27 (d, 2H), 4,00 (p, 1H), 3,91 (dq, 2H), 3,37 – 3,27 (m, 2H).

Пример 186. (R)-N-(2-(4-Тианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-(*m*-толил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



6-(3-(*m*-Толил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 351** (90 мг, 0,28 ммоль), НАТУ (161 мг, 0,42 ммоль) и DIPEA (197 мкл, 1,13 ммоль) смешивали в MeCN (2 мл) и EtOAc (2 мл). Добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (70 мг, 0,34 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Добавляли DCM (15 мл) и NaHCO₃ (15 мл, водн. раствор) и реакционную смесь перемешивали, фильтровали через фазоразделитель и выпаривали при пониженном давлении. Соединение очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент 5–95%), с получением указанного в заголовке соединения (58 мг, 51%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₆H₂₆N₅O₂S: 472,1802, найденное значение: 472,1792: 471,18; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,23 – 7,12 (m, 4H), 7,03 (d, 1H), 5,28 (dd, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,38 (t, 2H), 4,27 (d, 2H), 3,99 – 3,88 (m, 3H), 3,37 – 3,26 (m, 2H), 2,27 (s, 3H).

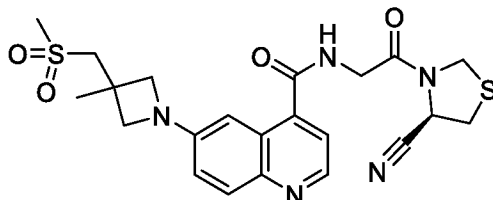
Пример 187. (R)-6-(3-(4-Хлорбензил)азетидин-1-ил)-N-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид



6-(3-(4-Хлорбензил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 353** (80 мг, 0,23 ммоль), НАТУ (129 мг, 0,34 ммоль) и DIPEA (158 мкл, 0,91 ммоль) смешивали в MeCN (2 мл) и EtOAc (2 мл). Добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (56 мг, 0,27 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Добавляли DCM (15 мл) и NaHCO₃ (15 мл, водн. раствор) и реакционную смесь перемешивали, фильтровали через фазоразделитель и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент 5–95%), с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 16%); HRMS (ESI) *масса/заряд*

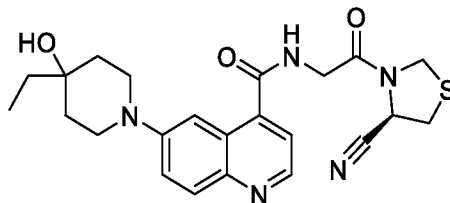
$[M+H]^+$ расщ. для $C_{26}H_{25}ClN_5O_2S$: 506,1412, найденное значение: 506,1428; 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,89 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,11 – 7,03 (m, 2H), 5,27 – 5,21 (m, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,24 (d, 2H), 3,99 (q, 2H), 3,66 – 3,59 (m, 2H), 3,35 – 3,28 (m, 2H), 2,99 (dt, 1H), 2,90 (d, 2H).

Пример 188. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



6-(3-Метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 355** (55 мг, 0,16 ммоль), NATU (94 мг, 0,25 ммоль) и DIPEA (115 мкл, 0,66 ммоль) смешивали в MeCN (1,5 мл) и EtOAc (1,5 мл). Добавляли гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (41 мг, 0,20 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли DCM (10 мл) и $NaHCO_3$ (7 мл, водн. раствор) и реакционную смесь перемешивали, фильтровали через фазоразделитель и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-E (градиент 35–40%), с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 24%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{22}H_{26}N_5O_4S_2$: 488,1420, найденное значение: 488,1442; 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,89 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,08 (dd, 2H), 5,28 (dd, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,29 – 4,21 (m, 2H), 3,94 (d, 2H), 3,71 (d, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,35 – 3,25 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,56 (s, 3H).

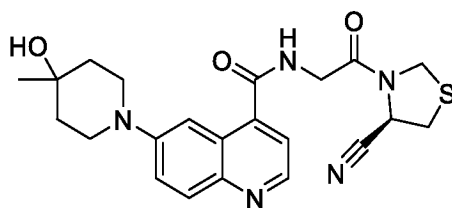
Пример 189. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-этил-4-гидроксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (262 мкл, 1,50 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(4-этил-4-гидроксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 357** (90 мг, 0,30 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (124 мг, 0,60 ммоль), HOBT (121 мг, 0,90 ммоль) и EDC

(172 мг, 0,90 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 28°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и дополнительно разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (30 мл, водн.) и EtOAc (100 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл) и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 13–23%), с получением указанного в заголовке соединения (0,089 г, 64%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₈N₅O₃S: 454,1908, найденное значение: 454,1926; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 5,40 – 5,23 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,13 (brs, 1H), 3,67 – 3,51 (m, 2H), 3,50 – 3,15 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,63 – 1,54 (m, 4H), 1,41 (q, 2H), 0,86 (t, 3H).

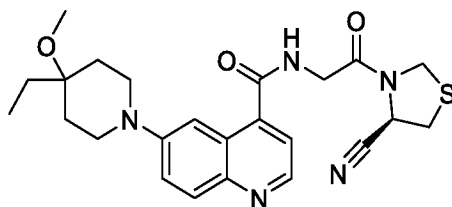
Пример 190. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (183 мкл, 1,05 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 359** (90 мг, 0,30 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (109 мг, 0,52 ммоль), HOBT (80 мг, 0,52 ммоль) и EDC (100 мг, 0,52 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 28°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и дополнительно разбавляли с помощью EtOAc, и последовательно промывали с помощью H₂O. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 10–16%), с получением указанного в заголовке соединения (0,075 г, 44%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, найденное значение: 440,1760; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,61 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75 – 7,63 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,86 – 4,73 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 3,68 – 3,56 (m, 2H), 3,52 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,85 – 1,65 (m, 4H), 1,26 (s, 3H).

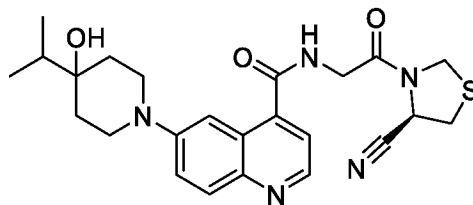
Пример 191. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-этил-4-метоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид

442



DIPEA (142 мкл, 0,81 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(4-этил-4-метоксипиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 361** (85 мг, 0,27 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (84 мг, 0,41 ммоль), HOBT (62 мг, 0,41 ммоль) и EDC (78 мг, 0,41 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 28°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и дополнительно разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), и последовательно промывали с помощью H₂O (2×15 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент 20–31%), с получением указанного в заголовке соединения (0,075 г, 59%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₄H₃₀N₅O₃S: 468,2064, найденное значение: 468,2066; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,62 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,39 (d, 2H), 3,75 – 3,63 (m, 2H), 3,51 – 3,32 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,25 – 3,10 (m, 4H), 1,98 – 1,88 (m, 2H), 1,70 – 1,50 (m, 4H), 0,88 (t, 3H).

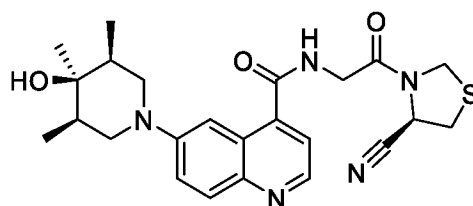
Пример 192. (*R*)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-гидрокси-4-изопропилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (389 мкл, 2,23 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(4-гидрокси-4-изопропилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 363** (140 мг, 0,45 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (185 мг, 0,89 ммоль), HOBT (181 мг, 1,34 ммоль) и EDC (256 мг, 1,34 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 28°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и дополнительно разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и насыщ. раствора NaHCO₃ (30 мл, водн.). Водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл). Органические слои объединяли и промывали с помощью H₂O (3×25 мл). Органический

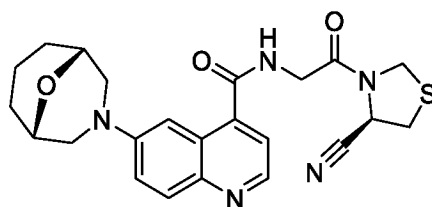
слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент 18–28%), с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 58%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 468,2064, найденное значение: 468,2068; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,99 (t, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 5,40 – 5,25 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,00 (brs, 1H), 3,80 – 3,60 (m, 2H), 3,50 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,21 – 3,08 (m, 2H), 1,68 – 1,45 (m, 5H), 0,86 (d, 6H).

Пример 193. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3R,4S,5S)-4-гидрокси-3,4,5-триметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



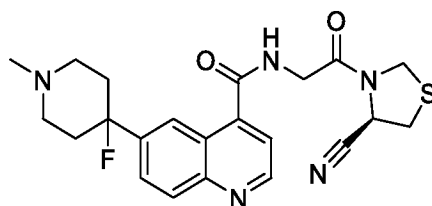
DIPEA (194 мкл, 1,11 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-((3R,4S,5S)-4-гидрокси-3,4,5-триметилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 367** (70 мг, 0,22 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (92 мг, 0,45 ммоль), HOBT (90 мг, 0,67 ммоль) и EDC (128 мг, 0,67 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и дополнительно разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и насыщ. раствора NaHCO_3 (20 мл, водн.). Водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×75 мл). Органические слои объединяли и промывали с помощью H_2O (3×25 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент 15–25%), с получением указанного в заголовке соединения (0,078 г, 75%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 468,2064, найденное значение: 468,2072; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,98 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,68 – 7,58 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 5,80 – 5,22 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,65 – 3,45 (m, 2H), 3,44 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,79 (t, 2H), 1,74 – 1,50 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,00 – 0,85 (m, 6H).

Пример 194. 6-((1R,5S)-9-Окса-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-N-(2-((R)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид



НАТУ (0,110 г, 0,29 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь 6-((1*R*,5*S*)-9-окса-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 369** (0,098 г, 0,24 ммоль), и DIPEA (0,210 мл, 1,20 ммоль) в смеси MeCN (1,1 мл) и EtOAc (1,1 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин., после чего добавляли **промежуточное соединение 4**, гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила (0,060 г, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (15 мл) и промывали с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (8 мл, водн.), затем H₂O (2×2 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (EtOAc:MeOH, градиент: 0%, затем 10%). Остаток дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент 5–35%), с получением указанного в заголовке соединения (0,053 г, 49%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₆N₅O₃S: 452,1750 найденное значение: 452,1746; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 5,28 – 5,32 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,37 – 4,25 (m, 2H), 4,08 – 4,02 (m, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,44 – 3,37 (m, 2H), 3,18 – 3,10 (m, 2H), 2,37 – 2,23 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,84 – 1,75 (m, 2H), 1,58 – 1,44 (m, 1H).

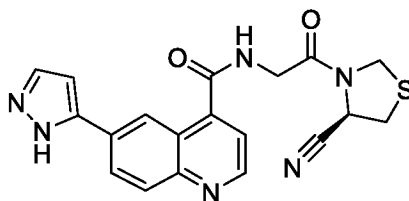
Пример 195. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (200 мкл, 1,14 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 373** (110 мг, 0,38 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (119 мг, 0,57 ммоль), HOBT (88 мг, 0,57 ммоль) и EDC (110 мг, 0,57 ммоль) в MeCN (6 мл) и EtOAc (6 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали с

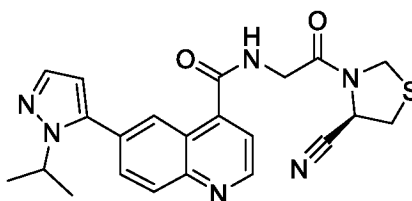
помощью H₂O. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod I (градиент 24–33%). Остаток дополнительно очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-B, с получением указанного в заголовке соединения (0,025 г, 15%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₅FN₅O₂S: 442,1708 найденное значение: 442,1698; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,97 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 5,68 – 5,38 (m, 1H), 4,87 – 4,72 (m, 2H), 4,52 – 4,36 (m, 2H), 3,57 – 3,35 (m, 2H), 3,00 – 2,83 (m, 2H), 2,65 – 2,50 (t, 2H), 2,49 – 2,36 (m, 5H), 2,25 – 2,06 (m, 2H).

Пример 196. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1H-пиразол-5-ил)-хинолин-4-карбоксамид



В суспензию 6-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 374** (32 мг, 0,13 ммоль), и гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (28 мг, 0,13 ммоль), в EtOAc (0,7 мл) и MeCN (0,7 мл) добавляли HATU (64 мг, 0,17 ммоль) и DIPEA (0,070 мл, 0,40 ммоль). Раствор перемешивали при к. т. в течение ночи и дополнительно перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь выпаривали и остаток очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-C (градиент 27–32%), с получением указанного в заголовке соединения (8,9 мг, 17%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₁₉H₁₇N₆O₂S: 393,1128 найденное значение: 393,1130; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,91 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,06 – 7,02 (m, 1H), 5,43 – 5,38 (m, 1H), 4,89 – 4,70 (m, перекрывается с пиком растворителя), 4,52 – 4,39 (m, 2H), 3,47 – 3,35 (m, 2H).

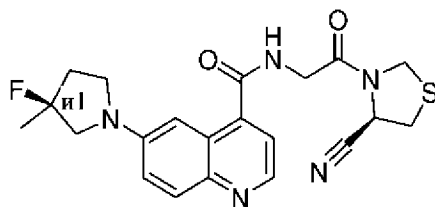
Пример 197. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-карбоксамид



В суспензию 6-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 375** (56 мг, 0,20 ммоль), и гидрохлорида (R)-3-

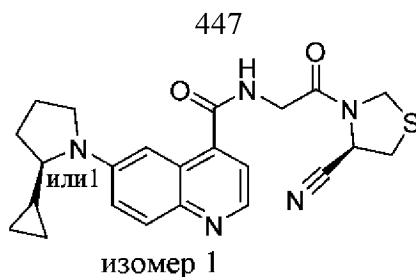
глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (41 мг, 0,20 ммоль), в EtOAc (0,7 мл) и MeCN (0,7 мл) добавляли HATU (95 мг, 0,25 ммоль) и DIPEA (0,104 мл, 0,60 ммоль). Раствор перемешивали при к. т. в течение ночи и дополнительно перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь выпаривали и остаток очищали посредством препаративной SFC, PrepMethod SFC-C (градиент 27–32%), с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 33%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₃N₆O₂S: 435,1598 найденное значение: 435,1590; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (t, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,13 – 8,08 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 5,42 (dd, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,62 – 4,52 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,45 – 3,32 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,52 – 1,46 (m, 6H).

Пример 198. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((RS)-3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид

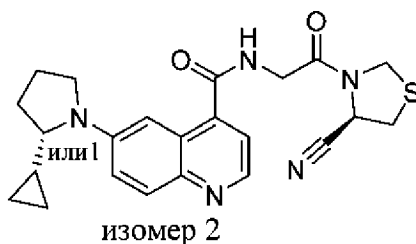


DIPEA (614 мкл, 3,51 ммоль) добавляли в раствор *rac*-(*R*)-6-(3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 377** (439 мг, 0,35 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (146 мг, 0,70 ммоль), и HATU (401 мг, 1,05 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (50 мл, водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (6×50 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (5×200 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 15–25%), с получением указанного в заголовке соединения (0,064 г, 42%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₃FN₅O₂S: 428,1550 найденное значение: 428,1538; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 2H), 5,33 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,37 – 4,26 (m, 2H), 3,68 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,34 – 2,02 (m, 2H), 1,70 – 1,57 (m, 3H).

Пример 199. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R*)-2-циклопропилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид, изомер 1



Пример 200. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R*)-2-циклопропилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксаимид, изомер 2

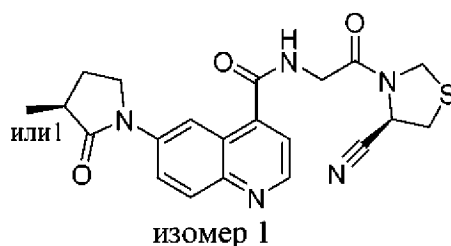


DIPEA (1,54 мл, 8,81 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии *rac*-(*R*)-6-(2-циклопропилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 421** (335 мг, 0,44 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (275 мг, 1,32 ммоль), НОВт (472 мг, 3,08 ммоль) и EDC (591 мг, 3,08 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли с помощью смеси насыщ. раствора NaHCO₃ (80 мл, водн.) и EtOAc (100 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×100 мл). Органические слои объединяли и промывали с помощью H₂O (3×75 мл). Водн. слои объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Все органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 23–35%). Изомеры разделяли посредством препаративной хиральной HPLC на колонке CHIRALPAK® IA (5 мкм, внутр. диам. 250×20 мм) с применением изократического прогона 30% MeOH в смеси гексан/DCM (0,5% 2 М NH₃ в MeOH) 3/1 в качестве подвижной фазы и со скоростью потока 20 мл/мин.;

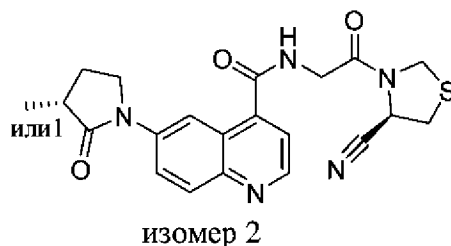
первое элюируемое соединение с получением указанного в заголовке соединения, изомера 1, **примера 199** (0,030 г, 44%), в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₆N₅O₂S: 436,1802 найденное значение: 436,1798; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,43 – 7,24 (m, 3H), 5,40 – 5,25 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,27 (qd, 2H), 3,90 – 3,70 (m, 1H), 3,62 3,45 (m, 1H), 3,43 – 3,10 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,19 – 1,80 (m, 4H), 1,02 – 0,87 (m, 1H), 0,60 – 0,41 (m, 2H), 0,40 – 0,24 (m, 1H), 0,22 – 0,08 (m, 1H);

и второе элюируемое соединение с получением указанного в заголовке соединения, изомера 2, **примера 200** (0,025 г, 37%), в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{23}H_{26}N_5O_2S$: 436,1802 найденное значение: 436,1796; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,90 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,50 – 7,20 (m, 3H), 5,82 – 5,25 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,35 – 4,19 (m, 2H), 3,90 – 3,74 (m, 1H), 3,53 (t, 1H), 3,45 – 3,10 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,17 – 1,71 (m, 4H), 1,05 – 0,85 (m, 1H), 0,58 – 0,40 (m, 2H), 0,40 – 0,27 (m, 1H), 0,23 – 0,08 (m, 1H).

Пример 201. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид, изомер 1



Пример 202. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид, изомер 2



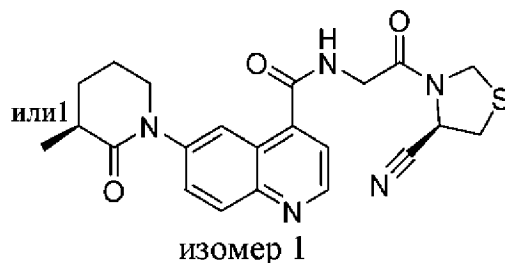
DIPEA (1874 мкл, 10,73 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии *rac*-(R)-6-(3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 379** (290 мг, 1,07 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (446 мг, 2,15 ммоль), HOBt (822 мг, 5,36 ммоль) и EDC (1028 мг, 5,36 ммоль) в MeCN (10 мл) и EtOAc (10 мл) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли с помощью смеси насыщ. раствора $NaHCO_3$ (60 мл, водн.) и EtOAc (100 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc (5×100 мл). Органические слои объединяли и промывали с помощью H_2O (3×50 мл). Водн. слои объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (4×25 мл). Все органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 15–35%). Изомеры разделяли посредством препаративной хиральной HPLC на колонке CHIRALPAK® IE (5 мкм, внутр. диам. 250×20 мм) с применением изократического прогона 50% MeOH в смеси

гексан/DCM (0,5% 2 M NH₃ в MeOH) 3/1 в качестве подвижной фазы и со скоростью потока 20 мл/мин.;

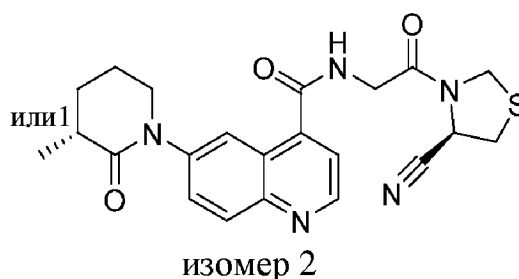
первое элюируемое соединение с получением указанного в заголовке соединения, изомера 1, **примера 201** (0,052 г, 49%), в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₂N₅O₃S: 424,1438 найденное значение: 424,1438; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (t, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,40 – 5,30 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,33 (d, 2H), 3,98 – 3,74 (m, 2H), 3,44 – 3,35 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,78 – 2,65 (m, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 1,85 – 1,65 (m, 1H), 1,20 (d, 3H);

и второе элюируемое соединение с получением указанного в заголовке соединения, изомера 2, **примера 202** (0,048 г, 45%), в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₂N₅O₃S: 424,1438 найденное значение: 424,1418; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (t, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,42 – 5,29 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,54 – 4,17 (m, 2H), 3,99 – 3,82 (m, 2H), 3,51 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,78 – 2,61 (m, 1H), 2,43 – 2,25 (m, 1H), 1,85 – 1,65 (m, 1H), 1,20 (d, 3H).

Пример 203. N-(2-((R)-4-Циантиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид, изомер 1



Пример 204. N-(2-((R)-4-Циантиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид, изомер 2



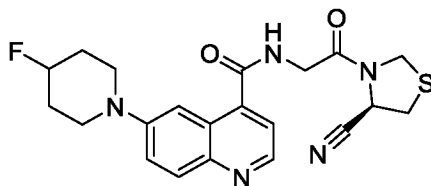
DIPEA (509 мг, 3,94 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии *rac*-(R)-6-(3-метил-2-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 381** (280 мг, 0,98 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (337 мг, 1,97 ммоль), ТЗР (50% в EtOAc,

1253 мг, 3,94 ммоль) в DMF (5 мл) в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH; 18:1). Остаток дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod B (градиент: 18–38%). Изомеры разделяли посредством препаративной хиральной HPLC на колонке CHIRALPAK® IE (5 мкм, внутр. диам. 250×20 мм) с применением изократического прогона 50% MeOH в смеси гексан/DCM (0,5% 2 М NH₃ в MeOH) 3/1 в качестве подвижной фазы и со скоростью потока 20 мл/мин.;

первое элюируемое соединение с получением указанного в заголовке соединения, изомера 1, **примера 203** (0,025 г, 25%), в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₄N₅O₃S: 438,1594 найденное значение: 438,1592; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (t, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,35 – 8,20 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,42 – 5,22 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,88 – 3,68 (m, 2H), 3,44 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,63 – 2,53 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,06 – 1,89 (m, 3H), 1,71 – 1,51 (m, 1H), 1,18 (d, 3H);

и второе элюируемое соединение с получением указанного в заголовке соединения, изомера 2, **примера 204** (0,071 г, 71%), в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₄N₅O₃S: 438,1594 найденное значение: 438,1588; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (t, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,40 – 8,20 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,45 – 5,25 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,94 – 3,63 (m, 2H), 3,44 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,61 – 2,52 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,15 – 1,80 (m, 3H), 1,71 – 1,53 (m, 1H), 1,18 (d, 3H).

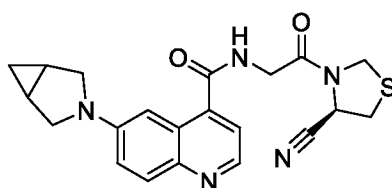
Пример 205. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-фторпиперидин-1-ил)-хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (6,11 мл, 35,0 ммоль) добавляли в раствор 6-(4-фторпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 383** (600 мг, 0,87 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (363 мг, 1,75 ммоль), EDC (839 мг, 4,37 ммоль) и HOBT (670 мг, 4,37 ммоль) в MeCN (10 мл) и EtOAc (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 15 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и насыщ. раствора NaHCO₃ (60 мл, водн.) и экстрагировали с

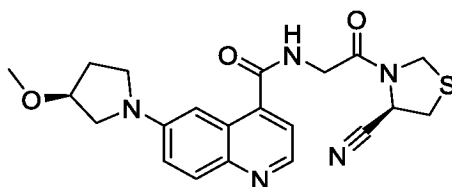
помощью EtOAc (5×100 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod I (градиент: 40–52%), с получением указанного в заголовке соединения (0,21 г, 56%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₃FN₅O₂S: 428,1550, найденное значение: 428,1548; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 – 7,62 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 5,01 – 4,54 (m, 3H), 4,43 – 4,16 (m, 2H), 3,70 – 3,33 (m, overlapping solvent), 2,13 – 1,90 (m, 2H), 1,89 – 1,71 (m, 2H).

Пример 206. 6-(3-Азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-N-(2-((R)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (927 мкл, 5,31 ммоль) добавляли в раствор 6-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 385** (368 мг, 0,53 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (221 мг, 1,06 ммоль), и NATU (604 мг, 1,59 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (50 мл, водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (6×50 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (5×200 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент: 15–25%), с получением указанного в заголовке соединения (0,132 г, 61%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₂N₅O₂S: 408,1488, найденное значение: 408,1486; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,74 – 5,31 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,75 – 3,55 (m, 2H), 3,39 – 3,32 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,82 – 1,60 (m, 2H), 0,85 – 0,65 (m, 1H), 0,35 – 0,15 (m, 1H).

