

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 048128

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2024.10.28

(21) Номер заявки  
202291757

(22) Дата подачи заявки  
2020.12.28

(51) Int. Cl. A61P 31/06 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01)  
A61K 31/4709 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)

(54) 6-ЗАМЕЩЕННЫЕ ХИНОЛИН-2-ПИПЕРИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

(31) 116028; 20163200.7; 116168  
(32) 2019.12.27; 2020.03.13; 2020.03.13  
(33) PT; EP; PT  
(43) 2022.12.12  
(86) PCT/IB2020/062483  
(87) WO 2021/130732 2021.07.01

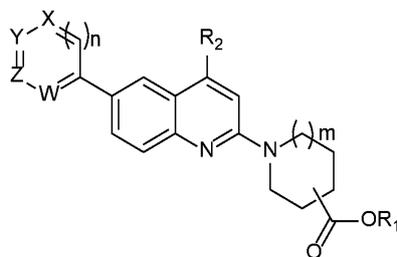
(56) WO-A1-2019243971  
WO-A1-2017027768  
WO-A2-2009001060  
EP-A1-0694543

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ТЕКНИМЕДЕ, СОСИЕДАДЕ  
ТЕКНИКО-МЕДИСИНАЛ, СА (PT)

(72) Изобретатель:  
Пардал Филипе Аугусту Эусебиу,  
Да Коста Перейра Роза Карла  
Патрисиа, Кордейру Симойнш Ана  
Ванесса, Рамос Дамил Жуан Карлос,  
Силва Серра Жуан Педро, Алмейда  
Феррейра Аня Лусия, Гомес Невес  
Рита Изабель, Маркес Хомем Э Союза  
Дос Сантос Сара Алесандра (PT)

(74) Представитель:  
Кузнецова С.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к 6-замещенным хинолин-2-пиперидиновым производным, предназначенным для применения в лечении и/или предупреждении туберкулеза.



Формула I

B1

048128

048128

B1

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым 6-замещенным хинолин-2-пиперидиновым производным в соответствии с общей формулой I, II, III и IV или их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты или основания, гидрату, сольвату, N-оксиду, стереохимически изомерным формам, в частности диастереоизомеру, энантиомеру или атропоизомерам или их смесям, полиморфу или сложному эфиру. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, или пролекарство на его основе, формулы I, II, III и IV, к комбинации этого соединения по меньшей мере с одним лекарственным средством для лечения туберкулеза и к его применению в лечении и/или предупреждении туберкулеза.

### Уровень техники

*Mycobacterium tuberculosis* (МТВ) являлся основным патогеном человека со времен начала существования человека. По мере того, как человеческая раса начала развиваться, МТВ распространялся все легче, и он стал одной из основных причин смерти к началу двадцатого века (Comas et al., Nat. Genet. 2013, 45, 1176-1182). Прогноз для пациентов с туберкулезом (ТВ) существенно улучшился с открытием и применением противотуберкулезных лекарственных средств.

Туберкулез (ТВ) является переносимым воздушно-капельным путем заболеванием, вызываемым *Mycobacterium tuberculosis* и семью близкородственными видами микобактерий, а именно *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium canetti* и *Mycobacterium mungi*, которые вместе составляют так называемый комплекс *Mycobacterium tuberculosis*. Большая часть случаев ТВ вызвана палочками Коха (МТВ).

*Mycobacterium tuberculosis* переносится воздушно-капельными частицами (ядра капелек) диаметром 1-5 мкм. Инфекционные ядра капелек создаются особями, у которых имеется ТВ-заболевание легкого или гортани. Передача происходит, когда индивидуум вдыхает ядра капелек, содержащие МТВ, и ядра капелек проходят по ороназальным путям, верхним дыхательным путям и бронхам с достижением альвеол. Такие палочки Коха поддаются фагоцитозу альвеолярными макрофагами; большая часть таких палочек разрушается или подавляется. Небольшое число может размножаться внутри клетки, и они высвобождаются после разрушения макрофага. Такие палочки Коха могут распространяться посредством лимфатической системы или кровотока в отдаленные органы, часто в региональные лимфатические узлы, легкое (верхушка), почки, головной мозг и кости. Данный процесс распространения патологического процесса стимулирует иммунную систему для системного ответа.

Индивидуумы с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТВИ) являются носителями бактерий, но у них не проявляются симптомы ТВ-заболевания, и они не переносят инфекцию к окружающим. ЛТВИ начинается, когда внеклеточные палочки поглощаются макрофагами и презентуются другим белым кровяным клеткам. Это запускает иммунный ответ, при котором белые кровяные клетки уничтожают или инкапсулируют большинство палочек, что приводит к образованию грануломы. В этот момент развивается ЛТВИ. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТВИ) может быть обнаружена путем применения туберкулиновой кожной пробы или анализа высвобождения интерферона-гамма. В течение недель после инфицирования иммунная система обычно способна препятствовать размножению палочек Коха, предупреждая дальнейшее прогрессирование. У некоторых людей палочки Коха преодолевают иммунную систему и размножаются, что в результате приводит к прогрессированию от ЛТВИ до ТВ-заболевания. Прогрессирование от ЛТВИ до ТВ-заболевания может происходить в любой момент времени от исходного инфицирования и вплоть до многих лет после. Без лечения примерно у 5% индивидуумов, которые были инфицированы МТВ, разовьется заболевание в 1-й или 2-й год после инфицирования, а у других 5% заболевание разовьется через некоторое время на протяжении жизни. Таким образом, без лечения примерно у 10% индивидуумов с нормальными иммунными системами, инфицированных МТВ, разовьется ТВ-заболевание в какой-то момент времени на протяжении их жизни.

Туберкулезное заболевание может возникать в местах, относящихся к легким (более 60%) и вне легких. У пациентов с легочным ТВ обычно имеется кашель и аномальная картина на рентгеновском снимке грудной клетки, и они могут быть заразными. Хотя большая часть случаев ТВ являются легочными, ТВ может возникать почти в любом анатомическом месте или в виде диссеминированного поражения. Внелегочное ТВ-заболевание возникает в местах, отличных от легких, включая гортань, лимфатические узлы, плевру, головной мозг, почки или кости и суставы.

Индивидуумы с внелегочным ТВ-заболеванием обычно не заразны до тех пор, пока у них не будет иметься также легочное заболевание. Индивидуумы с внелегочным ТВ-заболеванием также обычно не заразны до тех пор, пока внелегочное заболевание не находится в ротовой полости или гортани, или внелегочное заболевание не включает открытые нарыв или рану, в которых концентрация организмов является высокой, особенно если дренаж из нарыва или раны является объемным или если дренажная жидкость превращается в аэрозоль. У индивидуумов с ТВ-экссудатом в плевральной полости может иметься скрытый легочный ТВ, который невидим при рентгеновском снимке грудной клетки, поскольку экссудатная жидкость увеличивает плотность легкого.

Милярный ТВ возникает, когда палочки Коха попадают в кровоток и распространяются во все части организма, где они растут и вызывают заболевание в нескольких местах. Данное состояние редкое,

но тяжелое. Оно наиболее распространено у младенцев и детей возрастом моложе 5 лет и у особей с тяжелой иммунной недостаточностью. Милиарный ТВ может быть обнаружен в отдельном органе, включая головной мозг, в нескольких органах или по всему организму. Это состояние характеризуется большим количеством ТВ-палочек, которые можно легко упустить, и является смертельным, если отсутствует лечение. У не более 25% пациентов с милиарным ТВ может иметься инфекция оболочек головного мозга.

Когда ТВ возникает в ткани, окружающей головной мозг или спинной мозг, он называется туберкулезный менингит. Туберкулезный менингит часто наблюдается в основании головного мозга при визуализирующих способах исследования. Симптомы включают головную боль, пониженный уровень сознания и ригидность затылочных мышц. Продолжительность заболевания до постановки диагноза разнится и частично связана с присутствием или отсутствием других мест поражения. Во многих случаях у пациентов с менингитом имеются аномалии на рентгеновском снимке грудной клетки, соответствующие более раннему или текущему ТВ, и у них часто имеется милиарный ТВ.