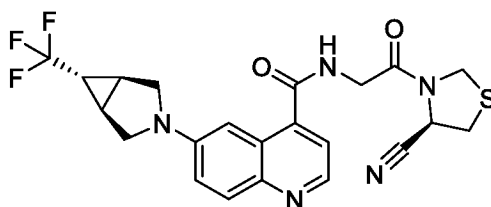
Пример 207. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (411 мкл, 2,35 ммоль) добавляли в раствор (*S*)-6-(3-метоксипирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 387** (160 мг, 0,59 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (101 мг, 0,59 ммоль), и HATU (335 мг, 0,88 ммоль) в DMF (5 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH; 18:1) и дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod D (градиент: 25–33%), с получением указанного в заголовке соединения (0,049 г, 19%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594, найденное значение: 426,1584; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39 – 7,19 (m, 3H), 5,31 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 4,21 – 4,01 (m, 1H), 3,60 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,20 – 1,99 (m, 2H).

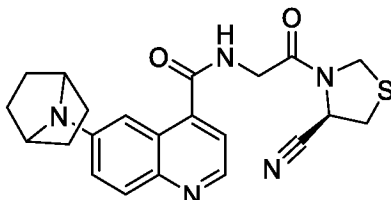
Пример 208. N-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((1*R*,5*S*,6*R*)-6-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (742 мкл, 4,25 ммоль) добавляли в раствор 6-((1*R*,5*S*,6*r*)-6-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 389** (349 мг, 0,42 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (176 мг, 0,85 ммоль), EDC (407 мг, 2,12 ммоль) и HOBT (325 мг, 2,12 ммоль) в MeCN (9 мл) и EtOAc (9 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (3×200 мл, водн.) и солевого раствора (3×200 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 20–55%), с получением указанного в заголовке соединения (0,201 г, 99%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₁F₃N₅O₂S: 476,1362, найденное

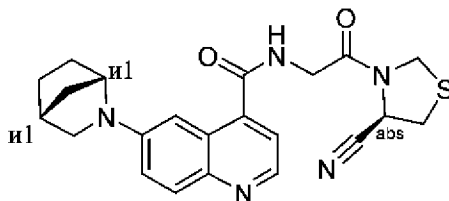
значение: 476,1356; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,92 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 3H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,79 (d, 2H), 3,43 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 1,98 – 1,73 (m, 1H).

Пример 209. (R)-6-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-N-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (560 мкл, 3,21 ммоль) добавляли в суспензию 6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 391** (43 мг, 0,16 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (67 мг, 0,32 ммоль), EDC (307 мг, 1,60 ммоль) и HOBT (245 мг, 1,60 ммоль) в MeCN (3 мл) и EtOAc (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO_3 (100 мл, водн.), и экстрагировали с помощью EtOAc (6×100 мл), и промывали солевым раствором (5×200 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 10–35%), с получением указанного в заголовке соединения (0,025 г, 37%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 422,1646, найденное значение: 422,1658; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,10 – 8,90 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 – 7,60 (m, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,34 – 5,28 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,43 (brs, 2H), 4,28 (d, 2H), 3,41 – 3,36 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,85 – 1,64 (m, 4H), 1,58 – 1,35 (m, 4H).

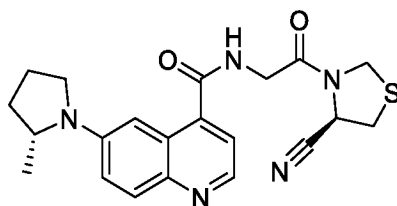
Пример 210. 6-((1RS,4SR)-2-Азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-N-(2-((R)-4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид



TEA (291 мкл, 2,08 ммоль) добавляли в суспензию 6-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 393** (75 мг, 0,10 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4**

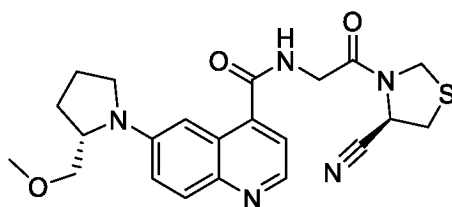
(43 мг, 0,21 ммоль), EDC (100 мг, 0,52 ммоль) и HOBT (80 мг, 0,52 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разделяли между насыщ. раствором NaHCO₃ (50 мл, водн.) и EtOAc (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (4×100 мл) и промывали солевым раствором (5×200 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 10–40%), с получением указанного в заголовке соединения (0,13 г) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₂H₂₄N₅O₂S: 422,1646, найденное значение: 422,1658; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,40 – 7,10 (m, 3H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,45 – 4,15 (m, 3H), 3,60 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,85 (d, 1H), 2,61 (s, 1H), 1,80 – 1,42 (m, 5H), 1,40 – 1,15 (m, 1H).

Пример 211. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



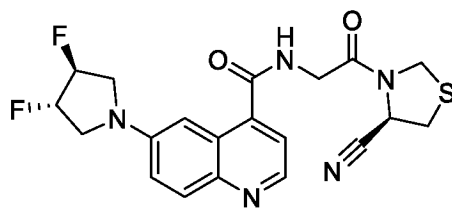
DIPEA (454 мг, 3,51 ммоль) добавляли в раствор (R)-6-(2-метилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 395** (150 мг, 0,59 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (150 мг, 0,88 ммоль), и NATU (445 мг, 1,17 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH; 19:1) и дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 15–32%), с получением указанного в заголовке соединения (0,050 г, 21%) в виде оранжевого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₁H₂₄N₅O₂S: 410,1646, найденное значение: 410,1634; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,15 – 4,00 (m, 1H), 3,55 – 3,20 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,16 – 1,90 (m, 3H), 1,82 – 1,65 (m, 1H), 1,17 (d, 3H).

Пример 212. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((S)-2-(метоксиметил)-пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (549 мкл, 3,14 ммоль) добавляли в суспензию (*S*)-6-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 397** (150 мг, 0,52 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (163 мг, 0,79 ммоль), EDC (201 мг, 1,05 ммоль) и HOBT (160 мг, 1,05 ммоль) в MeCN (4 мл) и EtOAc (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью H₂O. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod P (градиент: 15–25%), с получением указанного в заголовке соединения (0,205 г, 89%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, найденное значение: 440,1772; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 4,06 (brs, 1H), 3,54 – 3,10 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,13 – 1,93 (m, 4H).

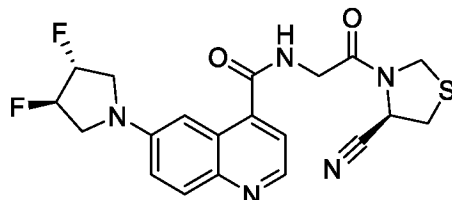
Пример 213. N-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*S*,4*S*)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (279 мг, 2,16 ммоль) добавляли в раствор 6-((3*S*,4*S*)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 399** (100 мг, 0,36 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (92 мг, 0,54 ммоль), и NATU (273 мг, 0,72 ммоль) в MeCN (2 мл) и EtOAc (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH; 20:1) и дополнительно очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 17–35%), с получением указанного в заголовке соединения (0,063 г, 40%) в виде красного твердого вещества;

HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{20}H_{20}F_2N_5O_2S$: 432,1300, найденное значение: 432,1310; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,10 (t, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 – 7,25 (m, 3H), 5,70 – 5,25 (m, 3H), 4,91 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,45 – 4,25 (m, 2H), 3,95 – 3,65 (m, 4H), 3,47 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя).

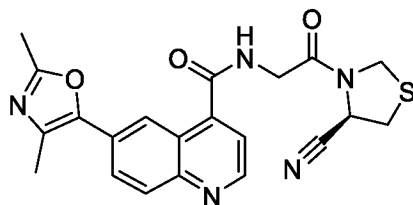
Пример 214. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (557 мг, 4,31 ммоль) добавляли в раствор *rac*-6-((3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 401** (200 мг, 0,72 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (185 мг, 1,08 ммоль), и HATU (547 мг, 1,44 ммоль) в MeCN (4 мл) и EtOAc (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH; 20:1) и изомеры разделяли посредством препаративной хиральной HPLC на колонке CHIRAL ART Cellulose-SB (5 мкм, внутр. диам. 250×20 мм) с применением изократического прогона 30% MeOH в смеси гексан/DCM (0,5% 2 M NH₃ в MeOH) 3/1 в качестве подвижной фазы и со скоростью потока 20 мл/мин.;

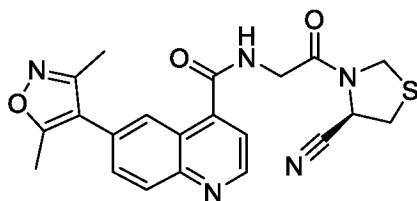
первое элюируемое соединение с получением указанного в заголовке соединения, **примера 214** (0,080 г, 26%), в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{20}H_{20}F_2N_5O_2S$: 432,1300, найденное значение: 432,1286; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,97 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,50 – 7,28 (m, 3H), 5,65 – 5,38 (m, 2H), 5,34 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,37 – 4,27 (m, 2H), 3,92 – 3,68 (m, 4H), 3,49 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя).

Пример 215. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2,4-диметилксозол-5-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,078 мл, 0,45 ммоль) добавляли в раствор 6-(2,4-диметилзоксазол-5-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 402** (30 мг, 0,11 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (23 мг, 0,11 ммоль), и HATU (47 мг, 0,12 ммоль) в DCM (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли гидрохлорид (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (23,22 мг, 0,11 ммоль), HATU (14 мг, 0,04 ммоль) и DIPEA (0,025 мл, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. и разбавляли с помощью DMSO. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod SFC-C (градиент: 20–25%), с получением указанного в заголовке соединения (37 мг, 79%). HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ рассч. для $C_{21}H_{20}N_5O_3S$: 422,1282, найденное значение: 422,1286; 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 9,17 (t, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,41 – 4,26 (m, 2H), 3,46 – 3,32 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,48 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

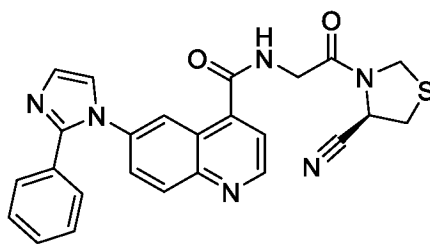
Пример 216. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (0,98 мл, 5,6 ммоль) добавляли в раствор 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 403** (60 мг, 0,22 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (56 мг, 0,27 ммоль), и HATU (102 мг, 0,27 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл) и промывали с помощью насыщ. раствора $NaHCO_3$ (8 мл, водн.), пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 5–95%), с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, 60% за две стадии). HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ рассч. для $C_{21}H_{20}N_5O_3S$: 422,1282, найденное значение: 422,1298; 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 9,17 (t, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,32 (qd, 2H), 3,42 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,54 (s, 6H).

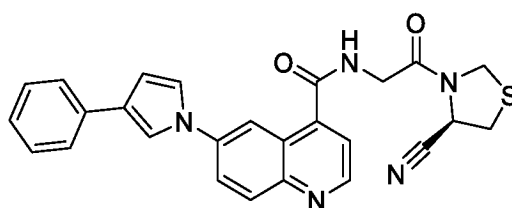
Пример 217. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-фенил-1*H*-имидазол-1-ил)хинолин-4-карбоксамид

458



TEA (133 мкл, 0,95 ммоль) добавляли в суспензию 6-(2-фенил-1*H*-имидазол-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 404** (30 мг, 0,10 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (30 мг, 0,14 ммоль), EDC (91 мг, 0,48 ммоль) и HOBT (64 мг, 0,48 ммоль) в MeCN (3 мл) и EtOAc (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (60 мл) и насыщ. раствора NaHCO₃ (30 мл, водн.), экстрагировали с помощью EtOAc (5×75 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H₂O (3×25 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 5–35%), с получением указанного в заголовке соединения (0,023 г, 52%) в виде серого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₅H₂₁N₆O₂S: 469,1442, найденное значение: 469,1450; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,20 – 9,00 (m, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,14 – 8,04 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 7,38 – 7,20 (m, 6H), 5,32 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,37 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя).

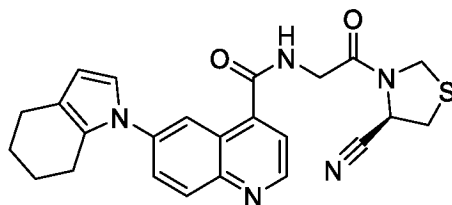
Пример 218. (*R*)-*N*-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-фенил-1*H*-пиррол-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (417 мкл, 2,39 ммоль) добавляли в суспензию 6-(3-фенил-1*H*-пиррол-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 405** (150 мг, 0,48 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (149 мг, 0,72 ммоль), EDC (183 мг, 0,95 ммоль) и HOBT (129 мг, 0,95 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и промывали с помощью H₂O (3×10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (DCM: MeOH; 10:1) и дополнительно очищали

посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 40–60%), с получением указанного в заголовке соединения (0,105 г, 47%) в виде серого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{26}H_{22}N_5O_2S$: 468,1488, найденное значение: 468,1496; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,24 (t, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,77 – 8,65 (m, 1H), 8,31 – 8,14 (m, 3H), 7,76 – 7,68 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,49 – 7,25 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 6,84 – 6,76 (m, 1H), 5,40 (dd, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,55 – 4,23 (m, 2H), 3,52 – 3,37 (m, перекрывается с пиком растворителя).

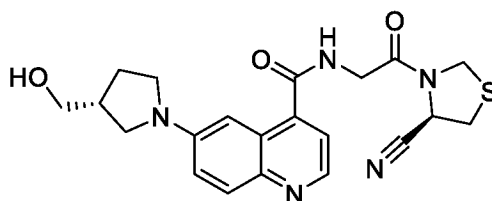
Пример 219. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (394 мкл, 2,26 ммоль) добавляли в суспензию 6-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 406** (50 мг, 0,15 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (47 мг, 0,23 ммоль), EDC (144 мг, 0,75 ммоль) и HOBT (102 мг, 0,75 ммоль) в MeCN (4 мл) и EtOAc (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (60 мл) и насыщ. раствора $NaHCO_3$ (30 мл, водн.), экстрагировали с помощью EtOAc (5×50 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O (3×20 мл), водные слои объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл) и все органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 40–60%), с получением указанного в заголовке соединения (0,020 г, 30%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{24}H_{24}N_5O_2S$: 446,1646, найденное значение: 446,1636; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,25 – 9,10 (m, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,40 – 4,20 (m, 2H), 3,38 – 3,35 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,80 – 2,52 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,78 – 1,66 (m, 4H).

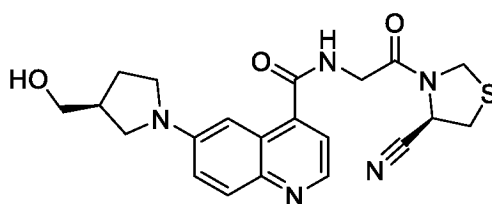
Пример 220. N-(2-((R)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((R)-3-(гидроксиметил)-пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид

460



DIPEA (192 мкл, 1,10 ммоль) добавляли в суспензию (*R*)-6-(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 408** (100 мг, 0,37 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (76 мг, 0,37 ммоль), ТЗР (50% в EtOAc, 934 мг, 1,47 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали с помощью H₂O (50 мл) и солевого раствора (50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент: 1–25%), с получением указанного в заголовке соединения (0,027 г, 17%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594, найденное значение: 426,1580; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,77 – 4,68 (m, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,53 – 3,32 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,15 (dd, 1H), 2,50 – 2,42 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,86 – 1,73 (m, 1H).

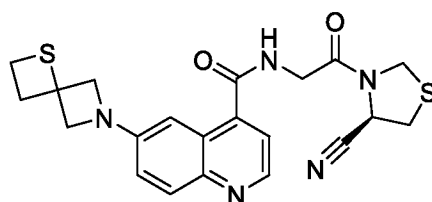
Пример 221. N-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*S*)-3-(гидроксиметил)-пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (231 мкл, 1,32 ммоль) добавляли в суспензию (*S*)-6-(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 410** (120 мг, 0,44 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (92 мг, 0,44 ммоль), ТЗР (50% в EtOAc, 1,12 г, 1,76 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали с помощью H₂O (25 мл) и солевого раствора (25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC,

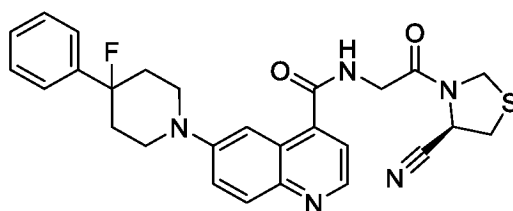
PrepMethod C (градиент: 5–23%), с получением указанного в заголовке соединения (0,032 г, 17%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{21}H_{24}N_5O_3S$: 426,1594, найденное значение: 426,1596; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,92 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,80 – 4,65 (m, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,50 – 3,32 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,15 (dd, 1H), 2,50 – 2,42 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,86 – 1,73 (m, 1H).

Пример 222. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоксамид



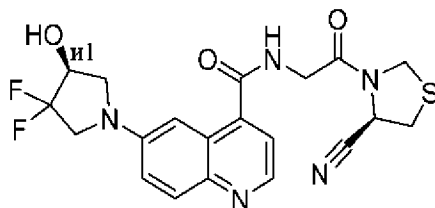
DIPEA (198 мкл, 1,13 ммоль) добавляли в суспензию 6-(1-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 412** (65 мг, 0,23 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (94 мг, 0,45 ммоль), EDC (131 мг, 0,68 ммоль) и HOBT (92 мг, 0,68 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (80 мл) и насыщ. раствора $NaHCO_3$ (30 мл, водн.), экстрагировали с помощью EtOAc (5×75 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O (3×50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod B (градиент: 26–46%), с получением указанного в заголовке соединения (0,055 г, 55%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{21}H_{22}N_5O_2S_2$: 440,1210, найденное значение: 440,1218; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,94 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 5,51 – 5,29 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,33 – 4,18 (m, 4H), 4,08 (d, 2H), 3,41 – 3,36 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,22 – 3,00 (m, 4H).

Пример 223. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (274 мкл, 1,57 ммоль) добавляли в суспензию 6-(4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 415** (110 мг, 0,31 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (98 мг, 0,47 ммоль), EDC (120 мг, 0,63 ммоль) и HOBT (85 мг, 0,63 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл), промывали с помощью H₂O (2×15 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod B (градиент: 59–66%), с получением указанного в заголовке соединения (0,060 г, 38%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расч. для C₂₇H₂₇FN₅O₂S: 504,1864, найденное значение: 504,1872; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,67 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,50 – 7,25 (m, 5H), 5,33 (dd, 1H), 4,88 – 4,68 (m, перекрывается с пиком растворителя), 4,41 (d, 2H), 4,17 – 3,99 (m, 2H), 3,58 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,48 – 2,03 (m, 4H).

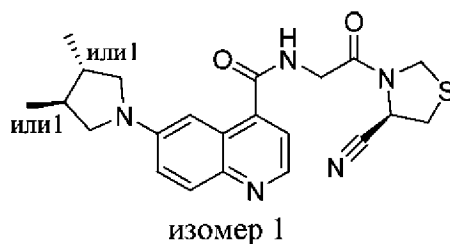
Пример 224. N-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((*RS*)-3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



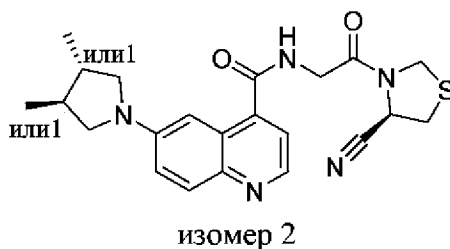
TEA (142 мкл, 1,02 ммоль) добавляли в суспензию *rac*-(*R*)-6-(3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 417** (100 мг, 0,34 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (71 мг, 0,34 ммоль), EDC (98 мг, 0,51 ммоль) и HOBT (69 мг, 0,51 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч., разбавляли с помощью EtOAc (75 мл), промывали с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (3×25 мл, водн.), H₂O (20 мл), солевого раствора (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C

(градиент: 5–30%), с получением указанного в заголовке соединения (0,055 г, 35%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{20}H_{20}F_2N_5O_3S$: 448,1250, найденное значение: 448,1242; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,00 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 6,17 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,40 (brs, 1H), 4,34 – 4,27 (d, 2H), 3,98 – 3,75 (m, 3H), 3,49 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя).

Пример 225. *N*-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*R,4*R**)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид, изомер 1**



Пример 226. *N*-(2-((*R*)-4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-((3*R,4*R**)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид, изомер 2**

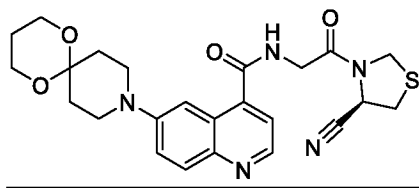


DIPEA (1,17 мл, 6,70 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии *rac*-6-((3*R*,4*R*)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 419** (410 мг, 0,67 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (209 мг, 1,00 ммоль), и NATU (762 мг, 2,01 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 4°C в течение 15 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли с помощью смеси насыщ. раствора $NaHCO_3$ (50 мл, водн.) и EtOAc (100 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органические слои объединяли и промывали с помощью H_2O (3×75 мл). Водн. слои объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (4×25 мл). Все органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 25–40%). Изомеры разделяли посредством препаративной хиральной HPLC на колонке CHIRAL ART Cellulose-SB (5 мкм, внутр. диам. 250×20 мм) с применением изократического прогона 50% MeOH в MTBE (0,5% 2 M NH_3 в MeOH) в качестве подвижной фазы и со скоростью потока 20 мл/мин.;

первое элюируемое соединение с получением указанного в заголовке соединения, изомера 1, **примера 225** (0,088 г, 37%), в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{22}H_{26}N_5O_2S$: 424,1802, найденное значение: 424,1798; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,90 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,30 – 7,06 (m, 2H), 5,40 – 5,22 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,62 (dd, 2H), 3,42 – 3,33 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,98 (t, 2H), 2,00 – 1,78 (m, 2H), 1,08 (d, 6H);

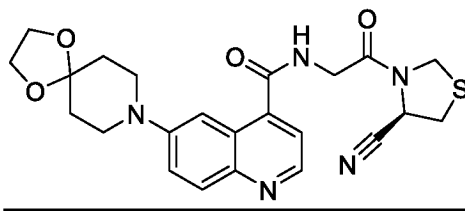
и второе элюируемое соединение с получением указанного в заголовке соединения, изомера 2, **примера 226** (0,088 г, 37%), в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{22}H_{26}N_5O_2S$: 424,1802, найденное значение: 424,1808; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,91 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,29 – 7,09 (m, 2H), 5,40 – 5,27 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,40 – 4,20 (m, 2H), 3,70 – 3,53 (m, 2H), 3,45 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,98 (t, 2H), 2,00 – 1,78 (m, 2H), 1,08 (d, 6H).

Пример 227. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,5-диокса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)хинолин-4-карбоксамид



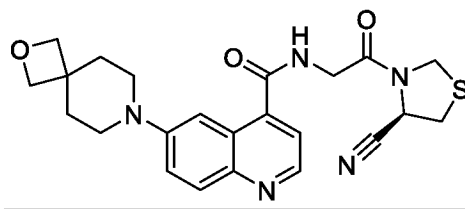
DIPEA (586 мкл, 3,36 ммоль) добавляли в раствор 6-(1,5-диокса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 424** (220 мг, 0,67 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (209 мг, 1,01 ммоль), HOBT (272 мг, 2,01 ммоль) и EDC (386 мг, 2,01 ммоль) в MeCN (10 мл) и EtOAc (10 мл) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли с помощью насыщ. раствора $NaHCO_3$ (водн., 200 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл) и объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod T (градиент: 14–47%), с получением указанного в заголовке соединения (0,157 г, 49%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ расщ. для $C_{24}H_{28}N_5O_4S$: 482,1856 найденное значение: 482,1854; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,99 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,30 (dd, 2H), 3,87 (t, 4H), 3,45 – 3,34 (m перекрывается с пиком растворителя), 1,98 – 1,90 (m, 4H), 1,63 (p, 2H).

Пример 228. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)хинолин-4-карбоксамид

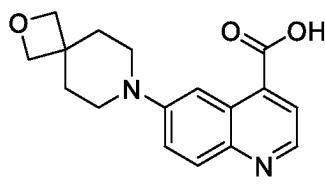


DIPEA (351 мкл, 2,01 ммоль) добавляли в раствор 6-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]-декан-8-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 426** (126 мг, 0,40 ммоль), гидрохлорида (*R*)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (125 мг, 0,60 ммоль), HOBt (544 мг, 4,02 ммоль) и EDC (771 мг, 4,02 ммоль) в MeCN (6,0 мл) и EtOAc (6,0 мл) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂ (газ). Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (водн., 250 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×250 мл) и объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod C (градиент 12–22%), с получением указанного в заголовке соединения (0,065 г, 34%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₆N₅O₄S: 468,1705 найденное значение: 468,1723; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (t, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,78 – 7,64 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,56 – 3,45 (m, 4H), 3,41 – 3,25 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,76 (dd, 4H).

Пример 229. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)хинолин-4-карбоксамид



Стадия а) 6-(2-Окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)хинолин-4-карбоновая кислота



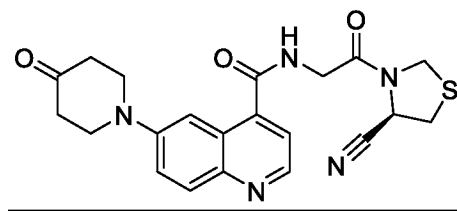
NaOH (88 мг, 2,19 ммоль) добавляли в раствор метил-6-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)хинолин-4-карбоксилата, **промежуточного соединения 427** (137 мг, 0,44 ммоль), в

MeOH (9,0 мл) и воде (3,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и pH доводили до 3 с помощью водн. раствора HCl (1 М). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (10 × 50 мл) и объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,55 г) в виде неочищенного оранжевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 299,05.