Демографические данные индивидуумов с повышенным риском прогрессировать ЛТВ1 до ТВ являются следующими: инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ); дети; индивидуумы, недавно инфицированные МТВ (<2 лет); имеющие в анамнезе невыпеченное или некорректно вылеченное ТВ-заболевание, включающее фиброзные изменения при рентгене грудной клетки, соответствующие предыдущему ТВ-заболеванию; индивидуумы, получающие иммунодепрессивную терапию (например, антагонисты фактора некроза опухоли альфа, системные кортикостероиды  $\geq 15$  мг преднизона в сутки); индивидуумы, получающие иммунодепрессивную терапию после трансплантации органа; силикоз; сахарный диабет; хроническая почечная недостаточность; лейкоз; рак головы, шеи или легкого; гастрэктомия или наличие еюноилеального обводного канала; низкий индекс массы тела (ВМТ); курильщики сигарет; лица, злоупотребляющие наркотическими средствами и/или алкоголем; лица, недостаточно обеспеченные медицинскими услугами, малообеспеченные популяции.

ТВ, устойчивый к лекарственным средствам, вызывают микроорганизмы МТВ, которые устойчивы к лекарственным средствам, обычно применяемым для лечения заболевания. ТВ, устойчивый к лекарственным средствам, переносится таким же путем, что и ТВ, чувствительный к лекарственным средствам, и не является более заразным, чем ТВ, чувствительный к лекарственным средствам. Однако, задержка при распознавании устойчивости к лекарственным средствам или продленные периоды инфективности могут способствовать повышенным уровням передачи и дальнейшему развитию устойчивости к лекарственным средствам.

ТВ с множественной лекарственной устойчивостью (MDR ТВ) вызывают микроорганизмы, устойчивые к большинству эффективных лекарственных средств для лечения ТВ, а именно изониазиду и рифампину. Такие лекарственные средства считаются лекарственными средствами первой линии.

ТВ с широкой лекарственной устойчивостью (XDR ТВ) является относительно редким типом ТВ, устойчивого к лекарственным средствам. ТВ с широкой лекарственной устойчивостью является устойчивым к изониазиду и рифампину, плюс любому фторхинолону и по меньшей мере одному из трех инъекционных лекарственных средств второй линии, т.е. амикацину, канамицину или капреомицину. Поскольку XDR ТВ является устойчивым к лекарственным средствам первой линии и второй линии, то пациентам остаются варианты лечения, которые более токсичные, более дорогие и намного менее эффективные.

Основными целями лечения ТВ-заболевания являются: излечение отдельного пациента; минимизация риска смерти и инвалидизации и снижение уровня переноса МТВ окружающим. Для обеспечения достижения этих целей ТВ-заболевание должно подвергаться лечению в течение по меньшей мере 6 месяцев и в некоторых случаях даже дольше. Большинство бактерий уничтожаются во время первых 8 недель лечения. Однако, существуют персистирующие организмы, от которых требуется более длительное лечение. Если лечение не продолжается в течение достаточно продолжительного срока, то выжившие бактерии могут быть причиной того, что пациент снова станет больным и заразным, при этом потенциально у него будут устойчивые к лекарственным средствам штаммы МТВ. Существует несколько вариантов ежедневной и прерывистой терапии, но целью лечения ТВ-заболевания должно быть обеспечение самой безопасной и наиболее эффективной терапии за самый короткий период времени. С получением корректного лечения почти все пациенты восстановятся и будут излечены. Схемы для лечения ТВ-заболевания должны включать несколько лекарственных средств, к которым бактерии являются чувствительными. Стандартом клинической практики для начала лечения ТВ-заболевания является терапия с применением четырех лекарственных средств. Лечение одним лекарственным средством может привести к развитию устойчивости бактериальной популяции к этому лекарственному средству. Аналогично добавление одного лекарственного средства в неудачную схему лечения ТВ может привести к приобретению дополнительной устойчивости. Когда два или более лекарственных средств, к которым была продемонстрирована чувствительность *in vitro*, предоставляют вместе, тогда каждое из них помогает предупредить возникновение устойчивости палочки Коха к остальным.

Существует несколько лекарственных препаратов для лечения ТВ, одобренных для лечения ТВ-заболевания в США и в Европе. Такие лекарственные препараты классифицируют как лекарственные средства первой линии, например изониазид, рифампин, пиразинамид, этамбутол, рифабутин, рифапен-

тин; или лекарственные средства второй линии, например стрептомицин, циклосерин, капреомицин, 4-аминосалициловая кислота, левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, амикацин, канамицин, этионамид. Изониазид, рифампин, пиразинамид и этамбутол образуют костяк исходной схемы лечения ТВ. Недавно были одобрены два новых лекарственных препарата для лечения MDR ТВ: бедаквилин и деламамид.