Стадия b) (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)хинолин-4-карбоксамид

DIPEA (754 мкл, 4,32 ммоль) добавляли в 6-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту со стадии a) (541 мг, 0,43 ммоль), гидрохлорид (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточное соединение 4** (134 мг, 0,65 ммоль), HOBT (583 мг, 4,32 ммоль) и EDC (827 мг, 4,32 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (водн., 250 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×250 мл) и объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod R (градиент: 15–35%), с получением указанного в заголовке соединения (0,171 г, 88%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ *рассч.* для C₂₃H₂₆N₅O₃S: 452,1750, найденное значение: 452,1724; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,31 (s, 4H), 4,30 (dd, 2H), 3,40 – 3,27 (m, перекрывается с пиком растворителя), 1,96 – 1,89 (m, 4H).

Пример 230. (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-6-(4-оксопиперидин-1-ил)хинолин-4-карбоксамид



DIPEA (189 мкл, 1,08 ммоль) добавляли в раствор 6-(1,5-диокса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)хинолин-4-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 424** (71 мг, 0,22 ммоль), гидрохлорида (R)-3-глицилтиазолидин-4-карбонитрила, **промежуточного соединения 4** (67 мг, 0,32 ммоль), HOBT (292 мг, 2,16 ммоль) и EDC (415 мг, 2,16 ммоль) в MeCN (5 мл) и EtOAc (5 мл) при 15°C. Реакционную смесь

перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (водн., 200 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл) и объединенный органический слой промывали водой (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod X (градиент: 14–24%). Собирали фракции, содержащие продукт, и выпаривали, и остаток лиофилизировали из смеси вода/MeCN (×3) с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₂N₅O₃S: 424,1438 найденное значение: 424,1450; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,02 (t, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,37 – 4,24 (m, 2H), 3,82 (t, 4H), 3,50 – 3,34 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,49 – 2,46 (m, перекрывается с пиком растворителя).

D. Биологические данные

Белок hFAP, применяемый в примерах, либо получали из коммерческих источников, либо получали в клетках насекомых в виде рекомбинантного hFAP (Grp67-6HN-TEV-FAP(M39-A757) с MW, составляющей 89086,7 Да, или cd33-FAP (27–757)-6His с MW, составляющей 85926 Да). Рекомбинантный белок hFAP секретируют из клеток Sf21 в среде, очищали посредством аффинной (порционный режим, смола Ni excel, ÄKTA, GE Healthcare) и эксклюзионной хроматографии (Superdex200, ÄKTA, GE Healthcare), концентрировали до 19,5 мг/мл, сразу же замораживали в жидком N₂ и хранили при -80°C.

Пример 231. Анализы ингибирования и связывания FAP

A. Анализ ингибирования hFAP

Соединения испытывали с помощью биохимического анализа ингибирования с применением фермента hFAP при FACS, составляющей 0,24 нМ (Proteros, 38-760 (PR-0071)), и субстрата Ala-Pro-AMC (ARI-3144) при FACS, составляющей 20 мкМ. Применяли 384-луночные черные планшеты с малым объемом лунок (Greiner №784076). Добавляли 4 мкл раствора фермента (100 мМ Трис HCl, 100 мМ NaCl, 0,05% Chaps, pH 7,4) в концентрации, составляющей 0,48 нМ, к 40 нл соединений (в DMSO) при значении CR, соответствующем 10, серии 3-кратного разведения из FACS, составляющей 50 мкМ. Планшеты инкубировали в течение 15 мин. при к. т. в темноте. В каждую лунку добавляли 4 мкл раствора субстрата (100 мМ Трис HCl, 100 мМ NaCl, 0,05% Chaps, pH 7,4) в концентрации, составляющей 40 мкМ. Планшеты центрифугировали при 1000 об./мин. и инкубировали в течение 30 мин. при к. т. в темноте. Планшеты считывали на ридере PHERAstar® с возбуждением при 340 нм и испусканием при 460 нм. Данные

анализировали в Genedata Screener®. Значения IC₅₀ определяли путем нанесения на график % ингибирования в зависимости от log концентрации соединения и с применением модели ответа в зависимости от дозы для одного участка. Необработанные сигналы данных нормализовали с применением 0,5% DMSO в качестве 0% контроля и **эталонного соединения А** (т. е., (S)-N-(2-(2-циано-4,4-дифторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид, как описано в *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 3053) при концентрации, составляющей 50 мкМ, в качестве 100% контроля ингибитора. Данные в отношении испытуемых соединений приведены в таблице 1.

В Анализ ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества)

Соединения испытывали с помощью биохимического анализа ингибирования с применением фермента белка активации фибробластов человека, альфа, (hFAP) при FACS, составляющей 2,4 пМ (Proteros, 38-760 (PR-0071), и субстрата Ala-Pro-AMC (ARI-3144) при FACS, составляющей 20 мкМ. Применяли 384-луночные черные планшеты с малым объемом лунок (Greiner №784076). Добавляли 4 мкл раствора фермента (100 мМ Трис HCl, 100 мМ NaCl, 0,05% Chaps, pH 7,4) в концентрации, составляющей 4,8 пМ, к 40 нл соединений (в DMSO) при значении CR, соответствующем 10, серии 3-кратного разведения из FACS, составляющей 50 нМ. Планшеты инкубировали в течение 15 мин. при к. т. в темноте. В каждую лунку добавляли 4 мкл раствора субстрата (100 мМ Трис HCl, 100 мМ NaCl, 0,05% Chaps, pH 7,4) в концентрации, составляющей 40 мкМ. Планшеты центрифугировали при 1000 об./мин. и инкубировали в течение 2,5 ч. при к. т. в темноте. Планшеты считывали на ридере PHERAstar® с возбуждением при 340 нм и испусканием при 460 нм. Данные анализировали в Genedata Screener®. Значения IC₅₀ определяли путем нанесения на график % ингибирования в зависимости от log концентрации соединения и с применением модели ответа в зависимости от дозы для одного участка. Необработанные сигналы данных нормализовали с применением 0,5% DMSO в качестве 0% контроля и **эталонного соединения А** (т. е., (S)-N-(2-(2-циано-4,4-дифторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид, как описано в *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 3053) при концентрации, составляющей 50 мкМ, в качестве 100% контроля ингибитора. Данные в отношении испытуемых соединений приведены в таблице 1.

С. Анализ связывания hFAP

Соединения испытывали с помощью анализа прямого связывания с применением 8К биосенсора для поверхностного плазмонного резонанса (GE Healthcare) при 20°C. Иммуобилизацию hFAP (M39-A757) на сенсорном чипе CMD200M (Xantec) проводили с применением процедуры стандартной реакции сочетания аминов в буфере для иммуобилизации (10 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 0,05% Tween 20, pH 7,4). Поверхность

промывали с помощью 10 mM NaOH, 1 M NaCl перед активированием с помощью смеси EDC/NHS (GE Healthcare) с последующей иммобилизацией hFAP (в 10 mM ацетата, pH 5,0). Наконец, поверхность деактивировали этаноламином. Уровни иммобилизации hFAP составляли около 4000–6000 RU. Эталонную точку обрабатывали как описано, исключая инъекцию hFAP. Серии концентраций соединения вводили в иммобилизованный белок в возрастающих концентрациях (2–500 нМ) с применением кинетики одиночного цикла в подвижном буфере (20 mM Трис, 150 mM NaCl, 0,05% Tween 20, 1% DMSO, pH 7,4). Модели взаимодействия подвергали глобальной аппроксимации к экспериментальным следовым количествам, обеспечивая определение k_{on} , k_{off} и K_d . Данные в отношении испытуемых соединений приведены в таблице 1.

ТАБЛИЦА

1

Пример	Анализ ингибирования hFAP IC₅₀ (нМ)¹	Анализ ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества) IC₅₀ (нМ)²	Анализ связывания hFAP K_d (нМ)³	Анализ связывания hFAP k_(on) (М⁻¹с⁻¹)³	Анализ связывания hFAP k_(off) (1/с)³
1		0,099	0,18	730000	0,00014
2		0,52	9,5	410000	0,0038
3	0,24	0,13	0,095	4100000	0,00040
4		0,058	0,079	1200000	0,000094
5		0,060	0,049	Н. д.	Н. д.
6		0,51	0,38	40000000000	18
7		0,16	0,10	740000	0,000075
8		0,063	0,032	1300000	0,000034
9		0,25	0,66	1200000	0,00076
10		0,054	0,15	370000	0,000056
11		0,057	0,044	Н. д.	Н. д.
12		0,065	0,038	1900000	0,000064
13		0,041	0,014	9200000	0,000076
14		0,080	0,050	1300000	0,000064
15		0,12	0,11	490000	0,000046

Пример	Анализ ингибирования hFAP IC ₅₀ (нМ) ¹	Анализ ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества) IC ₅₀ (нМ) ²	Анализ связывания hFAP K _d (нМ) ³	Анализ связывания hFAP k _(on) (M ⁻¹ s ⁻¹) ³	Анализ связывания hFAP k _(off) (1/s) ³
16		0,11	0,054	740000	0,000041
17	0,22	0,085	0,015	8300000	0,00012
18	0,19	0,047	0,068	1400000	0,000059
19	0,66	0,38	0,15	430000	0,000066
20	0,74	0,43	0,030	4200000	0,00012
21	0,29	0,11	0,066	3000000	0,00020
22	0,34	0,12	0,050	940000	0,000047
23	0,31	0,20	0,085	2100000	0,00018
24	0,27	0,20	0,0094	25000000	0,00048
25	0,41	0,30	0,076	1400000	0,00011
26	0,31	0,10	0,056	1300000	0,000065
27	0,29	0,11	0,024	1100000	0,000026
28	0,26	0,10	0,11	1100000	0,00011
29	0,13	0,055	0,057	1100000	0,000061
30	0,28	0,12	0,042	5200000	0,00022
31	0,22	0,10	0,031	9700000	0,00024

Пример	Анализ ингибирования hFAP IC ₅₀ (нМ) ¹	Анализ ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества) IC ₅₀ (нМ) ²	Анализ связывания hFAP K _d (нМ) ³	Анализ связывания hFAP k _(on) (M ⁻¹ s ⁻¹) ³	Анализ связывания hFAP k _(off) (1/s) ³
32	0,30	0,16	0,022	1300000	0,000029
33	0,34	0,27	0,059	1100000	0,000052
34	0,27	0,22	0,057	2200000	0,000082
35	0,47	0,17	0,10	900000	0,00010
36	0,24	0,084	0,053	3000000	0,000090
37	0,22	0,19	0,028	1000000	0,000030
38		0,10	0,11	520000	0,000078
39	0,28	0,10	0,040	4900000	0,00016
40	0,24	0,065	0,043	1300000	0,000046
41	0,33	0,16	0,093	680000	0,000064
42		0,053	0,030	1800000	0,000054
43		0,045	0,0061	3200000	0,000019
44	0,22	0,074	0,042	1700000	0,000072
45	0,20	0,14	0,048	5400000	0,00018
46	0,29	0,082	0,020	3000000	0,000062
47	0,22	0,20	0,031	5600000	0,00016

Пример	Анализ ингибирования hFAP IC ₅₀ (нМ) ¹	Анализ ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества) IC ₅₀ (нМ) ²	Анализ связывания hFAP K _d (нМ) ³	Анализ связывания hFAP k _(on) (M ⁻¹ s ⁻¹) ³	Анализ связывания hFAP k _(off) (1/s) ³
48	0,29	0,11	0,067	1400000	0,000089
49	0,19	0,041	0,020	8800000	0,00017
50	0,34	0,069	0,071	Н. д.	Н. д.
51	0,21	0,064	0,021	5600000	0,00011
52	0,20	0,045	0,044	6800000	0,00019
53	0,27	0,18	0,074	680000	0,000050
54	0,22	0,062	0,045	6200000	0,00023
55	0,25	0,083	0,036	6700000	0,00025
56	0,44	0,19	0,14	540000	0,00011
57	0,26	0,098	0,022	8000000	0,00018
58	0,23	0,076	0,016	8800000000	0,091
59	0,27	0,061	0,087	2600000	0,00019
60	0,22	0,14	0,099	1700000	0,00017
61	0,21	0,060	0,062	Н. д.	Н. д.
62	0,25	0,058	0,12	710000	0,000085
63	0,33	0,19	0,030	4100000	0,000059

Пример	Анализ ингибирования hFAP IC₅₀ (нМ)¹	Анализ ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества) IC₅₀ (нМ)²	Анализ связывания hFAP K_d (нМ)³	Анализ связывания hFAP k_(on) (M⁻¹s⁻¹)³	Анализ связывания hFAP k_(off) (1/s)³
64	0,28	0,085	0,12	1300000	0,00015
65	0,28	0,17	0,055	6700000	0,00047
66		0,077	0,035	26000000	0,00022
67	0,37	0,084	0,012	4900000	0,000046
68	0,37	0,10	0,11	1000000	0,00011
69	0,29	0,070	0,070	1400000	0,000093
70		0,12	0,022	5400000	0,00014
71	0,22	0,068	0,050	Н. д.	Н. д.
72		0,079	0,026	5200000	0,00016
73		0,13	0,066	2400000	0,00016
74		0,094	0,14	1100000	0,00016
75		0,050	0,0063	2300000	0,000024
76		0,080	0,051	1000000	0,000052
77		0,051	0,014	4800000	0,000066
78		0,097	0,12	880000	0,00010
79		0,043	0,018	16000000	0,00012

Пример	Анализ ингибирования hFAP IC₅₀ (нМ)¹	Анализ ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества) IC₅₀ (нМ)²	Анализ связывания hFAP K_d (нМ)³	Анализ связывания hFAP k_(on) (M⁻¹s⁻¹)³	Анализ связывания hFAP k_(off) (1/s)³
80		0,10	0,036	2400000	0,000088
81		0,13	0,044	1400000	0,000063
82		0,11	0,052	1400000	0,000071
83		0,082	0,039	1700000	0,000064
84		0,074	0,12	1200000	0,00011
85		0,087	0,032	4000000	0,00011
86		0,074	0,081	730000	0,000058
87	0,40	0,11	0,039	2800000	0,00011
88	0,31	0,074	0,082	4200000	0,00034
89		0,096	0,053	3600000	0,00015
90	0,75	0,35	0,38	480000	0,00010
91		0,088	0,072	3200000	0,00021
92		0,074	0,047	2200000	0,00011
93		0,091	0,047	1800000	0,000080
94		0,071	0,074	1900000	0,000099
95		0,16	0,024	2900000	0,000056

Пример	Анализ ингибирования hFAP IC ₅₀ (нМ) ¹	Анализ ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества) IC ₅₀ (нМ) ²	Анализ связывания hFAP K _d (нМ) ³	Анализ связывания hFAP k _(on) (M ⁻¹ s ⁻¹) ³	Анализ связывания hFAP k _(off) (1/s) ³
96		0,17	0,067	4000000	0,00022
97		0,23	0,11	690000	0,000076
98	0,27	0,11	0,0088	1600000	0,000015
99		0,12	0,11	2100000	0,00020
100	0,50	0,27	0,73	3000000	0,0022
101	0,38	0,35	0,034	740000	0,000025
102	0,21	0,066	0,046	2000000	0,000080
103	0,31	0,11	0,033	3000000	0,00010
104	0,21	0,081	0,020	3000000	0,000061
105	0,37	0,088	0,082	890000	0,000068
106	0,23	0,080	0,075	1800000	0,00014
107	0,64	0,21	0,083	1900000	0,00016
108	0,28	0,12	0,038	1400000	0,000050
109		1,2	8,5	1200000	0,0099
110		0,054	0,019	2200000	0,000050
111		0,064	0,055	1800000	0,000096

Пример	Анализ ингибирования hFAP IC ₅₀ (нМ) ¹	Анализ ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества) IC ₅₀ (нМ) ²	Анализ связывания hFAP K _d (нМ) ³	Анализ связывания hFAP k _(on) (M ⁻¹ s ⁻¹) ³	Анализ связывания hFAP k _(off) (1/s) ³
112		0,20	0,31	440000	0,00014
113	0,25	0,12	0,031	1500000	0,000045
114		0,072	0,062	Н. д.,Н. д.	Н. д.,Н. д.
115		0,040	0,11	Н. д.,Н. д.	Н. д.,Н. д.
116		0,16	0,15	7900000	0,0012
117		0,061	0,060	Н. д.,Н. д.	Н. д.,Н. д.
118		0,10	0,17	Н. д.	Н. д.
119		0,16	0,39	610000	0,00031
120		0,15	0,13	Н. д.	Н. д.
121		0,15	0,012	1100000	0,000016
122		0,049	0,033	1300000	0,000043
123	0,25	0,083	0,14	3000000	0,00042
124	0,24	0,055	0,094	3000000	0,00028
125	0,21	0,046	0,048	3000000	0,00014
126	0,32	0,081	0,11	1800000	0,00021
127	0,38	0,16	0,34	6000000	0,0020

Пример	Анализ ингибирования hFAP IC₅₀ (нМ)¹	Анализ ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества) IC₅₀ (нМ)²	Анализ связывания hFAP K_d (нМ)³	Анализ связывания hFAP k_(on) (M⁻¹s⁻¹)³	Анализ связывания hFAP k_(off) (1/s)³
128	0,45	0,24	0,15	5400000	0,00066
129	0,20	0,041	0,087	1400000	0,00012
130		0,19	0,18	440000	0,000078
131		0,12	0,033	1800000	0,00014
132		0,41	0,52	270000	0,00014
133		0,10	0,066	1200000	0,000073
134		0,13	0,13	620000	0,000080
135		0,11	0,013	1700000	0,000023
136		0,061	0,036	2000000	0,000050
137		0,11	0,013	9500000	0,000098
138		0,047	0,028	2500000	0,000075
139		0,32	0,015	Н. д.	Н. д.
140		0,10	0,064	2600000	0,00016
141		0,059	0,062	1400000	0,000078
142		0,088	0,028	1800000	0,000055
143		0,069	0,036	1600000	0,000057

Пример	Анализ ингибирования hFAP IC₅₀ (нМ)¹	Анализ ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества) IC₅₀ (нМ)²	Анализ связывания hFAP K_d (нМ)³	Анализ связывания hFAP k_(on) (M⁻¹s⁻¹)³	Анализ связывания hFAP k_(off) (1/s)³
144		0,081	0,049	9100000	0,00051
145		0,070	0,029	4500000	0,00013
146		0,15	0,12	1400000	0,00017
147		0,067	0,045	2800000	0,00012
148		0,059	0,031	6600000	0,00020
149		0,097	0,0087	4800000	0,000039
150		0,50	0,16	280000	0,000043
151		0,13	0,039	1500000	0,000053
152		0,062	0,013	1000000	0,000014
153		0,11	0,015	5300000	0,000085
154		0,092	0,059	910000	0,000054
155		0,086	0,016	3100000	0,000050
156		0,22	0,056	1200000	0,000066
157		0,37	0,065	1900000	0,00012
158		0,10	0,10	3100000	0,00029
159		0,073	0,039	2100000	0,000092

Пример	Анализ ингибирования hFAP IC₅₀ (нМ)¹	Анализ ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества) IC₅₀ (нМ)²	Анализ связывания hFAP K_d (нМ)³	Анализ связывания hFAP k_(on) (M⁻¹s⁻¹)³	Анализ связывания hFAP k_(off) (1/s)³
160		0,050	0,068	1100000	0,000074
161		0,052	0,022	14000000	0,00028
162		0,053	0,018	1900000	0,000028
163		0,079	0,034	Н. д.	Н. д.
164		0,081	0,027	1400000	0,000036
165		0,32	0,051	1200000	0,000063
166	0,34	0,22	0,030	2200000	0,000049
167		0,091			
168		0,16	0,032	1600000	0,000048
169	0,22	0,057	0,16	6200000	0,00096
170	0,24	0,063	0,017	10000000	0,00018
171	0,28	0,13	0,086	1000000	0,000092
172	0,55	0,26	0,036	2400000	0,000076
173	0,27	0,078	0,51	110000	0,000054
174	0,44	0,26	0,13	1900000	0,00024
175	0,34	0,12	0,086	1400000	0,00012

Пример	Анализ ингибирования hFAP IC ₅₀ (нМ) ¹	Анализ ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества) IC ₅₀ (нМ) ²	Анализ связывания hFAP K _d (нМ) ³	Анализ связывания hFAP k _(on) (M ⁻¹ s ⁻¹) ³	Анализ связывания hFAP k _(off) (1/s) ³
176	0,54	0,087	1,9	120000	0,00022
177	0,29	0,11	0,56	100000	0,000058
178	0,20	0,042	0,053	3100000	0,00017
179		0,048	0,052	3200000	0,00016
180		0,20	1,3	560000	0,00095
181	0,94	0,38	0,16	180000	0,000027
182	0,41	0,19	0,093	250000	0,000042
183	0,33	0,19	0,086	Н. д.	Н. д.
184	0,40	0,22	0,015	950000	0,000014
185	0,23	0,12	0,043	Н. д.	Н. д.
186	0,27	0,10	0,045	Н. д.	Н. д.
187	0,098	0,072	0,070	3100000	0,00022
188	0,28	0,19	0,011	2600000	0,000022
189		0,056	0,020	2600000	0,000051
190		0,069	0,020	1800000	0,000036
191		0,038	0,022	1500000	0,000033

Пример	Анализ ингибирования hFAP IC ₅₀ (нМ) ¹	Анализ ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества) IC ₅₀ (нМ) ²	Анализ связывания hFAP K _d (нМ) ³	Анализ связывания hFAP k _(on) (М ⁻¹ с ⁻¹) ³	Анализ связывания hFAP k _(off) (1/с) ³
192		0,051	0,0077	1300000	0,000014
193		0,24	0,16	740000	0,00012
194		0,046	0,066	1100000	0,000068
195		0,39	0,33	190000	0,000061
196	0,19	0,066	0,080	3200000	0,00026
197	0,72	0,42	0,75	88000	0,000066
198		0,056	0,038	2900000	0,00011
199		0,30	0,10	2300000	0,00026
200		0,24	0,090	2500000	0,00023
201		<0,025	0,059	1800000	0,00010
202		0,044	0,043	1600000	0,000070
203		0,26	0,15	440000	0,000063
204		0,067	0,068	850000	0,000058
205	0,27	0,067	0,026	2100000	0,000046
206	0,22	0,065	0,033	Н. д.	Н. д.
207		0,17	0,011	4600000	0,000053

Пример	Анализ ингибирования hFAP IC ₅₀ (нМ) ¹	Анализ ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества) IC ₅₀ (нМ) ²	Анализ связывания hFAP K _d (нМ) ³	Анализ связывания hFAP k _(on) (M ⁻¹ s ⁻¹) ³	Анализ связывания hFAP k _(off) (1/s) ³
208	0,22	0,11	0,046	5600000	0,00026
209	0,44	0,15	0,020	3200000	0,000042
210	0,44	0,18	0,026	3800000	0,000098
211	0,20	0,10	0,049	5900000	0,00020
212	0,29	0,26	0,10	3300000	0,00034
213	0,18	0,039	0,039	4400000	0,00017
214	0,20	0,079	0,043	2900000	0,000092
215	0,41	0,12	0,095	1800000	0,00017
216	2,4	1,7	0,27	5200000	0,00090
217		0,67	0,71	1800000	0,0013
218		0,068	0,48	670000	0,00032
219		0,11	0,083	2400000	0,00020
220		0,091	0,038	1600000	0,000050
221		0,17	0,0048	8500000	0,000046
222		0,087	0,022	Н. д.	Н. д.
223		0,076	0,010	2500000	0,000026

Пример	Анализ ингибирования hFAP IC ₅₀ (нМ) ¹	Анализ ингибирования hFAP (устойчивые связывающие вещества) IC ₅₀ (нМ) ²	Анализ связывания hFAP K _d (нМ) ³	Анализ связывания hFAP k _(on) (M ⁻¹ s ⁻¹) ³	Анализ связывания hFAP k _(off) (1/s) ³
224		0,073	0,023	3000000	0,000068
225		0,11	0,077	Н. д.	Н. д.
226		0,20	0,044	Н. д.	Н. д.
228		0,087			
229		0,091	0,010	2400000	0,000026
230		0,078			

¹ Значение IC₅₀ приведено после однократного измерения (n=1) или в виде среднего геометрического значения нескольких измерений (n=2–3).

² Значение IC₅₀ приведено после однократного измерения (n=1) или в виде среднего геометрического значения нескольких измерений (n=2-6).

³ K_d приведен после однократного измерения (n=1) или в виде среднего геометрического значения нескольких измерений (n=2–4). k_(on) и k_(off) приведены после однократного измерения (n=1) или в виде среднего значения нескольких измерений (n=2–4). NV является недействительным.