Рифабутин, одобренный для предупреждения заболевания, вызываемого комплексом *Mycobacterium avium*, у пациентов с ВИЧ-инфекцией, но не одобренный для ТВ-заболевания, применяют для лечения ТВ-заболевания у пациентов с одновременным приемом лекарственных средств, которые взаимодействуют с рифампином (например, некоторые противоретровирусные лекарственные средства). Амикацин и канамицин, практически идентичные аминогликозидным лекарственным средствам, применяют в лечении пациентов с ТВ-заболеванием, вызванным организмами с устойчивостью к лекарственным средствам. Рифабутин и рифапентин также можно считать лекарственными препаратами первой линии в некоторых обстоятельствах. Стрептомицин ранее считался лекарственным средством первой линии, и в некоторых случаях все еще применяется в исходной схеме лечения. Однако, возрастающая встречаемость устойчивости к стрептомицину во многих частях света понизила его общую применимость. Остальные лекарственные средства отложены для особых ситуаций, таких как непереносимость лекарственных средств или устойчивость к ним.

Существует четыре основные схемы лечения, рекомендованные для лечения индивидуумов с ТВ-заболеванием, вызванным палочками Коха, которые, как известно или предположительно, чувствительны к изониазиду, рифампину, пиразинамиду и этамбутолу. Каждая схема лечения состоит из исходной 2-месячной фазы лечения с последующей фазой продолжения лечения, составляющей либо 4, либо 7 месяцев. Для большей части пациентов применяют 4-месячную фазу продолжения лечения. Хотя такие схемы имеют широкое применение, существуют модификации, которые следует вносить в определенных обстоятельствах.

Исходная фаза лечения является критической для предупреждения возникновения устойчивости к лекарственным средствам и определяет исход этой схемы. Четыре лекарственных средства, изониазид, рифампин, пиразинамид и этамбутол, следует включать в исходную схему лечения до получения результатов тестов в отношении чувствительности к лекарственным средствам. Каждое из лекарственных средств в исходной схеме играет важную роль. Изониазид и рифампин создают возможность для схем лечения с коротким курсом с высокими скоростями излечения. Пиразинамид характеризуется сильной стерилизующей активностью, которая обеспечивает дополнительное сокращение схемы от 9 до 6 месяцев. Этамбутол помогает предупредить возникновение устойчивости к рифампину, когда присутствует первичная устойчивость к изониазиду. Если результаты теста в отношении чувствительности к лекарственным средствам известны и организмы полностью чувствительны, то этамбутол включать нет необходимости. Для детей этамбутол обычно не рекомендован помимо случаев, когда риск возникновения устойчивости к лекарственным средствам является высоким или применения для детей, у которых имеется ТВ-заболевание по "взрослому типу" (инфильтрация верхней доли, образование полостей).

Фаза продолжения лечения проводится в течении либо 4, либо 7 месяцев. 4-Месячную фазу продолжения лечения следует применять у пациентов с неосложненным, непустым ТВ, чувствительным к лекарственным средствам, если задокументировано наличие изменения в отношении мокроты в течение первых 2 месяцев. 7-Месячная фаза продолжения лечения рекомендована для пациентов с полостным или обширным легочным ТВ-заболеванием, вызванным организмами, чувствительными к лекарственным средствам, и результаты бактериологического исследования мокроты, полученные во время завершения 2 месяцев лечения, которых являются положительными; и пациентов, исходная фаза лечения которых не включала пиразинамид, или пациентов, подвергавшихся лечению изониазидом и рифабутином один раз в неделю, и результаты бактериологического исследования мокроты которых во время завершения исходной фазы (т.е. через 2 месяца) являются положительными.

У индивидуумов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), внелегочное ТВ-заболевание часто сопровождается легочным ТВ. Лечебный подход для пациентов, инфицированных ВИЧ совместно с МТВ, является комплексным, а клинические последствия и последствия для общественного здравоохранения, связанные с неудачей при лечении, и другие отрицательные исходы являются серьезными. Инфицированные ВИЧ пациенты обычно принимают несколько медицинских препаратов, и некоторые из них взаимодействуют с лекарственными средствами для лечения ТВ.