D. Анализ ингибирования FAP в плазме крови

Данный анализ адаптировали из способа, описанного в примере 237, для обнаружения активности фермента FAP, связывающего мишень, в плазме. Плазму крови (антикоагулянт K2EDTA) применяли в качестве источника ферментов: плазма крови человека (объединяли из AZ Biobank), плазма крови мыши (AZ AST Biobank) и плазма крови яванского макака (BioIVT, №NHP00PLK2FNN, lot CYN222895). Применяли 384-луночные черные планшеты Fluotrack PS (Greiner 781076). Добавляли 20 мкл разбавленной плазмы крови (разведение плазмы крови человека и яванского макака 1:40, разведение плазмы крови мыши 1:67) в буфер (PBS, 0,1% BSA) в 0,6 мкл соединений (в DMSO). Соединения испытывали с применением значения CR, соответствующего 10, серии 3-кратного разведения из FACS, составляющей 500 нМ. На одном и том же планшете проводили по две повторности для каждой точки анализа. Перед добавлением субстрата получали результат считывания для флуоресценции холостого раствора. Субстрат, исходный раствор Ala-Pro-AMC (ARI-3144) (20 мМ в DMSO), разводили в буфере (PBS, 0,1% BSA) до концентрации, составляющей 150 мкМ, и добавляли 20 мкл с получением FACS, составляющей 75 мкМ. Планшеты инкубировали в течение 40 мин. при к. т. в темноте. Планшеты считывали на ридере Beckman Paradigm® с возбуждением при 360 нм и испусканием при 465 нм. Данные анализировали в Excel (IDBS XLfit Add-In) с применением модели ответа в зависимости от дозы для одного участка (4-параметрическая логистическая модель). Значения IC₅₀ определяли путем нанесения на график % ингибирования в зависимости от log концентрации соединения. Необработанные сигналы данных нормализовали с применением 1,5% DMSO в разбавленной плазме крови в качестве 0% контроля и 1,5% DMSO в буфере (без плазмы крови) в качестве 100% контроля ингибитора. Данные в отношении испытуемых соединений приведены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2

Пример	Плазма крови человека, содержащая FAP IC₅₀ (нМ)¹	Плазма крови мыши, содержащая FAP IC₅₀ (нМ)²	Плазма крови яванского макака, содержащая FAP IC₅₀ (нМ)³
2	8,1	7,3	9,2
8	0,10	0,20	0,20
9	0,60	0,60	0,60
16	0,20	0,40	0,20

24	0,20	0,40	0,30
27	0,20	0,50	0,30
28	0,20	0,50	0,30
50	0,30	0,50	0,30
67	0,36	0,52	0,40
68	0,30	0,50	0,30
69	0,20	0,30	0,20
70	0,20	0,30	0,20
71	0,20	0,20	0,20
72	0,20	0,20	0,20
74	0,20	0,30	0,20
82	0,30	0,40	0,30
88	0,20	0,30	0,20
98	0,20	0,40	0,30
102	0,20	0,20	0,20
112	0,60	0,80	0,50
113	0,20	0,50	0,40
147	0,10	0,20	0,10
151	0,20	0,40	0,30
157	0,30	0,60	0,40
163	0,10	0,20	0,20
166	0,30	0,60	0,30
170	0,30	0,50	
171	0,20	0,30	
172	0,20	0,60	
173	0,10	0,20	
174	0,20	0,40	
175	0,20	0,40	
178	0,10	0,10	
181	0,30	0,90	0,50
184	0,20	0,60	0,30
195	0,90	1,4	1
196	0,10	0,20	
203	0,40	0,50	0,40

204	0,20	0,30	0,20
205	0,30	0,30	0,30

¹ Значение IC₅₀ приведено после однократного измерения (n=1) или в виде среднего геометрического значения нескольких измерений (n=4).

² Значение IC₅₀ приведено после однократного измерения (n=1) или в виде среднего геометрического значения нескольких измерений (n=4).

³ Значение IC₅₀ приведено после однократного измерения (n=1).

Пример 232. Анализ ингибирования hPrep

Соединения испытывали с помощью биохимического анализа ингибирования с применением фермента пролилэндопептидазы, пролилполипептидазы (hPREP) при FACS, составляющей 0,6 нМ (R&D Systems, 4308-SE), и субстрата Z-Gly-Pro-аминометилкумарина (Bachem, I-1145) при FACS, составляющей 50 мкМ. Применяли 384-луночные черные планшеты с малым объемом лунок (Greiner №784076). Добавляли 4 мкл раствора фермента (25 мМ Трис HCl, 250 мМ NaCl, 0,01% Triton X-100, 5 мМ глутатиона, pH 7,5) в концентрации, составляющей 1,2 нМ, в 40 нл соединений (в DMSO) при значении CR, соответствующем 10, серии 3-кратного разведения из FACS, составляющей 50 мкМ. Планшеты инкубировали в течение 15 мин. при к. т. в темноте. В каждую лунку добавляли 4 мкл раствора субстрата (25 мМ Трис HCl, 250 мМ NaCl, 0,01% Triton X-100, 5 мМ глутатиона, pH 7,5) в концентрации, составляющей 100 мкМ. Планшеты центрифугировали при 1000 об./мин. и инкубировали в течение 20 мин. при к. т. в темноте. Планшеты считывали на ридере PHERAstar® с возбуждением при 340 нм и испусканием при 460 нм. Данные анализировали в Genedata Screener®. Значения IC₅₀ определяли путем нанесения на график % ингибирования в зависимости от log концентрации соединения и с применением модели ответа в зависимости от дозы для одного участка. Необработанные сигналы данных нормализовали с применением 0,5% DMSO в качестве 0% контроля и эталонного соединения **В** (т. е., (R)-N-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-7-метилхинолин-4-карбоксамид) при концентрации, составляющей 50 мкМ, в качестве 100% контроля ингибитора. Данные в отношении испытываемых соединений приведены в таблице 3.

ТАБЛИЦА 3

Пример	PREP IC ₅₀ (нМ) ¹	Пример	PREP IC ₅₀ (нМ) ¹	Пример	PREP IC ₅₀ (нМ) ¹
1	410	77	470	153	540
2	1700	78	890	154	590

Пример	PREP IC₅₀ (нМ)¹	Пример	PREP IC₅₀ (нМ)¹	Пример	PREP IC₅₀ (нМ)¹
3	690	79	630	155	380
4	1100	80	1500	156	310
5	220	81	1700	157	1200
6	200	82	930	158	560
7	510	83	640	159	280
8	1400	84	710	160	210
9	980	85	720	161	470
10	940	86	360	162	280
11	140	87	760	163	980
12	510	88	1200	164	240
13	380	89	1300	165	670
14	1200	90	1100	166	1700
15	2100	91	260	167	1000
16	1600	92	2400	168	630
17	160	93	1900	169	440
18	570	94	1800	170	260
19	160	95	740	171	270
20	430	96	880	172	540
21	93	97	890	173	940
22	470	98	790	174	87
23	160	99	1100	175	760
24	510	100	170	176	560
25	370	101	380	177	360
26	580	102	680	178	120
27	660	103	580	179	470
28	580	104	650	180	590
29	500	105	590	181	1600
30	510	106	520	182	210
31	760	107	1100	183	140
32	450	108	1000	184	1100
33	220	109	4400	185	130
34	430	110	1100	186	150

Пример	PREP IC₅₀ (нМ)¹	Пример	PREP IC₅₀ (нМ)¹	Пример	PREP IC₅₀ (нМ)¹
35	1700	111	1200	187	38
36	400	112	3600	188	430
37	270	113	490	189	440
38	480	114	230	190	690
39	500	115	130	191	550
40	280	116	230	192	200
41	640	117	170	193	360
42	880	118	360	194	460
43	1000	119	76	195	1200
44	540	120	25	196	84
45	190	121	88	197	1900
46	110	122	840	198	410
47	270	123	740	199	170
48	170	124	220	200	130
49	340	125	120	201	610
50	540	126	260	202	550
51	130	127	130	203	3500
52	400	128	110	204	920
53	170	129	330	205	640
54	300	130	540	206	330
55	440	131	360	207	430
56	220	132	3700	208	210
57	160	133	370	209	540
58	180	134	620	210	220
59	30	135	500	211	110
60	86	136	300	212	330
61	390	137	340	213	470
62	280	138	470	214	280
63	400	139	1000	215	250
64	610	140	840	216	190
65	100	141	460	217	310
66	490	142	530	218	390

Пример	PREP IC ₅₀ (нМ) ¹	Пример	PREP IC ₅₀ (нМ) ¹	Пример	PREP IC ₅₀ (нМ) ¹
67	1200	143	460	219	230
68	1700	144	460	220	390
69	2000	145	250	221	410
70	1100	146	450	222	490
71	1400	147	570	223	86
72	1900	148	420	224	670
73	1800	149	470	225	470
74	2300	150	2000	226	660
75	490	151	1000	227	600
76	510	152	690	228	1200
				229	320
				230	600
				B ²	5,2
				C ³	7,1

¹ Значение IC₅₀ приведено после однократного измерения (n=1) или в виде среднего геометрического значения нескольких измерений (n=2-9).

² Эталонное соединение В: (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-7-метилхинолин-4-карбоксамид

³ Эталонное соединение С: (R)-N-(2-(4-Цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)-хинолин-4-карбоксамид

Пример 233. Анализы ингибирования hDPP

А. Анализ ингибирования hDPP7

Соединения испытывали с помощью биохимического анализа ингибирования с применением фермента дипептидилпептидазы-7 человека (hDPP7) при FАC, составляющей 15 нМ (BPS Bioscience, №80070), и субстрата Ala-Pro-аминометилкумарина (BPS Bioscience, №80305) при FАC, составляющей 5 мкМ.

Ферментативные реакции проводили в двух повторностях при к. т. в течение 30 мин. в 50 мкл буфера для анализа DPP (BPS Bioscience, №80300). Растворы соединений (в DMSO) при значении CR, соответствующем 10, серии 3-кратного разведения, получали в буфере для анализа в десять раз превышающем конечную концентрацию и 5 мкл разведений добавляли в 50 мкл реакционной смеси таким образом, чтобы самая высокая концентрация соединения соответствовала FАC, составляющей 100 мкМ, и концентрация

DMSO составляла 1% во всех лунках. Планшеты считывали на микропланшет-ридере Tecan Infinite M1000 с возбуждением при 340 нм и испусканием при 460 нм. Данные анализировали в Graph Pad Prism. Значения IC_{50} определяли путем нанесения на график % ингибирования в зависимости от \log концентрации соединения и с применением модели ответа в зависимости от дозы для одного участка. Необработанные сигналы данных нормализовали с применением 1% DMSO в качестве 0% контроля и при отсутствии фермента в качестве 100% контроля ингибитора. Данные в отношении испытуемых соединений приведены в таблице 4.

В. Анализ ингибирования hDPP8

Соединения испытывали с помощью биохимического анализа ингибирования с применением фермента дипептидилпептидазы-8 человека (hDPP8) при FАC, составляющей 1,5 нМ (BPS Bioscience, №80080), и субстрата Ala-Pro-аминометилкумарина (BPS Bioscience №80305) при FАC, составляющей 5 мкМ. Ферментативные реакции проводили в двух повторностях при к. т. в течение 30 мин. в 50 мкл буфера для анализа DPP (BPS Bioscience, №80300). Растворы соединений (в DMSO) при значении CR, соответствующем 10, серии 3-кратного разведения, получали в буфере для анализа в десять раз превышающем конечную концентрацию и 5 мкл разведений добавляли в 50 мкл реакционной смеси таким образом, чтобы самая высокая концентрация соединения соответствовала FАC, составляющей 100 мкМ, и концентрация DMSO составляла 1% во всех лунках. Планшеты считывали на микропланшет-ридере Tecan Infinite M1000 с возбуждением при 340 нм и испусканием при 460 нм. Данные анализировали в Graph Pad Prism. Значения IC_{50} определяли путем нанесения на график % ингибирования в зависимости от \log концентрации соединения и с применением модели ответа в зависимости от дозы для одного участка. Необработанные сигналы данных нормализовали с применением 1% DMSO в качестве 0% контроля и при отсутствии фермента в качестве 100% контроля ингибитора. Данные в отношении испытуемых соединений приведены в таблице 4.

С. Анализ ингибирования hDPP9

Соединения испытывали с помощью биохимического анализа ингибирования с применением фермента дипептидилпептидазы-9 человека (hDPP9) при FАC, составляющей 0,4 нМ (BPS Bioscience, №80090), и субстрата Ala-Pro-аминометилкумарина (BPS Bioscience №80305) при FАC, составляющей 5 мкМ. Ферментативные реакции проводили в двух повторностях при к. т. в течение 30 мин. в 50 мкл буфера для анализа DPP (BPS Bioscience, №80300). Растворы соединений (в DMSO) при значении CR, соответствующем 10, серии 3-кратного разведения, получали в

буфере для анализа в десять раз превышающем конечную концентрацию и 5 мкл разведений добавляли в 50 мкл реакционной смеси таким образом, чтобы самая высокая концентрация соединения соответствовала FАС, составляющей 100 мкМ, и концентрация DMSO составляла 1% во всех лунках. Планшеты считывали на микропланшет-ридере Tecan Infinite M1000 с возбуждением при 340 нм и испусканием при 460 нм. Данные анализировали в Graph Pad Prism. Значения IC₅₀ определяли путем нанесения на график % ингибирования в зависимости от log концентрации соединения и с применением модели ответа в зависимости от дозы для одного участка. Необработанные сигналы данных нормализовали с применением 1% DMSO в качестве 0% контроля и при отсутствии фермента в качестве 100% контроля ингибитора. Данные в отношении испытуемых соединений приведены в таблице 4.

ТАБЛИЦА 4

Пример	hDPP7 IC ₅₀ (нМ) ¹	hDPP8 IC ₅₀ (нМ) ¹	hDPP9 IC ₅₀ (нМ) ¹
8	>100000	3300	400
9	>100000	5100	640
27	>100000	4300	1100
67	33000	13000	1900
68	>100000	6600	1500
69	>100000	7500	950
70	>100000	4700	1400
71	>100000	5900	1900
72	>100000	6600	2500
80	>100000	3500	1400
110	>100000	430	250
111	>100000	950	410
151	>100000	3800	2000
163	>100000	3900	1500
171	>100000	3000	630

¹Значение IC₅₀ приведено после однократного измерения (n=1).

Пример 234. Анализы метаболической стабильности

А. Анализ метаболизма альдегидоксидазы-1 (АО)

Измеряли АО-опосредованный метаболизм, по сути, как описано в *Drug Metab. Disp.* **2010**, 38,1322. Цитозоль печени человека (Corning life sciences, UltraPool Human Cytosol

150, продукт 452115) в фосфатном буфере, pH 7,4, предварительно инкубировали в течение 5 мин. при 37°C, встряхивая при 900 об./мин.. Реакции инициировали путем добавления предварительно разбавленных испытуемых соединений, включая положительный контроль, залеплон, и инкубировали при 37°C с конечными условиями: 2,5 мг/мл цитозольная фракция печени человека, 1 мкМ испытуемого соединения, 0,01% DMSO и 0,09% MeCN. Образцы инкубировали в течение 120 мин. с временными точками 0, 10, 30, 60, 90 и 120 мин. Аликвоты (25 мкл) осаждали с помощью 100 мкл MeCN, содержащего внутренний стандарт, представляющий собой (4-((2'-(1*H*-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метокси)-2-этилхиолин, (*J Med Chem* **1992**, 35, 4027), центрифугировали при 3500 об./мин. в течение 10 мин. и супернатант разводили 1 к 7 (об./об.) водой высокой очистки для HPLC перед анализом с помощью LC-MS/MS. Все инкубации проводили в двух повторностях. Константу скорости элиминации *in vitro*, соответствующую снижению уровня исходного соединения, определяли для каждой реакции с применением расчета распада 1^{-го} порядка в Microsoft Excel Sheet. В некоторых случаях эксперимент проводили дополнительно в присутствии ингибитора альдегидоксидазы: Смесь цитозоля предварительно инкубировали с 3 мкМ ралоксифена, встряхивая при 900 об./мин. в течение 5 мин. при 37°C перед добавлением испытуемого соединения. Данные в отношении испытуемых соединений приведены в таблице 5.

В. Анализ метаболизма альдегидоксидазы-2 (АО)

Измеряли АО-опосредованный метаболизм, по сути, как описано в *Drug Metab. Disp.* **2010**, 38,1322. Цитозоль печени человека (BioreclamationIVT, перед применением хранили при -80°C , концентрация белка составляла 2,5 мг/мл) и 0,1 М фосфатный буфер (с 0,1 мМ EDTA) pH 7,4 предварительно инкубировали при 37°C . Реакцию инициировали путем добавления испытуемого соединения (конечная концентрация субстрата составляла 1 мкМ, конечная концентрация DMSO составляла 0,3% и конечный объем инкубации составлял 500 мкл). Фталазин (известно, что он метаболизируется АО) применяли в виде контрольного соединения. Испытуемые соединения инкубировали в течение 0, 5, 15, 30, 60 и 120 мин. Реакции останавливали путем удаления аликвоты инкубации в органический растворитель, содержащий внутренний стандарт, в соответствующие моменты времени. Планшеты для терминации центрифугировали при 2500 об./мин. в течение 30 мин. при 4°C для осаждения белка. Супернатанты образцов объединяли в кассеты, содержащие до четырех соединений, и анализировали с применением общих условий LC MS/MS. По графику отношения площадей пиков \ln (площадь пика соединения/площадь пика внутреннего стандарта) к времени определяли градиент линии. Впоследствии период полувыведения и собственный клиренс рассчитывали с применением нижеуказанных уравнений:

Константа скорости элиминации (k) = (- градиент)

Период полувыведения ($t_{1/2}$)(мин.) = $0,693/k$

Собственный клиренс (CL_{int})(мкл/мин./мг белок) = $V \times 0,693/t_{1/2}$,

где V = объем инкубирования (мкл)/белок (мг)

Сообщали процент исходного соединения, остающийся в каждый момент времени, наряду со значением собственного клиренса (CL_{int}), периодом полувыведения и стандартной ошибкой CL_{int} . Данные в отношении испытуемых соединений приведены в таблице 5.

ТАБЛИЦА 5

Пример	Анализ АО-1 CL_{int} (мкл/мин./мг)¹	Анализ АО-2 CL_{int} (мкл/мин./мг)¹
8	0,50	
9	<0,50	
22		0,07
27		0,12

40		1,1
47		1,3
67	<0,50	0,25
68	<0,50	
69	<0,50	
71		0,56
107		0
129		0,76
151		0,32
163		0,30
170	<0,50	0,18
171	<0,50	
172	<0,50	
173		0,58
175	0,60	
196	<0,50	
205		0,68
Соединение A ²	3,8	
Соединение C ³	5,3	

¹CL_{int} приведен после однократного измерения (n=1).

² **Соединение А**, представляющее собой ((S)-N-(2-(2-циано-4,4-дифторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид, *J Med Chem* **2014**, 57, 3053)

³ **Соединение С**, представляющее собой (R)-N-(2-(4-цианотиазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)хинолин-4-карбоксамид

С. Микросомы печени человека (HLM)

Метаболическую стабильность в HLM измеряли, как описано в *J Comput Aided Mol Des* **2015**, 29, 795. Данные в отношении испытуемых соединений приведены в таблице 6.

Д. Гепатоциты крысы (rHep)

Метаболическую стабильность в гепатоцитах крысы измеряли, как описано в *J Comput Aided Mol Des* **2015**, 29, 795. Данные в отношении испытуемых соединений приведены в таблице 6.

Е. Гепатоциты человека (hHep)

Метаболическую стабильность в гепатоцитах человека измеряли, как описано в *Xenobiotica* **2010**, 40, 637. Данные в отношении испытуемых соединений приведены в таблице 6.

Таблица 6

Пример	HLM CL _{int} ¹ (мкл/мин./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/мин./1Е6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/мин./1Е6)
1	14	4,9	<1
2	22	3	<1
3	75	28	
4	50	14	
5	93	32	
6	Н. д.	100	
7	31	2,6	
8	<3	2,7	<1
9	21	4,3	<1
10	130	41	
11	<3	2,5	
12	6,4	<1	
13	12	5,4	
14	<3	<1	
15	43	11	
16	<3	<1	
17	48	16	

Пример	HLM CL _{int} ¹ (мкл/мин./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/мин./1Е6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/мин./1Е6)
114	170	36	
115	120	20	
116	98	15	
117	170	29	
118	41	21	
119	68	27	
120	100	27	
121	43	13	
122	<3	<1	
123	32	7,1	1,6
124	12	14	
125	14	7,4	
126	16	10	
127	11	8,2	
128	27	11	
129	<3	1,4	
130	54	11	

Пример	HLM CL _{int} ¹ (мкл/мин./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/мин./1Е6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/мин./1Е6)
18	22	6	3,7
19	190	63	
20	290	120	
21	15	17	<1
22	21	14	2,9
23	25	27	
24	14	20	<1
25	23	14	
26	31	7,6	
27	16	8,3	<1,4
28	<3	13	2,6
29	18	4,5	<1
30	<3	7,2	<1
31	45	14	
32	40	19	4,1
33	92	44	
34	38	33	
35	63	64	

Пример	HLM CL _{int} ¹ (мкл/мин./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/мин./1Е6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/мин./1Е6)
131	97	16	
132	38	8,5	
133	40	8,8	
134	210	74	
135	23	6,8	
136	<3	4,8	
137	70	17	
138	20	33	
139	72	13	
140	32	7,7	
141	54	11	
142	43	6,7	
143	40	13	
144	14	7	
145	40	10	
146	11	4,3	
147	17	2,9	
148	53	12	

Пример	HLM CL _{int} ¹ (мкл/мин./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/мин./1Е6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/мин./1Е6)
36	48	19	
37	66	30	
38	>300	>300	
39	120	31	
40	23	15	<1
41	30	12	
42	21	7,6	2,7
43	36	9,1	
44	220	160	
45	260	160	
46	190	72	
47	32	33	
48	89	51	
49	58	48	
50	13	20	1,7
51	14	24	
52	22	21	
53	120	71	

Пример	HLM CL _{int} ¹ (мкл/мин./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/мин./1Е6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/мин./1Е6)
149	56	7	
150	49	5	
151	10	4,5	<1
152	23	8,2	
153	<3	<1	
154	<3	2,7	
155	19	3,2	
156	140	120	
157	7,3	<1	<1
158	17	4,7	
159	61	47	
160	45	33	
161	6,7	8,5	
162	44	3,4	
163	5,6	<1	<1
164	22	8,1	
165	<3	<1	
166	<3	<1	<1

Пример	HLM CL _{int} ¹ (мкл/мин./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/мин./1Е6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/мин./1Е6)
54	57	49	
55	55	63	
56	>300	160	
57	>300	>300	
58	140	72	
59	>300	91	
60	210	120	
61	47	26	
62	31	46	
63	180	30	
64	56	29	
65	150	110	
66	<3	<1	
67	<5,2	3,4	<1
68	12	5,2	<1
69	5,6	2,6	<1
70	18	5,9	2
71	7	4	<1

Пример	HLM CL _{int} ¹ (мкл/мин./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/мин./1Е6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/мин./1Е6)
167	<3	<1	
168			
169	18	8,8	
170	4,9	4,2	1,3
171	7	3,1	<1
172	22	3,7	<1
173	12	2,2	
174	12	7,2	
175	10	9,7	
176	92	15	
177	13	7,4	
178	16	7,2	
179	140	47	
180	110	3	
181	<3	2	<1
182	100	26	
183	49	19	
184	<3	<1	<1

Пример	HLM CL _{int} ¹ (мкл/мин./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/мин./1Е6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/мин./1Е6)
72	9,7	2,7	<1
73	32	11	
74	28	13	<1
75	9	6,7	
76	4,2	3,5	
77	7,1	5,4	
78	23	12	1,2
79	21	6,2	
80	7,5	2	<1
81	17	8,1	
82	39	11	
83	70	9,2	
84	64	26	
85	260	35	
86	160	44	
87	52	12	
88	22	8,6	<1
89	16	7,1	<1

Пример	HLM CL _{int} ¹ (мкл/мин./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/мин./1Е6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/мин./1Е6)
185	58	15	
186	70	24	
187	190	140	
188	3,1	1,8	<1
189	11	<1	
190	<3	<1	
191	94	5,3	
192	28	2,9	
193	53	11	
194	78	44	
195	<3	1,8	
196	<3	4,7	
197	15	5,3	
198	20	22	
199	>300	250	
200	>300	>300	
201	<3	<1	
202	7,7	<1	

Пример	HLM CL _{int} ¹ (мкл/мин./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/мин./1Е6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/мин./1Е6)
90	100	20	4,6
91	<3	8	
92	14	1,7	<1
93	<3	2,6	
94	7,1	2,2	<1
95	63	13	
96	71	15	
97	32	19	
98	26	13	1,8
99	16	8,1	1,9
100	Н. д.	280	
101	8,6	2,3	
102	12	10	1,2
103	54	23	
104	130	28	
105	180	18	
106	47	21	
107	42	8,1	2,8

Пример	HLM CL _{int} ¹ (мкл/мин./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/мин./1Е6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/мин./1Е6)
203	12	2,9	
204	8	1,8	
205	26	17	<1,1
206	46	130	
207	<3	1,4	
208	72	12	
209	170	52	
210	220	250	
211	200	190	
212	110	57	
213	31	19	
214	27	15	
215	8	3,9	
216	58	17	
217	>300	37	
218	37	18	
219	160	75	
220	<3	4,4	

Пример	HLM CL _{int} ¹ (мкл/мин./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/мин./1Е6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/мин./1Е6)
108	53	12	
109			
110	39	3,3	
111	20	<1	
112	<3	<1	<1
113	<3	11	<1,5

Пример	HLM CL _{int} ¹ (мкл/мин./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/мин./1Е6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/мин./1Е6)
221	<3	3,8	
222	40	4,2	
223	57	51	
224	<3	<1	
225	110	37	
226	94	44	
227	17	2,8	
228	<3	9	<1
229	<3	15	
230	<3	2,8	

¹CL_{int} приведен после однократного измерения (n=1) или в виде среднего значения нескольких измерений (n=2–3).

²CL_{int} приведен после однократного измерения (n=1) или в виде среднего геометрического значения нескольких измерений (n=2–3).

³CL_{int} приведен после однократного измерения (n=1) или в виде среднего геометрического значения нескольких измерений (n=2).

Пример 235. Проницаемость клеток Сасо-2

Проницаемость клеток Сасо-2 измеряли, как описано в *Mol Pharm* **2017**, 14, 1601.

Данные в отношении испытуемых соединений приведены в таблице 7.

ТАБЛИЦА

7

При мер	Сасо2 АВ Собствен ный P _{app} ¹ (1E-6.см/с)	Сасо2 Двуправл енная (АВВА) от А до В P _{app} ¹ (1E-6.см/с)	Сасо2 Двуправл енная (АВВА) от В до А P _{app} ¹ (1E-6.см/с)	Сасо2 Двуправл енная (АВВА) Эффлюкс Соотношени е
1		4,7	29	6,1
2	23	0,98	31	32
4		1,6	28	18
5		1,9	32	17
7		0,34	20	59
8	17	1,8	28	16
9	18	1,9	23	12
11		0,34	9,8	29
12		0,29	19	65
14		0,15	2,4	16
15		0,30	13	45
16		0,16	4,2	26
18	13	0,90	31	34
21		3,7	23	6,2

Прим ер	Сасо2 от А до В Собствен ный P _{app} ¹ (1E-6.см/с)	Сасо2 Двуправл енная (АВВА) от А до В P _{app} ¹ (1E-6.см/с)	Сасо2 Двуправл енная (АВВА) от В до А P _{app} ¹ (1E-6.см/с)	Сасо2 Двуправл енная (АВВА) Эффлюкс Соотноше ние
102	9	0,97	21	22
107		0,78	25	32
108		1,4	22	16
111		0,17	10	61
112	<0,24	0,51	3	6
113	20	1,9	23	12
122		0,20	10	50
123	14	0,17	29	170
124		0,65	39	59
128		0,57	26	45
129		0,39	21	54
135		4,4	29	6,5
138		5,5	32	5,8
147		2,7	40	15

При мер	Сасо2 АВ Собствен ный P_{app}¹ (1E- 6.см/с)	Сасо2 Двунаправл енная (АВВА) от А до В P_{app}¹ (1E-6.см/с)	Сасо2 Двунаправл енная (АВВА) от В до А P_{app}¹ (1E-6.см/с)	Сасо2 Двунаправл енная (АВВА) Эффлюкс Соотношени е
22	41	6,9	26	3,8
24		3,5	33	9,3
27	30	4,9	29	5,9
28	21	1,6	20	12
29	26	3,7	37	10
30	15	3,1	30	9,6
32		8,7	28	3,3
33		7,5	19	2,5
40	20	3	28	9,3
41	16			
42		2,8	33	12
50		0,83	27	32
67	6	1	19	19
68	16	2,5	21	8,3
69	7,6	0,79	22	28

Прим ер	Сасо2 от А до В Собствен ный P_{app}¹ (1E- 6.см/с)	Сасо2 Двунаправл енная (АВВА) от А до В P_{app}¹ (1E-6.см/с)	Сасо2 Двунаправл енная (АВВА) от В до А P_{app}¹ (1E-6.см/с)	Сасо2 Двунапра вленная (АВВА) Эффлюкс Соотноше ние
151	9,5	2,6	30	11
152		3,2	25	7,8
153		0,82	23	28
154		0,32	12	37
155		4,2	27	6,5
157		2	29	15
163	8,7	0,99	22	22
165	0,51			
166	2	0,56	13	24
167		0,13	9,5	74
170	10	1,4	24	17
171	3,8	0,27	22	81
172		0,26	21	84
173		0,18	24	130
174		0,54	25	46

При мер	Сасо2 АВ Собствен ный P _{app} ¹ (1E- 6.см/с)	Сасо2 Двунаправл енная (АВВА) от А до В P _{app} ¹ (1E-6.см/с)	Сасо2 Двунаправл енная (АВВА) от В до А P _{app} ¹ (1E-6.см/с)	Сасо2 Двунаправл енная (АВВА) Эффлюкс Соотношени е
70		1,4	26	18
71		0,78	23	30
72		1,3	24	19
74		1,8	53	29
75		0,77	17	21
76		0,64	20	31
77		0,57	16	29
78		1,2	27	21
79		1,1	33	29
80		0,81	25	31
81		1	25	24
87		1,4	29	21
88	13	1,3	29	23
89	5,4	0,38	18	47
90		1,2	19	16

Прим ер	Сасо2 от А до В Собствен ный P _{app} ¹ (1E- 6.см/с)	Сасо2 Двунаправл енная (АВВА) от А до В P _{app} ¹ (1E-6.см/с)	Сасо2 Двунаправл енная (АВВА) от В до А P _{app} ¹ (1E-6.см/с)	Сасо2 Двунапра вленная (АВВА) Эффлюкс Соотноше ние
175		0,52	6,4	12
177		1,3	22	17
181	<0,20	0,24	3,3	13
184	0,10	0,25	0,78	3,1
188	0,28	0,18	3,7	21
189		0,29	13	46
190		0,32	7,6	24
192		0,51	39	76
195		0,40	4,8	12
196		0,63	10	17
198		3,4	36	11
201	4,8			
202	5,2			
203		0,40	8	20
204		0,44	8,5	19

При мер	Сасо2 АВ Собствен ный P_{app}^1 (1E- 6.см/с)	Сасо2 Двунаправл енная (АВВА) от А до В P_{app}^1 (1E-6.см/с)	Сасо2 Двунаправл енная (АВВА) от В до А P_{app}^1 (1E-6.см/с)	Сасо2 Двунаправл енная (АВВА) Эффлюкс Соотношени е
91		0,90	30	33
92		0,12	4,2	35
93		0,33	17	50
94		0,15	4,4	29
97		0,52	23	45
98	8,6	0,71	18	25
99		0,46	21	46

Прим ер	Сасо2 от А до В Собствен ный P_{app}^1 (1E- 6.см/с)	Сасо2 Двунаправл енная (АВВА) от А до В P_{app}^1 (1E-6.см/с)	Сасо2 Двунаправл енная (АВВА) от В до А P_{app}^1 (1E-6.см/с)	Сасо2 Двунапра вленная (АВВА) Эффлюкс Соотноше ние
205	25	3,4	23	6,9
207		2,3	30	13
215		0,48	29	59
216		0,62	40	65
220		0,29	16	56
224	1,2			
228	0,9	25	27	0,9
229	0,7	22	32	0,7
230	2	34	17	2

¹ P_{app} приведен после однократного измерения (n=1) или в виде среднего значения нескольких измерений (n=2–4).

Пример 236. Кинетическая растворимость

Кинетическую растворимость измеряли, как описано в *Comput Aided Mol Des* **2015**, 29, 795. Данные в отношении испытуемых соединений приведены в таблице 8.

ТАБЛИЦА 8

Пример	Растворимость (мкМ) ¹
1	>1000
2	83
3	700
4	55
5	11
6	120
7	>1000
8	680
9	310
10	270
11	170
12	830
13	27
14	830
15	890
16	170
17	250
18	93
19	480
20	900
21	390
22	460
23	63
24	500
25	130
26	15
27	720

Пример	Растворимость (мкМ) ¹
77	850
78	190
79	610
80	980
81	900
82	970
83	840
84	940
85	800
86	640
87	910
88	>980
89	910
90	>1000
91	>1000
92	810
93	300
94	920
95	960
96	>1000
97	950
98	>1000
99	800
100	36
101	>1000
102	>1000
103	>1000

Пример	Растворимость (мкМ) ¹
153	930
154	850
155	400
156	100
157	62
158	8,9
159	550
160	1,8
161	84
162	140
163	160
164	64
165	>1000
166	>910
167	240
168	
169	26
170	11
171	320
172	100
173	32
174	800
175	640
176	800
177	40
178	6
179	110

Пример	Растворимость (мкМ) ¹
28	73
29	560
30	>1000
31	180
32	240
33	85
34	770
35	600
36	<98
37	210
38	33
39	22
40	290
41	620
42	850
43	52
44	140
45	340
46	190
47	57
48	18
49	13
50	33
51	56
52	57
53	2,6
54	13
55	11
56	5,9
57	150
58	5,8

Пример	Растворимость (мкМ) ¹
104	930
105	>1000
106	700
107	>1000
108	880
109	
110	950
111	330
112	670
113	71
114	4,5
115	0,59
116	490
117	25
118	20
119	1
120	0,92
121	44
122	>1000
123	280
124	38
125	38
126	400
127	120
128	960
129	58
130	16
131	140
132	13
133	<380
134	71

Пример	Растворимость (мкМ) ¹
180	170
181	>1000
182	230
183	19
184	930
185	7
186	130
187	19
188	990
189	840
190	>1000
191	400
192	530
193	940
194	480
195	830
196	700
197	6
198	38
199	85
200	81
201	90
202	140
203	540
204	480
205	270
206	26
207	280
208	1,6
209	970
210	150

Пример	Растворимость (мкМ) ¹
59	40
60	160
61	670
62	640
63	690
64	130
65	49
66	210
67	>860
68	180
69	>1000
70	580
71	990
72	>1000
73	310
74	180
75	930
76	>1000

Пример	Растворимость (мкМ) ¹
135	310
136	21
137	74
138	260
139	50
140	39
141	140
142	1,8
143	33
144	18
145	5,3
146	24
147	40
148	3,4
149	130
150	77
151	850
152	810

Пример	Растворимость (мкМ) ¹
211	110
212	16
213	100
214	230
215	350
216	710
217	410
218	<0,16
219	2,5
220	460
221	360
222	120
223	<1,6
224	50
225	2,2
226	4,5
227	852
228	879
229	>1000
230	>1000

¹ Растворимость приведена после однократного измерения (n=1) или в виде среднего значения нескольких измерений (n=2–3).

**Пример 237. Активность фермента GAP, связывающего мишень, в плазме крови
мышь**

Эффект испытуемого соединения на активность фермента FAP в плазме крови мыши оценивали в ферментативном анализе с применением специфичного к белку активации фибробластов альфа (FAP) флуорогенного субстрата дипептид-кумарин, Ala-Pro-AMC, (ARI-3144). В данном анализе FAP расщепляет Ala-Pro-AMC с высвобождением свободного AMC, который измеряют в виде флуоресцентного сигнала, который коррелируется с ферментативной активностью.

Самцов мышей линии C57Bl/6 (Charles River, Германия), возрастом 8 недель, содержали отдельно в помещении с контролируемой температурой в условиях 12-часового цикла свет/темнота (свет включен с 06:00–18:00). Мыши имели *ad libitum* доступ к воде и рациону из корма для грызунов (R70, Лактамин, Кимстад, Швеция) и по прибытию их акклиматизировали в течение 5 дней. После акклиматизации все мыши получали однократную пероральную дозу испытуемого соединения (3 или 10 мг/кг). Забор образцов крови для измерения воздействия соединений в цельной крови проводили через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч. после введения переральных доз. Образцы собирали в капиллярные трубки с EDTA (20 мкл, K2E, REF 19,447) и переносили в 96-луночный планшет с глубокими лунками (NUNC, Thermo Discher Scientific) и хранили при -20°C до проведения следующих анализов. Забор образцов крови для измерения активности фермента FAP в плазме крови проводили через 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 8 и 24 ч. после введения доз. Собирали 25 мкл цельной крови в пробирки Microvette® CB 300 (K2E, REF 16.444.100) с EDTA и центрифугировали при 4,000 x g в течение 5 мин. Затем переносили 10 мкл плазмы крови в пробирки для PCR и хранили при -20°C до проведения дальнейшего анализа. Забор всех образцов крови проводили путем пункции подкожной вены.

В качестве стандарта для данного анализа применяли рекомбинантный FAP человека (PB-17-1837, конструкция PL-17-0278, cd33-FAP (27–757)-6His с MW, составляющей 85926 Да). Белок секретировали из клеток *Sf21* (клетки насекомых) в среде, очищали посредством аффинной (периодический режим, смола Ni excel) и эксклюзионной хроматографии (Superdex200), концентрировали и разделяли на алиquotы для замораживания в жидком N₂ для хранения при -80°C. Рекомбинантный FAP разводили в белковом буфере (25 mM Трис/HCl, pH 7,6, 150 mM NaCl, 5% глицерин, 1 mM EDTA, 0,25 mM ТСЕР) и алиquotы по 5 мкл (0,1 мг/мл, 1,15 мкМ) хранили при -80°C. Стандарты получали с применением стадий 2-кратного разведения, 8 концентраций, 4 повторности (FAC: 1,2 нМ, 0,6 нМ, 0,3 нМ...). Планшеты считывали на ридере Beckman Paradigm с возбуждением при 360 нм и испусканием при 465 нм. Измерения флуоресценции проводили со считыванием кинетических параметров каждые 5 минут в течение 60 мин.

при комнатной температуре. Данные анализировали в Excel (IDBS XLfit Add-In) с применением модели линейной регрессии ($y=k*x+m$) с получением стандартной кривой рекомбинантного FAP человека.

В день анализа разводили плазму крови (1:2) до объема 20 мкл в буфере (PBS, 0,1% BSA) и 7,5 мкл переносили в планшет для анализа (черный 384-луночный, fluotrack PS, Greiner 781076). Ala-Pro-AMC (исходный раствор в 10 mM DMSO) разводили в буфере (PBS, 0,1% BSA) до концентрации 150 мкМ (180 мкл исходного раствора на 12 мл буфера) и добавляли 7,5 мкл в планшет для анализа с последующим пипетированием смеси. Планшеты считывали на ридере Beckman Paradigm с возбуждением при 360 нм и испусканием при 465 нм. Измерения флуоресценции проводили со считыванием кинетических параметров каждые 5 минут в течение 60 минут при комнатной температуре. Как отмечено выше, FAP расщепляет Ala-Pro-AMC с высвобождением свободного AMC, который измеряют в виде флуоресцентного сигнала.

Затем оценивали *in vivo* эффективность IC_{50} в отношении каждого испытуемого соединения, устанавливая взаимосвязь между воздействием C соединения в плазме крови

и связыванием с мишенью E в плазме крови с применением следующего уравнения:

$$E = E_0 \left(1 - \frac{I_{max} C}{IC_{50} + C} \right)$$

где E_0 представляет собой базовый уровень FAP в плазме крови перед введением дозы и I_{max} представляет собой максимальный эффект соединения. Данные каждого эксперимента по связыванию с мишенью анализировали по отдельности и, следовательно, получали несколько разные оценки исходного уровня FAP для каждого соединения. Полное ингибирование достигалось для всех испытуемых соединений в более ранние моменты времени и, следовательно, параметр I_{max} зафиксирован на уровне 1 для всех соединений. Оценку параметров проводили в Phoenix WinNonlin Certara, build 8,1,0,3530 с алгоритмом 'Naïve pooled' в качестве способа оценки параметров. Оценивание значений IC_{50} *in vivo* в отношении испытуемых соединений приведено в таблице 9.

ТАБЛИЦА 9

Пример	IC_{50} мыши <i>in vivo</i> (нМ) ¹
27	1,4
67	0,18
68	19

Пример	IC ₅₀ мышцы <i>in vivo</i> (нМ) ¹
69	2,1
71	2,8
72	7,2
80	9,0
113	2,0
151	3,3
163	3,0
169	1,4
170	8,7
171	2,5
205	1,2

* * *

Хотя конкретные варианты осуществления и примеры были описаны выше, такие варианты осуществления и примеры являются только иллюстративными и не ограничивают объем изобретения. Изменения и модификации может проводить специалист средней квалификации в уровне техники, не выходя за рамки изобретения в его более широких аспектах, как определено в следующей формуле изобретения. Например, любой вариант осуществления, описанный в данном документе, может быть объединен с любым другим подходящим вариантом осуществления, описанным в данном документе, с получением дополнительных вариантов осуществления.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, все числа, включая числа, выражающие количество ингредиентов, свойства, такие как молекулярная масса, условия реакции и т. д., являются приблизительными и во всех случаях понимаются как модифицированные термином «приблизительно». Такие значения могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые должны быть получены специалистами в данной области техники с использованием настоящих идей настоящего изобретения. Также понятно, что такие значения по своей природе содержат вариабельность, обязательно возникающую из-за стандартных отклонений, обнаруженных в их соответствующих тестовых измерениях.

Специалист в данной области техники также легко поймет, что, когда члены сгруппированы вместе обычным образом, например, в группе Маркуша, настоящее изобретение охватывает не только всю группу, указанную в целом, но и каждого члена группы по отдельности и все возможные подгруппы основной группы. Дополнительно,

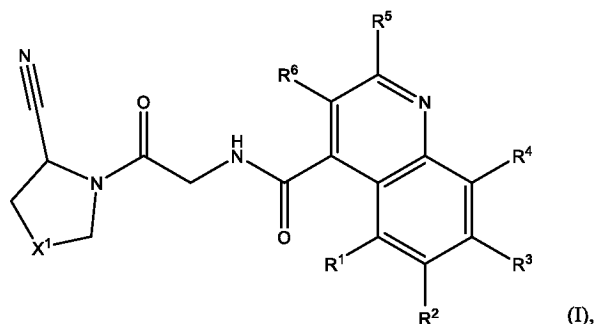
для всех целей настоящее изобретение охватывает не только основную группу, но также основную группу, в которой отсутствует один или больше членов группы. Настоящее изобретение также предусматривает явное исключение или оговорку для одного или нескольких членов группы в заявленном изобретении.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, для любых и всех целей, в частности с точки зрения предоставления письменного описания, все диапазоны, раскрытые в данном документе, также охватывают любые и все возможные поддиапазоны и комбинации их поддиапазонов, а также отдельные значения, составляющие диапазон, в частности целые значения. Любой перечисленный диапазон может быть легко распознан как достаточно описывающий и позволяющий подразделять один и тот же диапазон на по меньшей мере равные половины, трети, четверти, пятые, десятые части и т. д. В качестве неограничивающего примера каждый диапазон, рассмотренный в данном документе, может быть легко подразделен на нижнюю треть, среднюю треть и верхнюю треть и т. д. Например, диапазон $C_{(1-6)}$ включает поддиапазоны $C_{(2-6)}$, $C_{(3-6)}$, $C_{(3-5)}$, $C_{(4-6)}$ и т. д., а также C_1 (метил), C_2 (этил), C_3 (пропил), C_4 (бутил), C_5 (пентил) и C_6 (гексил) по отдельности. Как будет понятно специалисту в данной области техники, все фразы, такие как “до,” “по меньшей мере,” “больше чем,” “меньше чем,” “более чем,” “или более” и т. п. включают указанное число и относятся к диапазонам, которые могут быть последовательно подразделены на поддиапазоны, как рассмотрено выше. Таким же образом все соотношения, раскрытые в данном документе, также включают все субсоотношения, подпадающие под более широкое соотношение.

Ссылка на “стадию” в настоящем изобретении применяется только для целей удобства и не группирует, не определяет или не ограничивает изобретение, как изложено в данном документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурой формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X¹ выбран из группы, состоящей из -S-, -S(O)- и -S(O)₂-;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, C₁-алкила и C₁-алкокси;

R² выбран из группы, состоящей из:

(a) гетероцикла, содержащего всего от 4 до 10 атомов в кольце, где гетероциклическое кольцо: (i) представляет собой насыщенное, частично насыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или конденсированное бициклическое кольцо, (ii) содержит один, два или три атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и (iii) необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, цианогруппы, C₁-алкила, C₃-циклоалкила, C₃-циклоалкил-C₁-алкила, C₁-алкокси, C₃-циклоалкокси, C₁-алкокси-C₁-алкила, C₁-алкокси-C₂-алкокси, C₁-алкокси-C₂-алкокси-C₁-алкила, C₁-алкилкарбонил, C₃-циклоалкилкарбонил, C₁-алкилкарбониламино-C₁-алкила, C₁-алкилсульфонил-C₁-алкила, фенила, толила, C₁-алкоксифенила, фенил-C₁-алкила, C₁-алкоксифенил-C₁-алкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где: (a) C₁-алкил, C₃-циклоалкил, C₃-циклоалкил-C₁-алкил, C₁-алкокси, C₃-циклоалкокси, C₁-алкокси-C₁-алкил, C₁-алкокси-C₂-алкокси, C₁-алкокси-C₂-алкокси-C₁-алкил, C₁-алкилкарбонил, C₃-циклоалкилкарбонил, C₁-алкилкарбониламино-C₁-алкил, C₁-алкилсульфонил-C₁-алкил, фенил, толил, C₁-алкоксифенил, фенил-C₁-алкил, C₁-алкоксифенил-C₁-алкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена, и (b) C₁-алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими гидроксигруппами;

(b) гетероциклила, содержащего всего от 5 до 10 атомов в кольце, где гетероциклическое кольцо: (i) представляет собой насыщенное, частично насыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или конденсированное бициклическое кольцо, (ii) содержит: (a) один атом азота в кольце и один атом кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или (b) один атом азота в кольце и один атом серы в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и (iii) необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкила и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкила, и где C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкил и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена; и

(c) спирогетероциклила, содержащего всего от 6 до 11 атомов в кольце, где спирогетероциклическое кольцо: (i) содержит два насыщенных кольца, (ii) содержит: (a) один или два атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, (b) один или два атома азота в кольце и один или два атома кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или (c) один атом азота в кольце и один атом серы в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и (iii) необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-галогеналкокси и C₁₋₆-алкилкарбонила;

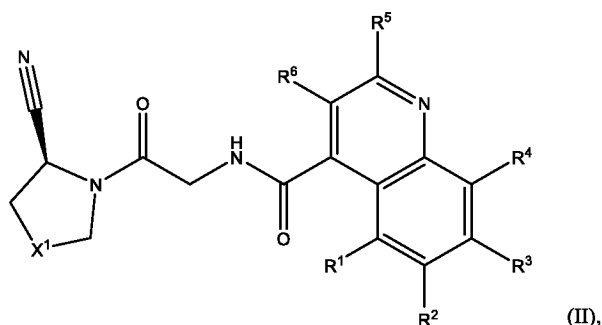
R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₃-алкила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₃-алкила;

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₃-алкила; и

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₃-алкила.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (II),



где X¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ являются такими, как определено в п. 1.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 представляет собой -S-.
4. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 представляет собой -S(O)-.
5. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 представляет собой -S(O)₂-.
6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₃-алкила.
7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила.
8. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород.
9. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой хлор.
10. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой фтор.
11. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой метил.
12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₃-алкила.
13. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила.
14. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород.
15. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой хлор.
16. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой фтор.
17. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой метил.
18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₃-алкила.
19. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой водород.

20. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой хлор.

21. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой фтор.

22. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой метил.

23. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_1 -алкила.

24. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила.

25. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой водород.

26. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой фтор.

27. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой хлор.

28. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой метил.

29. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_1 -алкила.

30. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила.

31. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой водород.

32. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой хлор.

33. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой фтор.

34. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой метил.

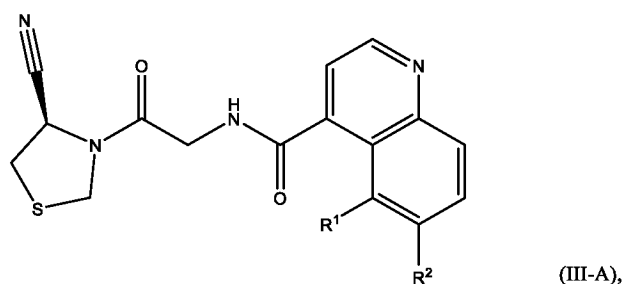
35. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из галогена и C_1 -алкила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

36. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

37. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из хлора и фтора, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

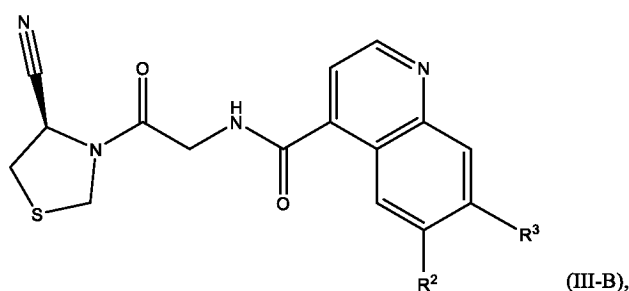
38. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой метил, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

39. Соединение по любому из пп. 35-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (III-A),



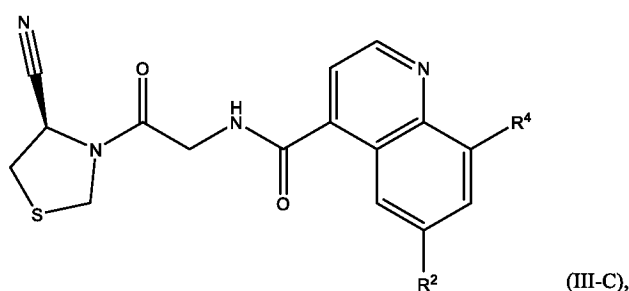
где R^1 и R^2 являются такими, как определено в п. 1.

40. Соединение по любому из пп. 35-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (III-B),



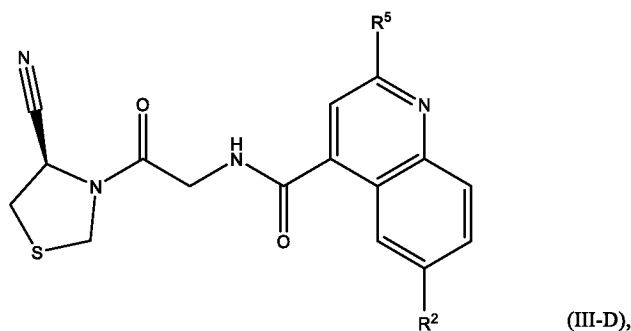
где R^2 и R^3 являются такими, как определено в п. 1.