Указанные выше схемы лечения эффективны для людей, живущих с ВИЧ с двумя исключениями из-за повышенного риска развития приобретенной устойчивости к лекарственным средствам: введение изониазида и рифабутина один раз в неделю в фазу продолжения лечения не следует применять у любого инфицированного ВИЧ пациента; и пациентов с количеством  $CD4^+$  лимфоцитов, составляющим  $<100$ , следует подвергать лечению посредством терапии с введением каждый день или трижды в неделю как в исходную фазу, так и в фазу продолжения лечения. Нужно приложить все усилия для применения схемы на основе рифамицина для полного курса терапии у пациентов с сочетанной инфекцией. Ключевая роль рифамицинов в успехе лечения ТВ-заболевания предписывает, что взаимодействие лекарственного средства-лекарственное средство между рифамицинами и противоретровирусными лекарственными средст-

вами должны быть соответствующим образом урегулированы вместо того, чтобы применять схемы лечения ТВ, которые не включают рифамицин, или приостанавливать противоретровирусную терапию до завершения терапии для лечения ТВ.

Особенный интерес представляет взаимодействие рифамипинов с противоретровирусными средствами и другими противоинфекционными лекарственными средствами. Рифампин можно применять для лечения ТВ с определенными комбинациями противоретровирусных средств. Рифабутин, который характеризуется меньшей степенью взаимодействий лекарственное средство-лекарственное средство вследствие его пониженного возбуждения системы цитохромов P450, также можно применять вместо рифампина, и он оказывается в равной степени эффективным. Следовательно, пациентов со связанным с ВИЧ ТВ-заболеванием следует лечить в соответствии со схемой, включающей рифамицин в течение всего курса лечения ТВ-заболевания, если выделенный штам не является устойчивым к рифамицину, или у пациента не проявляется тяжелый побочный эффект, который четко связан с рифамицинами.

Шесть месяцев следует рассматривать в качестве минимальной продолжительности лечения инфицированных ВИЧ взрослых, даже пациентов с ТВ-заболеванием с отрицательным результатом бактериологического исследования. Если есть факт медленного или недостаточного оптимального ответа (например, результаты бактериологического исследования все еще положительные после 2 месяцев терапии), то фазу продолжения лечения следует продлевать до 7 месяцев (в общем 9 месяцев лечения).

ТВ-заболевание, устойчивое к лекарственным средствам, может развиваться посредством двух разных механизмов, первичная и вторичная устойчивость к лекарственным средствам. Первичная устойчивость возникает у особей, которые изначально подвергались действию и были инфицированы устойчивыми организмами. Вторичная устойчивость или приобретенная устойчивость развивается во время терапии ТВ, либо поскольку пациента лечили в соответствии с некорректной схемой, либо поскольку пациент не придерживался соответствующим образом назначенной схемы, либо из-за других условий, таких как плохое поглощение лекарственного средства или взаимодействия лекарственное средство-лекарственное средство, приводящие к низким уровням в сыворотке крови.

Устойчивость к лекарственным средствам у пациента с вновь диагностированным ТВ-заболеванием предполагается на основе предыдущего лечения, контакта с известным случаем с устойчивостью к лекарственным средствам или времени, проведенного в области, в которой распространена устойчивость к лекарственным средствам. Устойчивость к лекарственным средствам может быть доказана только с помощью теста в отношении чувствительности к лекарственным средствам. Пациенты со штаммами *M. tuberculosis*, устойчивыми как к изониазиду, так и к рифампину (с множественной лекарственной устойчивостью), находятся в группе риска неудачного лечения, рецидива, дополнительно приобретенной устойчивости или смерти.

Современные средства противотуберкулезной терапии первой линии против инфекции, вызванной МТВ, чувствительной к лекарственным средствам, очень эффективны с точки зрения очищения от палочек при условии полного соблюдения режима лечения пациентом. Важно отметить, что несмотря на наличие эффективной схемы лечения, МТВ все же обусловила предположительно 10,4 миллиона инфекций и 