41. Соединение по любому из пп. 35-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (III-C),



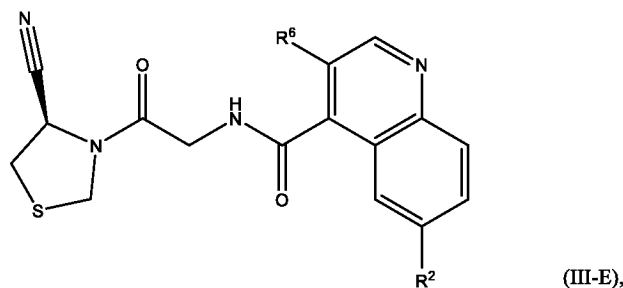
где R^2 и R^4 являются такими, как определено в п. 1.

42. Соединение по любому из пп. 35-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (III-D),



где R^2 и R^5 являются такими, как определено в п. 1.

43. Соединение по любому по любому из пп. 35-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (III-E),



где R^2 и R^6 являются такими, как определено в п. 1.

44. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере два из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена и C_1 -алкила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

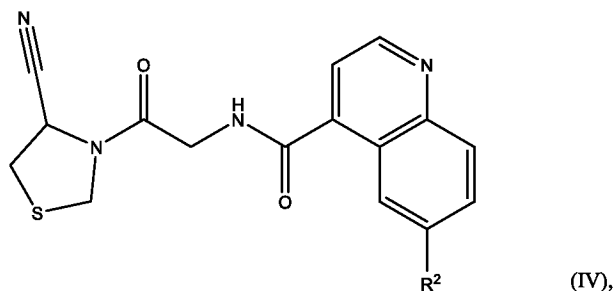
45. Соединение по п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль, где два из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

46. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой хлор.

47. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой фтор.

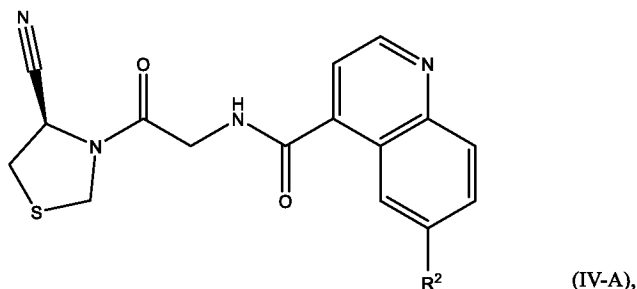
48. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой метил.

49. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (IV),



где R^2 является таким, как определено в п. 1.

50. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (IV-A),



где R^2 является таким, как определено в п. 1.

51. Соединение по любому из пп. 1-50 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой гетероцикл, содержащий всего от 4 до 10 атомов в кольце, где гетероциклическое кольцо: (i) представляет собой насыщенное, частично насыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или конденсированное бициклическое кольцо, (ii) содержит один, два или три атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и (iii) необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, цианогруппы, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{3-6} циклоалкилкарбонила, C_{1-3} алкилкарбониламино- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкила, фенила, толила, C_{1-3} алкоксифенила, фенил- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкоксифенил- C_{1-3} алкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где: (a) C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил, C_{3-6} циклоалкилкарбонил, C_{1-3} алкилкарбониламино- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкил, фенил, толил, C_{1-3}

залкоксифенил, фенил-С₁₋₃алкил, С₁₋₃алкоксифенил-С₁₋₃алкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена, и (b) С₁₋₆алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими гидрокси.

52. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное моноциклическое кольцо.

53. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой частично насыщенное моноциклическое кольцо.

54. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой полностью ненасыщенное моноциклическое кольцо.

55. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное конденсированное бициклическое кольцо.

56. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой частично насыщенное конденсированное бициклическое кольцо.

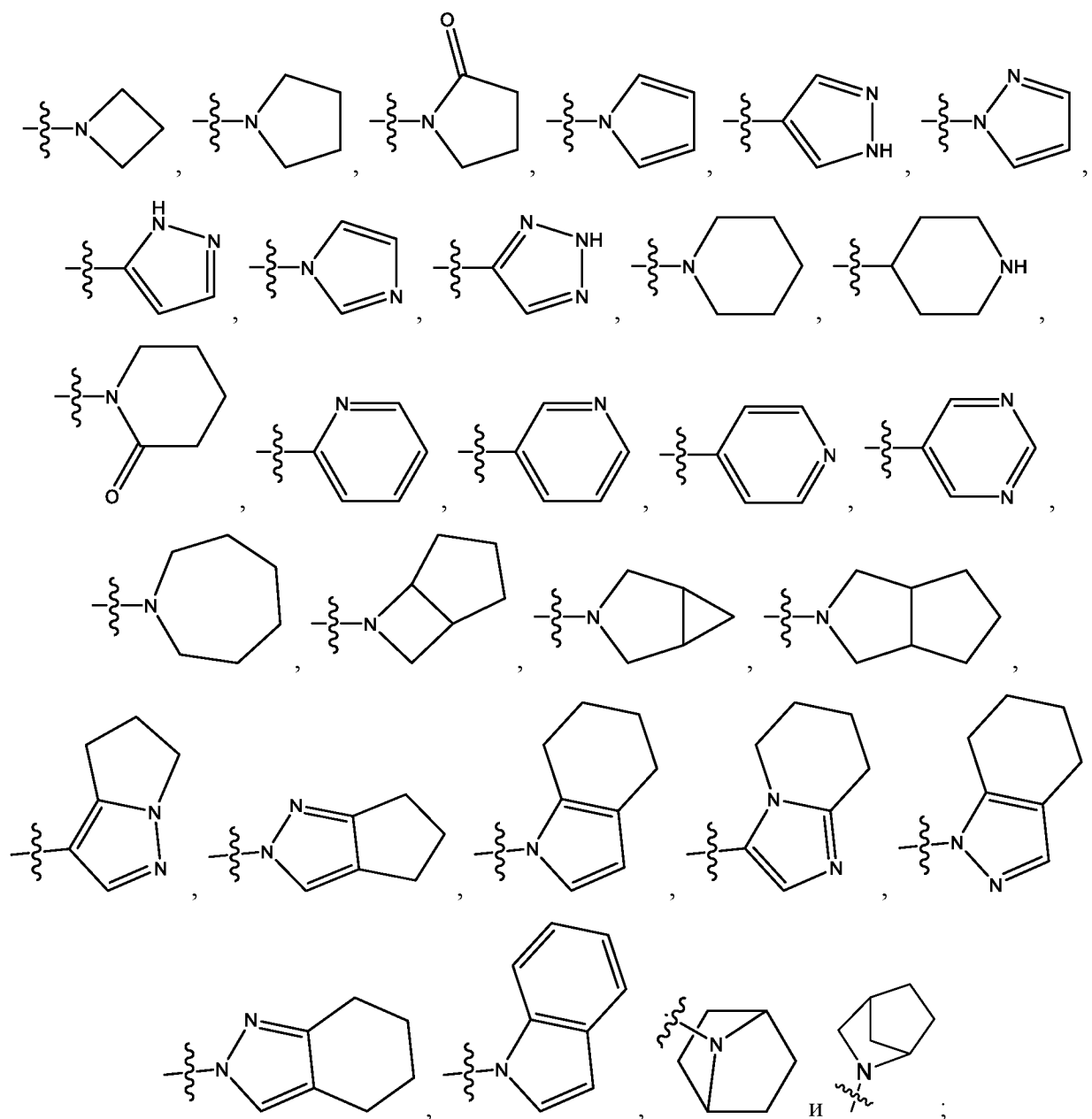
57. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой полностью ненасыщенное конденсированное бициклическое кольцо.

58. Соединение по любому из пп. 51-57 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо содержит один атом азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод.

59. Соединение по любому из пп. 51-57 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо содержит два атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод.

60. Соединение по любому из пп. 51-57 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо содержит три атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод.

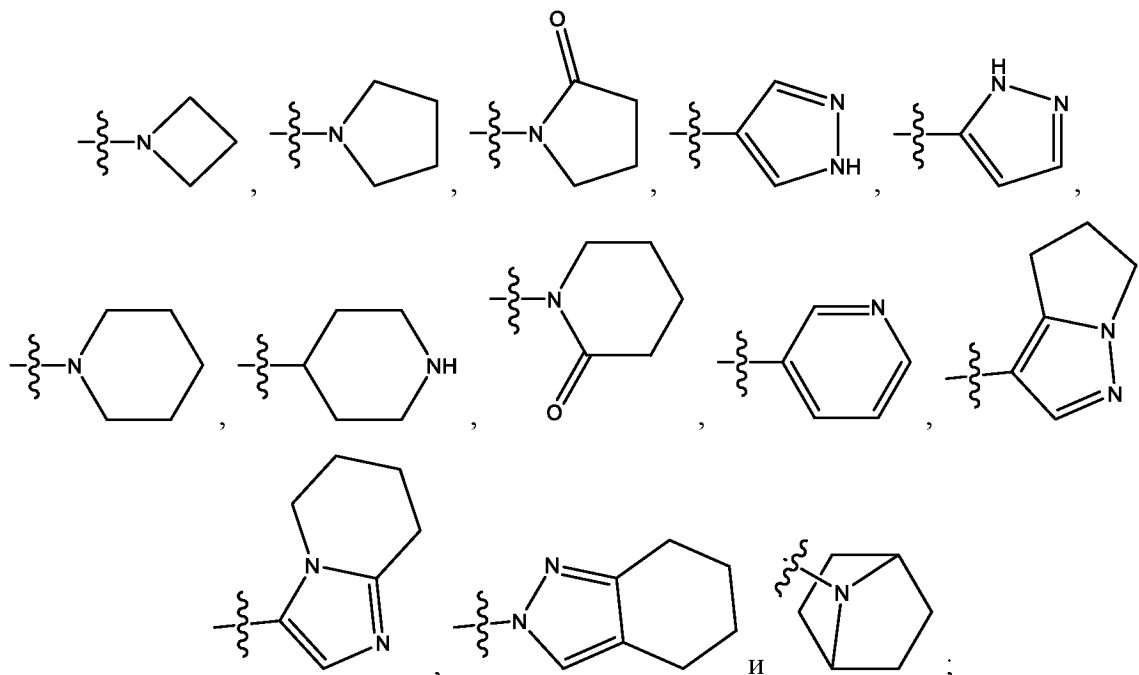
61. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо выбрано из группы, состоящей из



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной, оксо-, циано-, C_{1-6} -алкил-, C_{3-6} -циклоалкил-, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил-, C_{1-6} -алкокси-, C_{3-6} -циклоалкокси-, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси-, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -алкилкарбонил-, C_{3-6} -циклоалкилкарбонил-, C_{1-3} -алкилкарбониламино- C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкил-, фенил-, толил-, C_{1-3} -алкоксифенил-, фенил- C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -алкоксифенил- C_{1-3} -алкил-, азетидинил-, пирролидинил-, пиперидинил-, морфолидинил-, тетрагидрофуранил-, тетрагидропиранил- и тетрагидрооксепанил-, и где: (а) C_{1-6} -алкил-, C_{3-6} -циклоалкил-, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил-, C_{1-6} -алкокси-, C_{3-6} -циклоалкокси-, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси-, C_{1-3} -алкокси- C_{2-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -алкилкарбонил-, C_{3-6} -циклоалкилкарбонил-, C_{1-3} -алкилкарбониламино- C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -

залкилсульфонил-С₁-залкил, фенил, толил, С₁-залкоксифенил, фенил-С₁-залкил, С₁-залкоксифенил-С₁-залкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена, и (b) С₁-6алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими гидрокси.

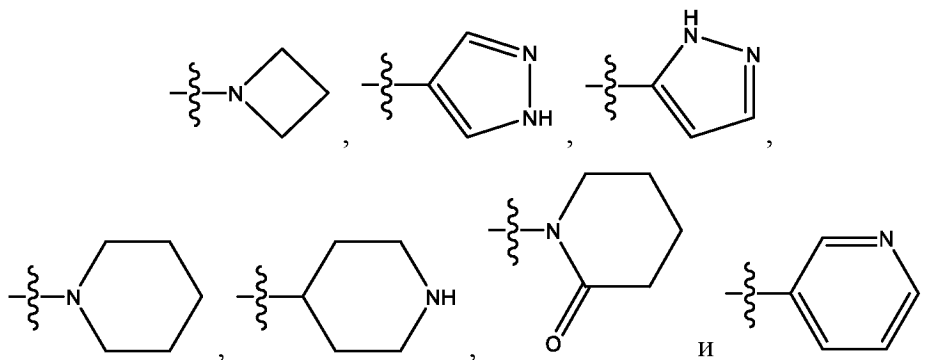
62. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо выбрано из группы, состоящей из



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, оксо, циано, С₁-6алкила, С₃-6циклоалкила, С₃-6циклоалкил-С₁-залкила, С₁-6алкокси, С₃-6циклоалкокси, С₁-залкокси-С₁-залкила, С₁-залкокси-С₂-залкокси, С₁-залкокси-С₂-залкокси-С₁-залкила, С₁-залкилкарбонила, С₃-6циклоалкилкарбонила, С₁-залкилкарбониламино-С₁-залкила, С₁-залкилсульфонил-С₁-залкила, фенила, толила, С₁-залкоксифенила, фенил-С₁-залкила, С₁-залкоксифенил-С₁-залкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где: (a) С₁-6алкил, С₃-6циклоалкил, С₃-6циклоалкил-С₁-залкил, С₁-6алкокси, С₃-6циклоалкокси, С₁-залкокси-С₁-залкил, С₁-залкокси-С₂-залкокси, С₁-залкокси-С₂-залкокси-С₁-залкил, С₁-залкилкарбонил, С₃-6циклоалкилкарбонил, С₁-залкилкарбониламино-С₁-залкил, С₁-залкилсульфонил-С₁-залкил, фенил, толил, С₁-залкоксифенил, фенил-С₁-залкил, С₁-залкоксифенил-С₁-залкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть

дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена, и (b) C₁₋₆алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими гидроксигруппами.

63. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо выбрано из группы, состоящей из



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, оксо, циано, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси-C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкилкарбонила, C₃₋₆циклоалкилкарбонила, C₁₋₃алкилкарбониламино-C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкилсульфонил-C₁₋₃алкила, фенила, толила, C₁₋₃алкоксифенила, фенил-C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкоксифенил-C₁₋₃алкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где: (a) C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкил, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси-C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкилкарбонил, C₃₋₆циклоалкилкарбонил, C₁₋₃алкилкарбониламино-C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкилсульфонил-C₁₋₃алкил, фенил, толил, C₁₋₃алкоксифенил, фенил-C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкоксифенил-C₁₋₃алкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена, и (b) C₁₋₆алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими гидроксигруппами.

64. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, оксо, циано, C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкилкарбонила, C₃₋₆циклоалкилкарбонила, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси-C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкилкарбониламино-C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкилсульфонил-C₁₋₃алкила, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где

C₁-залкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁-залкокси, C₁-залкилкарбонил, C₃₋₆-циклоалкилкарбонил, C₁-залкокси-C₁-залкил, C₁-залкокси-C₂-залкокси, C₁-залкокси-C₂-залкокси-C₁-залкил, C₁-залкилсульфонил-C₁-залкил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

65. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильной, оксо-, C₁-залкила, циклопропила, C₁-залкокси и C₁-залкокси-C₁-залкила, и где C₁-залкил, циклопропил, C₁-залкокси и C₁-залкокси-C₁-залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

66. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

67. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими атомами галогена.

68. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими атомами хлора.

69. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими атомами фтора.

70. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими гидроксильными группами.

71. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими оксогруппами.

72. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими цианогруппами.

73. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими C₁-залкилами,

и где C_{1-3} алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и гидроксидов.

74. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_{3-6} циклоалкилами, и где C_{3-6} циклоалкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

75. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилами, и где C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

76. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} алкокси, и где C_{1-3} алкокси может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

77. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_{3-6} циклоалкокси, и где C_{3-6} циклоалкокси может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

78. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкилами, и где C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

79. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси, и где C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

80. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкилами, и где C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

81. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} алкилкарбонилами, и где C_{1-3} алкилкарбонил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

82. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_3 -циклоалкилкарбонилами, и где C_3 -циклоалкилкарбонил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

83. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_1 -алкилкарбониламино- C_1 -алкилами, и где C_1 -алкилкарбониламино- C_1 -алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

84. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_1 -алкилсульфонил- C_1 -алкилами, и где C_1 -алкилсульфонил- C_1 -алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

85. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фенила, толила, C_1 -алкоксифенила и фенил- C_1 -алкила, и где фенил, толил и фенил- C_1 -алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

86. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила и морфолинила, и где азетидинил, пирролидинил, пиперидинил и морфолинил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

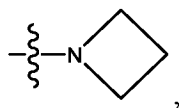
87. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

88. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксильной, оксо-, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, трифторпропила,

метокси, этокси, изопропокси, дифторметокси, трифторметокси, метоксиметила, трифторметоксиметила, метилкарбониламинометила, метилсульфонилметила, морфолинила и тетрагидропиранила.

89. Соединение по любому из пп. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксид, метила, фторметила, дифторметила, трифторметила, дифторпропила, циклопропила, метокси, трифторметокси, этокси и метоксиметила.

90. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



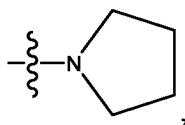
где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C₁-алкила, C₃-циклоалкила, C₁-алкокси, C₁-алкокси-C₁-алкила, C₁-алкилкарбониламино-C₁-алкила, C₁-алкилсульфонил-C₁-алкила, фенила, толила, C₁-алкоксифенила, фенил-C₁-алкила и морфолинила, и где C₁-алкил, C₃-циклоалкил, C₁-алкокси, C₁-алкокси-C₁-алкил, C₁-алкилкарбониламино-C₁-алкил, C₁-алкилсульфонил-C₁-алкил, фенил, толил, C₁-алкоксифенил, фенил-C₁-алкил и морфолинил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

91. Соединение по п. 90 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксид, C₁-алкила, циклопропила, C₁-алкокси и C₁-алкокси-C₁-алкила, и где C₁-алкил, циклопропил, C₁-алкокси и C₁-алкокси-C₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора.

92. Соединение по п. 90 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксид, метила, этила, пропила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, трифторпропила, циклопропила, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила, метиламидометила, метилсульфонилметила и морфолинила.

93. Соединение по п. 90 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторметоксиметила, метоксиметила, метиламидометила и морфолинила.

94. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



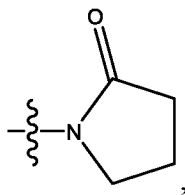
где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, оксо, C₁₋₆-алкила, гидрокси-C₁₋₃-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₆-алкокси и C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, и где C₁₋₆-алкил, гидрокси-C₁₋₃-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-алкокси и C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

95. Соединение по п. 94 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, C₁₋₃-алкила, гидрокси-C₁₋₃-алкила, циклопропила, C₁₋₃-алкокси и C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, и где C₁₋₃-алкил, гидрокси-C₁₋₃-алкил, циклопропил, C₁₋₃-алкокси и C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора.

96. Соединение по п. 94 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, гидроксиметила, циклопропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила и трифторметоксиметила.

97. Соединение по п. 94 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, фторметила, гидроксиметила, метокси и трифторметокси.

98. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



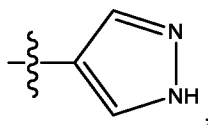
где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C₁-алкила, C₃-циклоалкила, C₁₋₆-алкокси и C₁₋₃-алкокси-C₁-алкила, и где C₁-алкил, C₃-циклоалкил, C₁₋₆-алкокси и C₁₋₃-алкокси-C₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

99. Соединение по п. 98 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, C₁-алкила, циклопропила, C₁-алкокси и C₁-алкокси-C₁-алкила, и где C₁-алкил, циклопропил, C₁-алкокси и C₁-алкокси-C₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора.

100. Соединение по п. 98 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, циклопропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила и трифторметоксиметила.

101. Соединение по п. 98 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, фторметила, метокси и трифторметокси.

102. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C₁-алкила, гидрокси-C₁-алкила, C₃-циклоалкила, C₃-циклоалкил-C₁-алкила, C₁₋₆-алкокси,

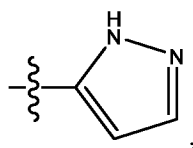
C₁-залкокси-C₁-залкила, C₁-залкокси-C₂-залкокси, C₁-залкокси-C₂-залкокси-C₁-залкила, C₁-залкилкарбониламино-C₁-залкила, C₁-залкилсульфонил-C₁-залкила, фенила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где C₁-6алкил, гидроксид-C₁-залкил, C₃-циклоалкил, C₃-циклоалкил-C₁-залкил, C₁-6алкокси, C₁-залкокси-C₁-залкил, C₁-залкокси-C₂-залкокси, C₁-залкокси-C₂-залкокси-C₁-залкил, C₁-залкилкарбониламино-C₁-залкил, C₁-залкилсульфонил-C₁-залкил, фенил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

103. Соединение по п. 102 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C₁-залкила, C₃-циклоалкила, циклопропил-C₁-залкила, C₁-3-алкокси, C₁-залкокси-C₁-залкила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где C₁-залкил, C₃-циклоалкил, циклопропил-C₁-залкил, C₁-залкокси, C₁-залкокси-C₁-залкил и тетрагидропиранил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

104. Соединение по п. 102 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, циклопропила, циклопропилметила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и тетрагидропиранила.

105. Соединение по п. 102 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, циклопропила и тетрагидропиранила.

106. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



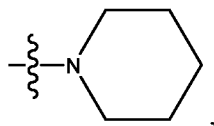
где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C₁-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₃₋₆-циклоалкил-C₁-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁-алкила, C₁₋₃-алкокси-C₂₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₂₋₃-алкокси-C₁-алкила, C₁-алкилсульфонил-C₁-алкила, фенила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где C₁-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил-C₁-алкил, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁-алкил, C₁₋₃-алкокси-C₂₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₂₋₃-алкокси-C₁-алкил, C₁-алкилсульфонил-C₁-алкил, фенил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидрооксепанил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

107. Соединение по п. 106 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C₁-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, циклопропил-C₁-алкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁-алкила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и тетрагидрооксепанила, и где C₁-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, циклопропил-C₁-алкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁-алкил и тетрагидропиранил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

108. Соединение по п. 106 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, циклопропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и тетрагидропиранила.

109. Соединение по п. 106 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, дифторпропила, циклопропила и тетрагидропиранила.

110. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



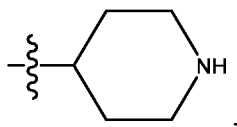
где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, оксо, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкокси-C₂₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₂₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, фенила, толила и C₁₋₃-алкоксифенила, и где C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-алкил, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси-C₂₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₂₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил, фенил, толил и C₁₋₃-алкоксифенил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

111. Соединение по п. 110 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, C₁₋₃-алкила, циклопропила, циклопропил-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкокси и C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, и где C₁₋₃-алкил, циклопропил, циклопропил-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси и C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора.

112. Соединение по п. 110 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, пропила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, циклопропилметила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила и трифторметоксиметила.

113. Соединение по п. 110 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, пропила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, трифторметокси и трифторэтокси.

114. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси,

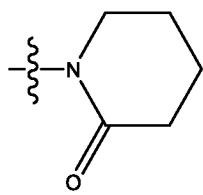
оксо, С₁-алкила, С₃-циклоалкила, С₃-циклоалкил-С₁-алкила, С₁-алкокси, С₁-алкокси-С₁-алкила, С₁-алкокси-С₂-алкокси, С₁-алкокси-С₂-алкокси-С₁-алкила, С₁-алкилкарбонила, С₃-циклоалкилкарбонила и фенила, и где С₁-алкил, С₃-циклоалкил, С₃-циклоалкил-С₁-алкил, С₁-алкокси, С₁-алкокси-С₁-алкил, С₁-алкокси-С₂-алкокси, С₁-алкокси-С₂-алкокси-С₁-алкил, С₁-алкилкарбонил, С₃-циклоалкилкарбонил и фенил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

115. Соединение по п. 114 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксид, оксо, С₁-алкила, циклопропила, циклопропил-С₁-алкила, С₁-алкокси и С₁-алкокси-С₁-алкила, и где С₁-алкил, циклопропил, циклопропил-С₁-алкил, С₁-алкокси и С₁-алкокси-С₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора.

116. Соединение по п. 114 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксид, оксо, метила, этила, изопропила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, циклопропилметила, метокси, этокси, пропокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила и трифторметоксиметила.

117. Соединение по п. 114 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксид, оксо, метила, этила, пропила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси и метоксиметила.

118. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, С₁-алкила, С₃-циклоалкила, С₁-алкокси, С₁-алкокси-С₁-алкила, С₁-алкокси-С₂-алкокси и

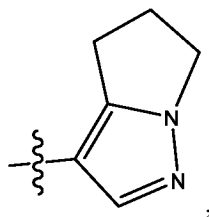
C_1 -залкокси- C_2 -залкокси- C_1 -залкила, и где C_1 -6алкил, C_3 -6циклоалкил, C_1 -6алкокси, C_1 -залкокси- C_1 -залкил, C_1 -залкокси- C_2 -залкокси и C_1 -залкокси- C_2 -залкокси- C_1 -залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

119. Соединение по п. 118 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклильное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксиды, C_1 -залкила, циклопропила, C_1 -залкокси и C_1 -залкокси- C_1 -залкила, и где C_1 -залкил, циклопропил, C_1 -залкокси и C_1 -залкокси- C_1 -залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора.

120. Соединение по п. 118 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклильное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксиды, метила, этила, пропила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила и трифторметоксиметила.

121. Соединение по п. 118 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклильное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксиды, метила, этила, пропила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, изопропокси, трифторметокси, трифторэтокси и метоксиметила.

122. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклильное кольцо представляет собой



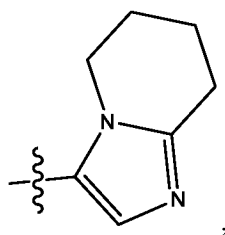
где гетероциклильное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксиды, C_1 -6алкила, гидроксиды- C_1 -залкила, C_3 -6циклоалкила, C_1 -6алкокси, C_1 -залкокси- C_1 -залкила, C_1 -залкокси- C_2 -залкокси и C_1 -залкокси- C_2 -залкокси- C_1 -залкила, и где C_1 -6алкил, C_3 -6циклоалкил, C_1 -6алкокси, C_1 -залкокси- C_1 -залкил, C_1 -залкокси- C_2 -залкокси и C_1 -залкокси- C_2 -залкокси- C_1 -залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

123. Соединение по п. 122 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, C₁-залкила, гидрокси-C₁-залкила, циклопропила, C₁-залкокси и C₁-залкокси-C₁-залкила, и где C₁-залкил, циклопропил, C₁-залкокси и C₁-залкокси-C₁-залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора.

124. Соединение по п. 122 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, пропокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила и трифторметоксиметила.

125. Соединение по п. 122 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси и метоксиметила.

126. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C₁-6алкила, гидрокси-C₁-залкила, C₃-6циклоалкила, C₁-6алкокси, C₁-залкокси-C₁-залкила, C₁-залкокси-C₂-залкокси и C₁-залкокси-C₂-залкокси-C₁-залкила, и где C₁-6алкил, C₃-6циклоалкил, C₁-6алкокси, C₁-залкокси-C₁-залкил, C₁-залкокси-C₂-залкокси и C₁-залкокси-C₂-залкокси-C₁-залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

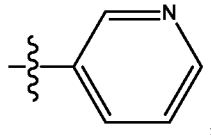
127. Соединение по п. 126 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, C₁-

залкила, гидрокси-С₁-залкила, циклопропила, С₁-залкокси и С₁-залкокси-С₁-залкила, и где С₁-залкил, циклопропил, С₁-залкокси и С₁-залкокси-С₁-залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора.

128. Соединение по п. 126 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, пропокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила и трифторметоксиметила.

129. Соединение по п. 126 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси и метоксиметила.

130. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, С₁-6алкила, гидрокси-С₁-залкила, С₃-6циклоалкила, С₁-6алкокси, С₁-залкокси-С₁-залкила, С₁-залкокси-С₂-залкилокси и С₁-залкокси-С₂-залкилокси-С₁-залкила, и где С₁-6алкил, С₃-6циклоалкил, С₁-6алкокси, С₁-залкокси-С₁-залкил, С₁-залкокси-С₂-залкилокси и С₁-залкокси-С₂-залкилокси-С₁-залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

131. Соединение по п. 130 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидрокси, С₁-залкила, гидрокси-С₁-залкила, циклопропила, С₁-залкокси и С₁-залкокси-С₁-залкила, и где С₁-залкил, циклопропил, С₁-залкокси и С₁-залкокси-С₁-залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами фтора.

132. Соединение по п. 130 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксид, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, пропокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила и трифторметоксиметила.

133. Соединение по п. 130 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксид, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, циклопропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси и метоксиметила.

134. Соединение по любому из пп. 1-50 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой гетероцикл, содержащий всего от 5 до 10 атомов в кольце, где гетероциклическое кольцо: (i) представляет собой насыщенное, частично насыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или конденсированное бициклическое кольцо, (ii) содержит: (a) один атом азота в кольце и один атом кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или (b) один атом азота в кольце и один атом серы в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и (iii) необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкилкарбонил- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкила, и где C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -алкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкилкарбонил- C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

135. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное моноциклическое кольцо.

136. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой частично насыщенное моноциклическое кольцо.

137. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой полностью ненасыщенное моноциклическое кольцо.

138. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное конденсированное бициклическое кольцо.

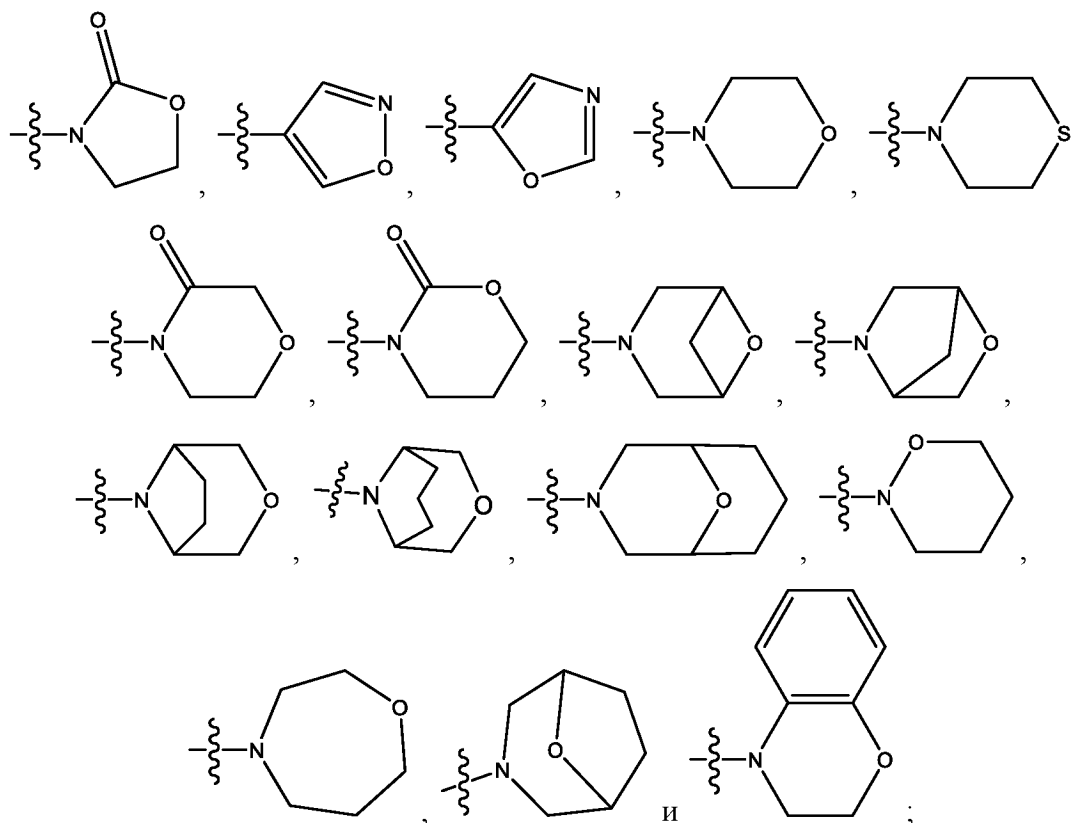
139. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой частично насыщенное конденсированное бициклическое кольцо.

140. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой полностью ненасыщенное конденсированное бициклическое кольцо.

141. Соединение по любому из пп. 134-140 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо содержит один атом азота в кольце и один атом кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод.

142. Соединение по любому из пп. 134-140 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо содержит один атом азота в кольце и один атом серы в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод.

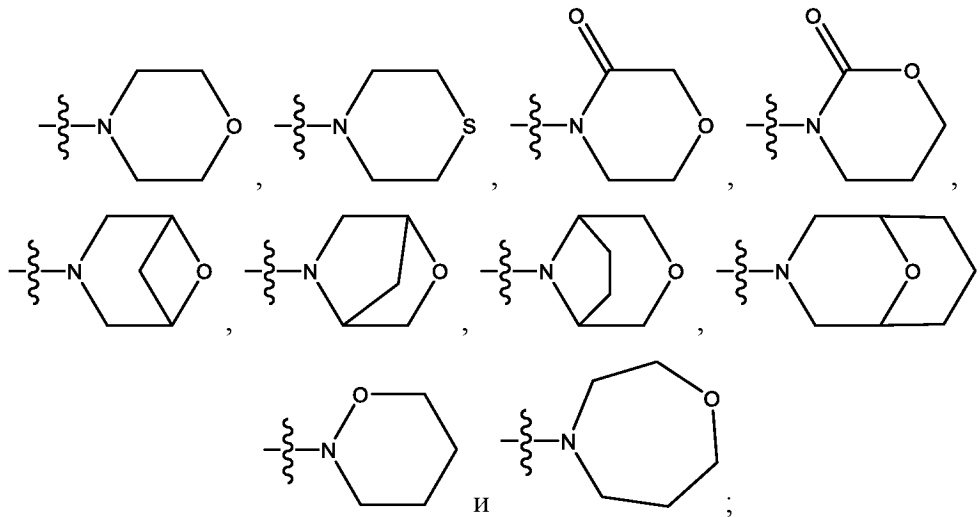
143. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо выбрано из группы, состоящей из



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-

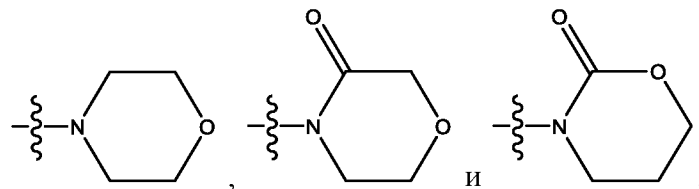
6алкила, С₃-6циклоалкила, С₁₋₆алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкила, С₁₋₃алкилкарбонил-С₁₋₃алкила и С₁₋₃алкилсульфонил-С₁₋₃алкила, и где С₁₋₆алкил, С₁₋₆алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкил, С₃₋₆циклоалкил, С₁₋₃алкилкарбонил-С₁₋₃алкил и С₁₋₃алкилсульфонил-С₁₋₃алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

144. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо выбрано из группы, состоящей из



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, С₁₋₆алкила, С₃₋₆циклоалкила, С₁₋₆алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкила, С₁₋₃алкилкарбонил-С₁₋₃алкила и С₁₋₃алкилсульфонил-С₁₋₃алкила, и где С₁₋₆алкил, С₁₋₆алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкил, С₃₋₆циклоалкил, С₁₋₃алкилкарбонил-С₁₋₃алкил и С₁₋₃алкилсульфонил-С₁₋₃алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

145. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо выбрано из группы, состоящей из



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, С₁₋₆алкила, С₃₋₆циклоалкила, С₁₋₆алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкила, С₁₋₃алкилкарбонил-С₁₋₃алкила и С₁₋₃алкилсульфонил-С₁₋₃алкила, и где С₁₋₆алкил, С₃₋₆циклоалкил, С₁₋₆алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкил, С₁₋₃алкилкарбонил-С₁₋₃алкил и С₁₋₃алкилсульфонил-С₁₋₃алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

146. Соединение по любому из пп. 134-145 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-залкила, C₃₋₅-циклоалкила, C₁-залкокси, C₁-залкокси-C₁-залкила, C₁-залкилкарбонил-C₁-залкила и C₁-залкилсульфонил-C₁-залкила, и где C₁-залкил, C₁-залкокси, C₁-залкокси-C₁-залкил, C₁-залкилкарбонил-C₁-залкил, C₃₋₅-циклоалкил и C₁-залкилсульфонил-C₁-залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

147. Соединение по любому из пп. 134-145 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-2алкила, C₃₋₄-циклоалкила, C₁₋₂-алкокси, C₁₋₂-алкокси-C₁-залкила, C₁₋₂-алкилкарбонил-C₁-2алкила и C₁₋₂-алкилсульфонил-C₁₋₂-алкила, и где C₁₋₂-алкил, C₃₋₄-циклоалкил, C₁₋₂-алкокси, C₁₋₂-алкокси-C₁-2алкил, C₁₋₂-алкилкарбонил-C₁₋₂-алкил и C₁₋₂-алкилсульфонил-C₁₋₂-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

148. Соединение по любому из пп. 134-145 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими атомами галогена.

149. Соединение по любому из пп. 134-145 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими атомами фтора.

150. Соединение по любому из пп. 134-145 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими C₁-залкилами, и где C₁-залкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

151. Соединение по любому из пп. 134-145 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими C₃₋₆-циклоалкилами, и где C₃₋₆-циклоалкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

152. Соединение по любому из пп. 134-145 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими C₁-залкокси-C₁-залкилами, и где C₁-залкокси-C₁-залкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

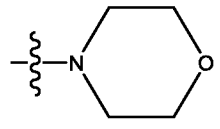
153. Соединение по любому из пп. 134-145 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими C₁-

залкилсульфонил-С₁-алкилами, и где С₁-алкилсульфонил-С₁-алкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими атомами галогена.

154. Соединение по любому из пп. 134-145 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, изопропокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, метоксиэтила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила.

155. Соединение по любому из пп. 134-145 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

156. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, С₁-алкила, С₃-циклоалкила, С₁-алкокси, С₁-алкокси-С₁-алкила, С₁-алкилкарбонил-С₁-алкила и С₁-алкилсульфонил-С₁-алкила, и где С₁-алкил, С₃-циклоалкил, С₁-алкокси, С₁-алкокси-С₁-алкил, С₁-алкилкарбонил-С₁-алкил и С₁-алкилсульфонил-С₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

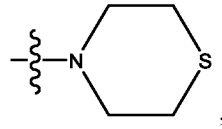
157. Соединение по п. 156 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, С₁-алкила, С₃-циклоалкила, С₁-алкокси, С₁-алкокси-С₁-алкила, С₁-алкилкарбонил-С₁-алкила и С₁-алкилсульфонил-С₁-алкила, и где С₁-алкил, С₃-циклоалкил, С₁-алкокси, С₁-алкокси-С₁-алкил, С₁-алкилкарбонил-С₁-алкил и С₁-алкилсульфонил-С₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

158. Соединение по п. 156 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, метила,

этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, метоксиэтила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила.

159. Соединение по п. 156 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, трифторметила, дифторпропила, метокси, трифторметокси и метоксиметила.

160. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



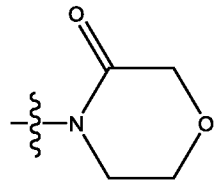
где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₁-алкила, C₃-циклоалкила, C₁-алкокси, C₁-залкокси-C₁-алкила, C₁-алкилкарбонил-C₁-алкила и C₁-алкилсульфонил-C₁-алкила, и где C₁-алкил, C₃-циклоалкил, C₁-алкокси, C₁-залкокси-C₁-алкил, C₁-алкилкарбонил-C₁-алкил и C₁-алкилсульфонил-C₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

161. Соединение по п. 160 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-алкила, C₃-циклоалкила, C₁-алкокси, C₁-залкокси-C₁-алкила, C₁-алкилкарбонил-C₁-алкила и C₁-алкилсульфонил-C₁-алкила, и где C₁-алкил, C₃-циклоалкил, C₁-алкокси, C₁-залкокси-C₁-алкил, C₁-алкилкарбонил-C₁-алкил и C₁-алкилсульфонил-C₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

162. Соединение по п. 160 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила.

163. Соединение по п. 160 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

164. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



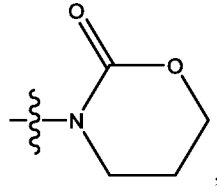
где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₆-алкокси, C₁-залкокси-C₁-залкила, C₁-залкилкарбонил-C₁-залкила и C₁-залкилсульфонил-C₁-залкила, и где C₁-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-алкокси, C₁-залкокси-C₁-залкил, C₁-залкилкарбонил-C₁-залкил и C₁-залкилсульфонил-C₁-залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

165. Соединение по п. 164 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-залкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁-залкокси, C₁-залкокси-C₁-залкила, C₁-залкилкарбонил-C₁-залкила и C₁-залкилсульфонил-C₁-залкила, и где C₁-залкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁-залкокси, C₁-залкокси-C₁-залкил, C₁-залкилкарбонил-C₁-залкил и C₁-залкилсульфонил-C₁-залкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

166. Соединение по п. 164 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила.

167. Соединение по п. 164 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

168. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкила и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкила, и где C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкил и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

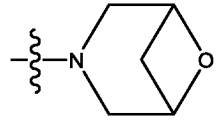
169. Соединение по п. 168 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкила и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкила, и где C₁₋₃-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкил и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

170. Соединение по п. 168 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила.

171. Соединение по п. 168 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

172. Соединение по п. 168 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

173. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



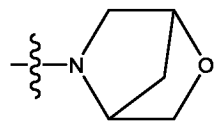
где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₁-алкила, C₃-циклоалкила, C₁-алкокси, C₁-залкокси-C₁-алкила, C₁-залкилкарбонил-C₁-алкила и C₁-залкилсульфонил-C₁-алкила, и где C₁-алкил, C₃-циклоалкил, C₁-алкокси, C₁-залкокси-C₁-алкил, C₁-залкилкарбонил-C₁-алкил и C₁-залкилсульфонил-C₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

174. Соединение по п. 173 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-алкила, C₃-циклоалкила, C₁-алкокси, C₁-залкокси-C₁-алкила, C₁-залкилкарбонил-C₁-алкила и C₁-залкилсульфонил-C₁-алкила, и где C₁-алкил, C₃-циклоалкил, C₁-алкокси, C₁-залкокси-C₁-алкил, C₁-залкилкарбонил-C₁-алкил и C₁-залкилсульфонил-C₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

175. Соединение по п. 173 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила.

176. Соединение по п. 173 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, изопропила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

177. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



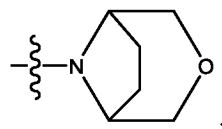
где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₁-алкила, C₃-циклоалкила, C₁-алкокси, C₁-залкокси-C₁-алкила, C₁-залкилкарбонил-C₁-алкила и C₁-залкилсульфонил-C₁-алкила, и где C₁-алкил, C₃-циклоалкил, C₁-алкокси, C₁-залкокси-C₁-алкил, C₁-залкилкарбонил-C₁-алкил и C₁-залкилсульфонил-C₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

178. Соединение по п. 177 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-алкила, C₃-циклоалкила, C₁-алкокси, C₁-залкокси-C₁-алкила, C₁-залкилкарбонил-C₁-алкила и C₁-залкилсульфонил-C₁-алкила, и где C₁-алкил, C₃-циклоалкил, C₁-алкокси, C₁-залкокси-C₁-алкил, C₁-залкилкарбонил-C₁-алкил и C₁-залкилсульфонил-C₁-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

179. Соединение по п. 177 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила.

180. Соединение по п. 177 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

181. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₁-алкила, C₃-циклоалкила, C₁-алкокси, C₁-залкокси-C₁-алкила, C₁-залкилкарбонил-C₁-алкила и C₁-залкилсульфонил-C₁-алкила, и где C₁-алкил, C₃-циклоалкил, C₁-алкокси, C₁-

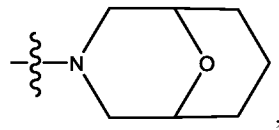
залкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

182. Соединение по п. 181 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкила, и где C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

183. Соединение по п. 181 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила.

184. Соединение по п. 181 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

185. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкила, и где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил- C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкилсульфонил- C_{1-3} алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

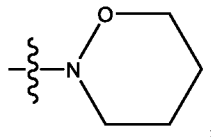
186. Соединение по п. 185 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3}

залкила, С₃₋₆циклоалкила, С₁₋₃алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃залкила, С₁₋₃алкилкарбонил-С₁₋₃залкила и С₁₋₃алкилсульфонил-С₁₋₃залкила, и где С₁₋₃алкил, С₃₋₆циклоалкил, С₁₋₃алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкил, С₁₋₃алкилкарбонил-С₁₋₃алкил и С₁₋₃алкилсульфонил-С₁₋₃алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

187. Соединение по п. 185 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила.

188. Соединение по п. 185 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, изопропила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

189. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



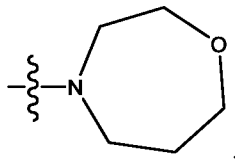
где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, С₁₋₆алкила, С₃₋₆циклоалкила, С₁₋₆алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃залкила, С₁₋₃алкилкарбонил-С₁₋₃залкила и С₁₋₃алкилсульфонил-С₁₋₃залкила, и где С₁₋₆алкил, С₃₋₆циклоалкил, С₁₋₆алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкил, С₁₋₃алкилкарбонил-С₁₋₃алкил и С₁₋₃алкилсульфонил-С₁₋₃алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

190. Соединение по п. 189 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, С₁₋₃залкила, С₃₋₆циклоалкила, С₁₋₃алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃залкила, С₁₋₃алкилкарбонил-С₁₋₃залкила и С₁₋₃алкилсульфонил-С₁₋₃залкила, и где С₁₋₃алкил, С₃₋₆циклоалкил, С₁₋₃алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкил, С₁₋₃алкилкарбонил-С₁₋₃алкил и С₁₋₃алкилсульфонил-С₁₋₃алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

191. Соединение по п. 189 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила.

192. Соединение по п. 189 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

193. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₁-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкила и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкила, и где C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкил и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

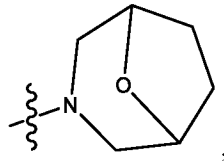
194. Соединение по п. 193 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкила и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкила, и где C₁₋₃-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкил и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

195. Соединение по п. 193 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси,

трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила.

196. Соединение по п. 193 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

197. Соединение по п. 134 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо представляет собой



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₁-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкила и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкила, и где C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкил и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

198. Соединение по п. 197 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкила и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкила, и где C₁₋₃-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкилкарбонил-C₁₋₃-алкил и C₁₋₃-алкилсульфонил-C₁₋₃-алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

199. Соединение по п. 197 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, фтора, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метоксиметила, трифторметоксиметила и метилсульфонилметила.

200. Соединение по п. 197 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторпропила, метокси и трифторметокси.

201. Соединение по любому из пп. 1-50 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой спирогетероцикллил, содержащий всего от 6 до 11 атомов в кольце, где спирогетероцикллил: (i) содержит два насыщенных кольца, (ii) содержит: (a) один или два атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, (b) один или два атома азота в кольце и один или два атома кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или (c) один атом азота в кольце и один атом серы в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и (iii) необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -алкоксо, C_{1-6} -галогеналкоксо и C_{1-6} -алкилкарбонила.

202. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой спирогетероцикллил, содержащий (a) один или два атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или (b) один или два атома азота в кольце и один или два атома кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод.

203. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероцикллил содержит один или два атома азота в кольце и необязательно один или два атома кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод.

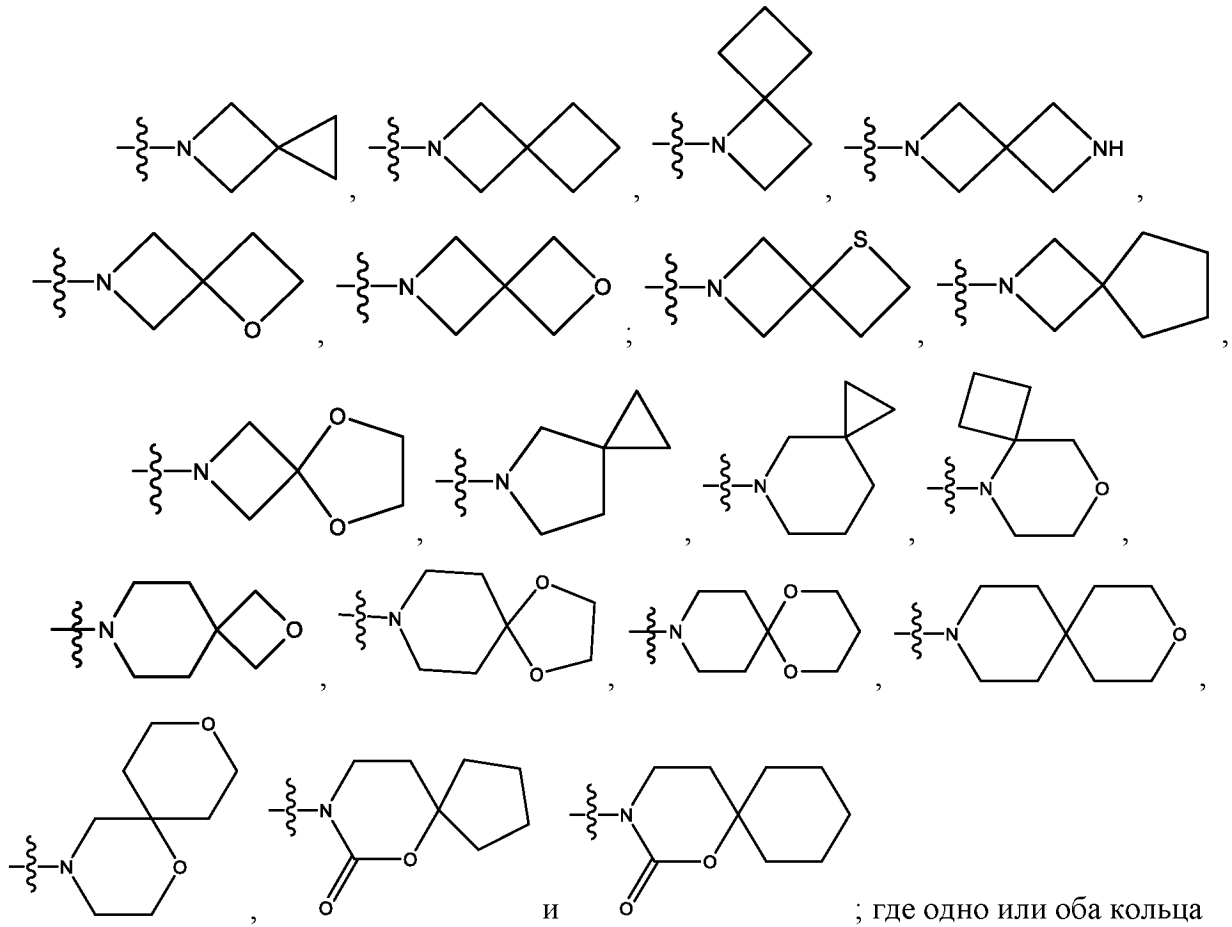
204. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероцикллил содержит один атом азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод.

205. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероцикллил содержит два атома азота в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод.

206. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероцикллил содержит один атом азота в кольце и один атом кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод.

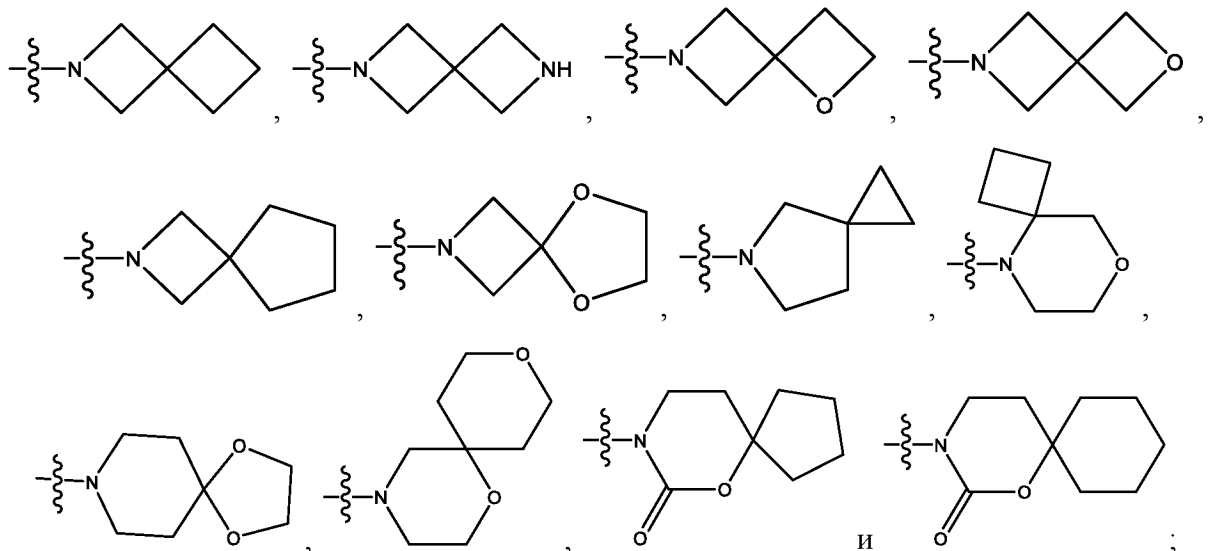
207. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероцикллил содержит один атом азота в кольце и два атома кислорода в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод.

208. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где два насыщенных кольца выбраны из группы, состоящей из



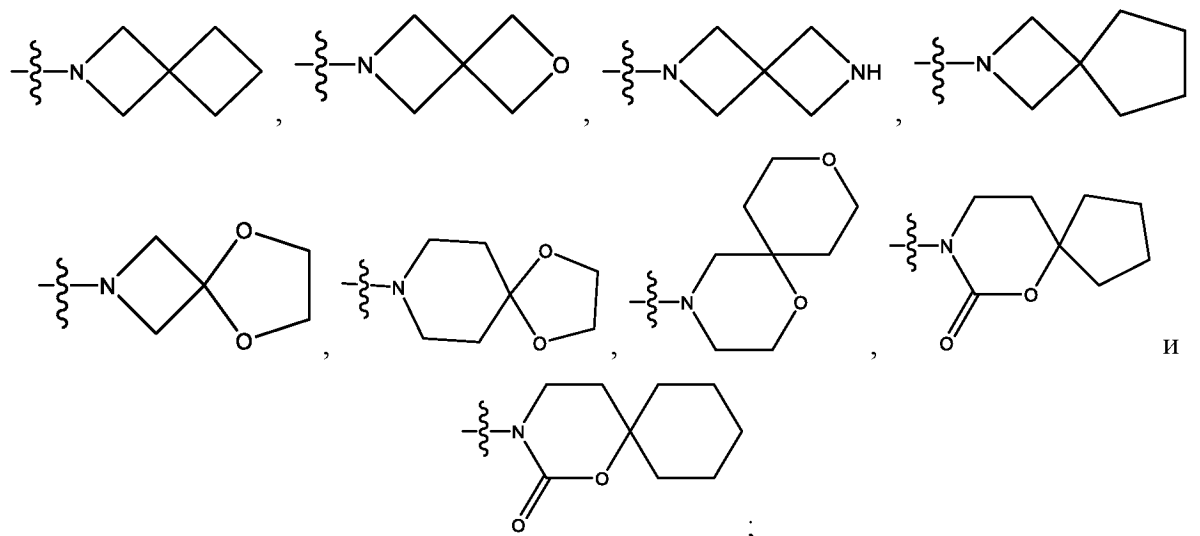
необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо
выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-алкила, C₁-галогеналкила, C₁-
алкокси, C₁-галогеналкокси и C₁-алкилкарбонила.

209. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где два насыщенных кольца выбраны из группы, состоящей из



где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила.

210. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где два насыщенных кольца выбраны из группы, состоящей из



где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила.

211. Соединение по любому из пп. 201-210 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила.

212. Соединение по любому из пп. 201-210 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими атомами галогена.

213. Соединение по любому из пп. 201-210 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими атомами фтора.

214. Соединение по любому из пп. 201-210 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими C₁₋₃алкилами.

215. Соединение по любому из пп. 201-210 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими C₁₋₃галогеналкилами.

216. Соединение по любому из пп. 201-210 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} алкокси.

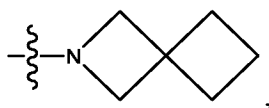
217. Соединение по любому из пп. 201-210 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} галогеналкокси.

218. Соединение по любому из пп. 201-210 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими C_{1-3} алкилкарбонилами.

219. Соединение по любому из пп. 201-210 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила, этилкарбонила и изопропилкарбонила.

220. Соединение по любому из пп. 201-210 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

221. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где два насыщенных кольца представляют собой



где одно или оба кольца обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} алкилкарбонила.

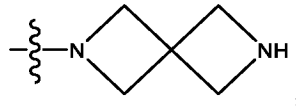
222. Соединение по п. 221 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} алкилкарбонила.

223. Соединение по п. 221 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила,

пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси и трифторэтокси.

224. Соединение по п. 221 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

225. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где два насыщенных кольца представляют собой



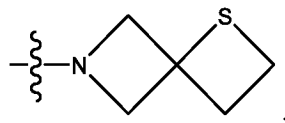
где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-галогеналкокси и C₁₋₆-алкилкарбонила.

226. Соединение по п. 225 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-галогеналкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-галогеналкокси и C₁₋₃-алкилкарбонила.

227. Соединение по п. 225 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси и метилкарбонила.

228. Соединение по п. 225 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила, трифторметила и метилкарбонила.

229. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где два насыщенных кольца представляют собой



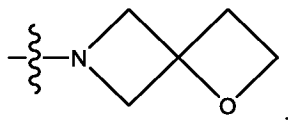
где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила.

230. Соединение по п. 229 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила.

231. Соединение по п. 229 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила.

232. Соединение по п. 229 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

233. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где два насыщенных кольца представляют собой



где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила.

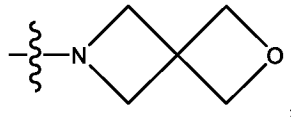
234. Соединение по п. 233 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила.

235. Соединение по п. 233 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила,

трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила.

236. Соединение по п. 233 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

237. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где два насыщенных кольца представляют собой



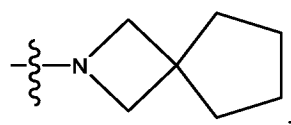
где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила.

238. Соединение по п. 237 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила.

239. Соединение по п. 237 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила.

240. Соединение по п. 237 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

241. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где два насыщенных кольца представляют собой



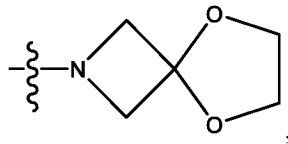
где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила.

242. Соединение по п. 241 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила.

243. Соединение по п. 241 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила.

244. Соединение по п. 241 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

245. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где два насыщенных кольца представляют собой



где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила.

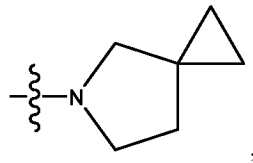
246. Соединение по п. 245 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила.

247. Соединение по п. 245 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила,

трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила.

248. Соединение по п. 245 или его фармацевтически приемлемая соль, где спiroгетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

249. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где два насыщенных кольца представляют собой



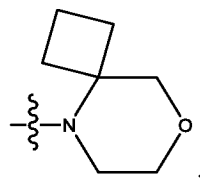
где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-галогеналкокси и C₁₋₆-алкилкарбонила.

250. Соединение по п. 249 или его фармацевтически приемлемая соль, где спiroгетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-галогеналкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-галогеналкокси и C₁₋₃-алкилкарбонила.

251. Соединение по п. 249 или его фармацевтически приемлемая соль, где спiroгетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси и трифторэтокси.

252. Соединение по п. 249 или его фармацевтически приемлемая соль, где спiroгетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

253. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где два насыщенных кольца представляют собой



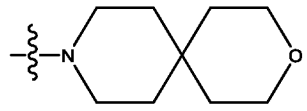
где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила.

254. Соединение по п. 253 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила.

255. Соединение по п. 253 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила.

256. Соединение по п. 253 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

257. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где два насыщенных кольца представляют собой



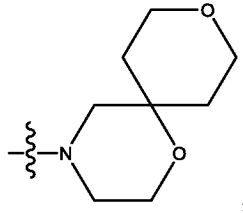
где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила.

258. Соединение по п. 257 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила.

259. Соединение по п. 257 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила.

260. Соединение по п. 257 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

261. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где два насыщенных кольца представляют собой



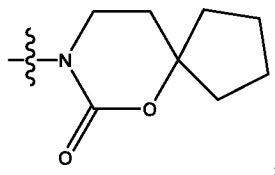
где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила.

262. Соединение по п. 261 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила.

263. Соединение по п. 261 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила.

264. Соединение по п. 261 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

265. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где два насыщенных кольца представляют собой



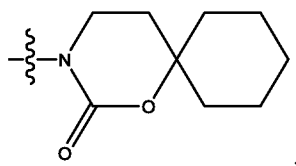
где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила.

266. Соединение по п. 265 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила.

267. Соединение по п. 265 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси и трифторэтокс.

268. Соединение по п. 265 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

269. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где два насыщенных кольца представляют собой



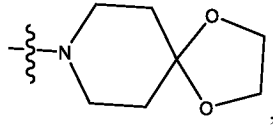
где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила.

270. Соединение по п. 269 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила.

271. Соединение по п. 269 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси и трифторэтокс.

272. Соединение по п. 269 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

273. Соединение по п. 201 или его фармацевтически приемлемая соль, где два насыщенных кольца представляют собой



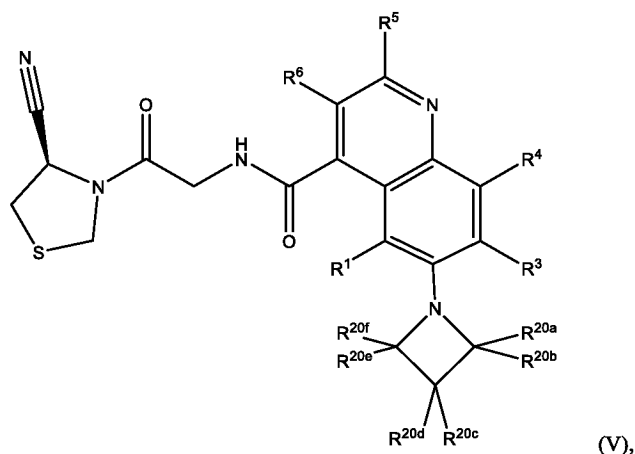
где одно или оба кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆алкилкарбонила.

274. Соединение по п. 273 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси и C₁₋₃алкилкарбонила.

275. Соединение по п. 273 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, пропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила, трифторэтила, трифторпропила, метокси, этокси, трифторметокси, трифторэтокси, метилкарбонила и этилкарбонила.

276. Соединение по п. 273 или его фармацевтически приемлемая соль, где спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, метила, этила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

277. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (V),



где

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила;

R^{20a} и R^{20b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} -алкила;

R^{20c} и R^{20d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, гидрокси, C_{1-3} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила, фенила, толила, фенил- C_{1-3} -алкила, морфолинила, C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкилкарбониламино- C_{1-3} -алкила; и где C_{1-3} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил, фенил и фенил- C_{1-3} -алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена; и

R^{20e} и R^{20f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} -алкила.

278. Соединение по п. 277 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

279. Соединение по п. 277 или его фармацевтически приемлемая соль, где все из R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

280. Соединение по любому из пп. 277-279 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{20a} и R^{20b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и метила;

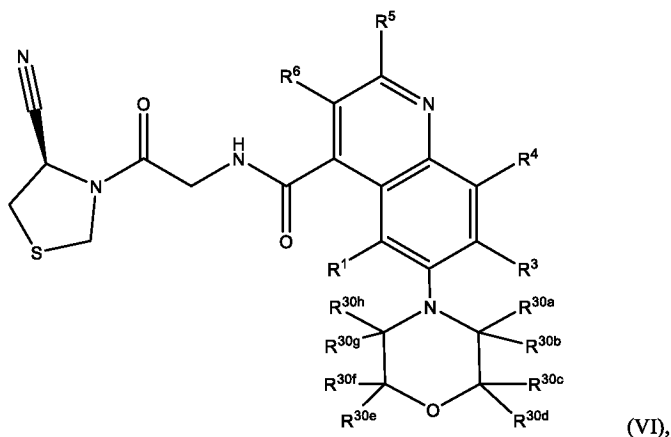
R^{20c} и R^{20d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, гидрокси, C_{1-3} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила, морфолинила, C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкилкарбониламино- C_{1-3} -алкила; и где C_{1-3} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-3} -алкокси и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена; и

R^{20e} и R^{20f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и метила.

281. Соединение по п. 280 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{20c} и R^{20d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, морфолина и C_{1-3} -алкилкарбониламино- C_{1-3} -алкила; и где C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкокси могут быть дополнительно замещены одним или несколькими атомами галогена.

282. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (VI),



где

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила;

R^{30a} и R^{30b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила;

R^{30c} и R^{30d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкила;

R^{30e} и R^{30f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкилсульфонил- C_{1-3} -алкила; и

R^{30g} и R^{30h} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкила.

283. Соединение по п. 282 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

284. Соединение по п. 282 или его фармацевтически приемлемая соль, где все из R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

285. Соединение по любому из пп. 282-284 или его фармацевтически приемлемая соль, где

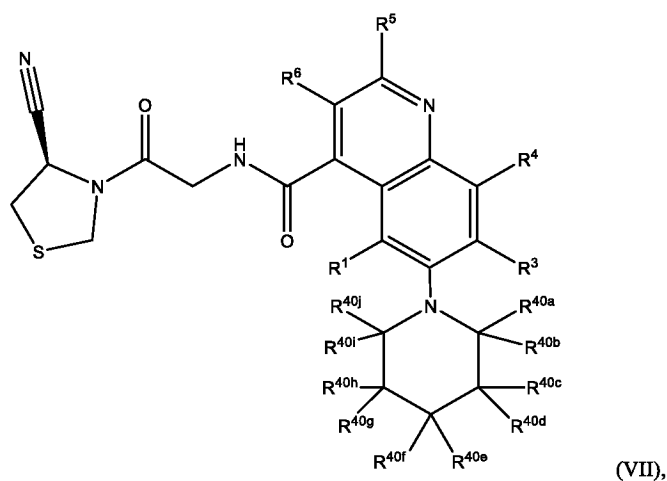
R^{30a} и R^{30b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-2} -алкила, галоген- C_{1-2} -алкила и C_{1-2} -алкокси- C_{1-2} -алкила;

R^{30c} и R^{30d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-2} -алкила, галоген- C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -алкокси- C_{1-2} -алкила и C_{1-2} -алкилсульфонил- C_{1-2} -алкила;

R^{30e} и R^{30f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-2} -алкила, галоген- C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -алкокси- C_{1-2} -алкила и C_{1-2} -алкилсульфонил- C_{1-2} -алкила; и

R^{30g} и R^{30h} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-2} -алкила, галоген- C_{1-2} -алкила и C_{1-2} -алкокси- C_{1-2} -алкила.

286. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (VII),



где

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила;

R^{40a} и R^{40b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} -алкила и галоген- C_{1-3} -алкила;

R^{40c} и R^{40d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси;

R^{40e} и R^{40f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, гидрокси, оксо, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила, циклопропила и C_{1-3} -алкокси;

R^{40g} и R^{40h} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси; и

R^{40i} и R^{40j} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} -алкила и галоген- C_{1-3} -алкила.

287. Соединение по п. 286 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

288. Соединение по п. 286 или его фармацевтически приемлемая соль, где все из R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

289. Соединение по любому из пп. 286-288 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{40a} и R^{40b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-2} -алкила и галоген- C_{1-2} -алкила;

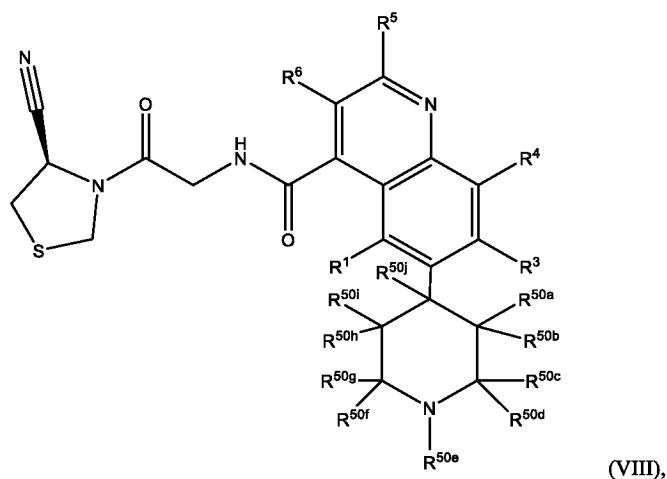
R^{40c} и R^{40d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-2} -алкила, галоген- C_{1-2} -алкила и C_{1-2} -алкокси;

R^{40e} и R^{40f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, гидроксид, C_{1-2} -алкила, галоген- C_{1-2} -алкила и C_{1-2} -алкокси;

R^{40g} и R^{40h} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-2} -алкила, галоген- C_{1-2} -алкила и C_{1-2} -алкокси; и

R^{40i} и R^{40j} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-2} -алкила и галоген- C_{1-2} -алкила.

290. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (VIII),



где

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила;

R^{50a} и R^{50b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси;

R^{50c} и R^{50d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 -алкила и галоген- C_1 -алкила, или вместе представляют собой оксо;

R^{50e} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 -алкила, галоген- C_1 -алкила, C_1 -алкокси- C_2 -алкила, C_1 -алкилкарбонила и C_3 -циклоалкилкарбонила;

R^{50f} и R^{50g} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 -алкила и галоген- C_1 -алкила, или вместе представляют собой оксо;

R^{50h} и R^{50i} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_1 -алкила, галоген- C_1 -алкила и C_1 -алкокси; и

R^{50j} выбран из группы, состоящей из водорода и фтора.

291. Соединение по п. 290 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

292. Соединение по п. 290 или его фармацевтически приемлемая соль, где все из R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

293. Соединение по любому из пп. 290-292 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора и метила;

R^{50a} и R^{50b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_1 -алкила, галоген- C_1 -алкила и C_1 -алкокси;

R^{50c} и R^{50d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 -алкила и галоген- C_1 -алкила;

R^{50e} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 -алкила, галоген- C_1 -алкила и C_1 -алкокси- C_2 -алкила;

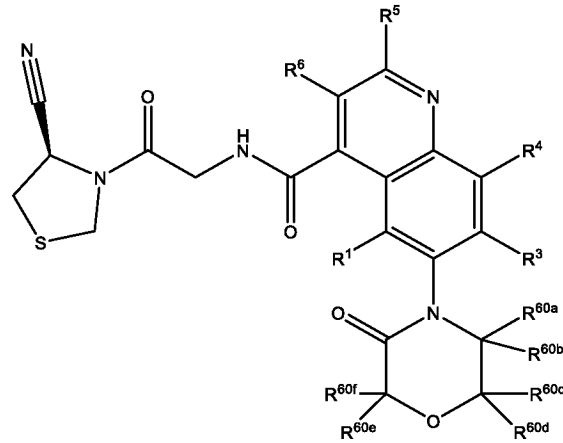
R^{50f} и R^{50g} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 -алкила и галоген- C_1 -алкила;

R^{50h} и R^{50i} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, C_1 -алкила, галоген- C_1 -алкила и C_1 -алкокси; и

R^{50j} выбран из группы, состоящей из водорода и фтора.

294. Соединение по любому из пп. 290-293 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из R^{50a} , R^{50b} , R^{50h} , R^{50i} и R^{50j} представляет собой фтор.

295. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (IX),



(IX),

где

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила;

R^{60a} и R^{60b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} -алкила;

R^{60c} и R^{60d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} -алкила; и

R^{60e} и R^{60f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} -алкила.

296. Соединение по п. 295 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

297. Соединение по п. 295 или его фармацевтически приемлемая соль, где все из R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

298. Соединение по п. 295 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 представляет собой метил, и

все из R^1 , R^3 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

299. Соединение по п. 295 или его фармацевтически приемлемая соль, где

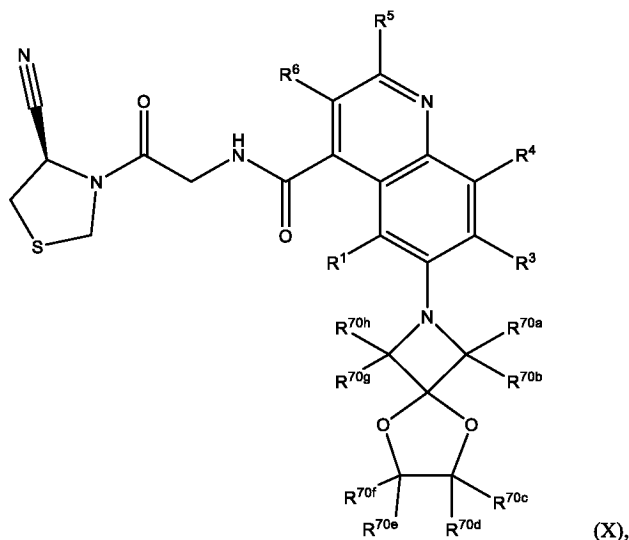
R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора и метила;

R^{60a} и R^{60b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} -алкила;

R^{60c} и R^{60d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} -алкила; и

R^{60e} и R^{60f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} -алкила.

300. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (X),



где

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила;

R^{70a} и R^{70b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} -алкила;

R^{70c} и R^{70d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} -алкила;

R^{70e} и R^{70f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} -алкила; и

R^{70g} и R^{70h} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} -алкила.

301. Соединение по п. 300 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

302. Соединение по п. 300 или его фармацевтически приемлемая соль, где все из R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

303. Соединение по любому из пп. 300-302 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора и метила;

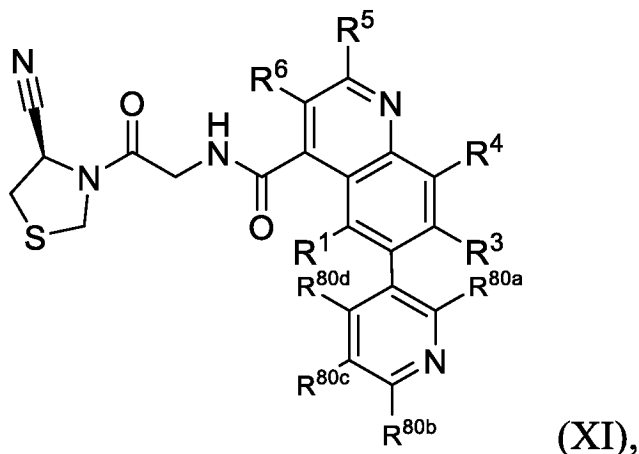
R^{70a} и R^{70b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} -алкила;

R^{70c} и R^{70d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} -алкила;

R^{70e} и R^{70f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} -алкила; и

R^{70g} и R^{70h} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-2} -алкила.

304. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (XI),



где

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора и метила;

R^{80a} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси;

R^{80b} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси;

R^{80c} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси; и

R^{80d} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси.

305. Соединение по п. 304 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из заместителей R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из хлора, фтора и метила, и все остальные заместители R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

306. Соединение по п. 304 или его фармацевтически приемлемая соль, где все из R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

307. Соединение по любому из пп. 304-306 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора и метила;

R^{80a} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-2} -алкила, галоген- C_{1-2} -алкила и C_{1-2} -алкокси;

R^{80b} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, C_{1-2} -алкила, галоген- C_{1-2} -алкила и C_{1-2} -алкокси;

R^{80c} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, C₁₋₂алкила, галоген-C₁₋₂алкила и C₁₋₂алкокси; и

R^{80d} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, C₁₋₂алкила, галоген-C₁₋₂алкила и C₁₋₂алкокси.

308. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-307 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

309. Способ лечения или предупреждения FAP-опосредованного состояния у субъекта, страдающего от FAP-опосредованного состояния или восприимчивого к нему, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-307 или его фармацевтически приемлемой соли.

310. Способ по п. 309, где FAP-опосредованное состояние выбрано из группы, состоящей из заболевания печени, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых состояний, ожирения, состояний, связанных с ожирением, фиброза, келоидного нарушения, воспаления и рака.

311. Способ по п. 310, где FAP-опосредованное состояние представляет собой заболевание печени.

312. Способ по п. 311, где заболевание печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит.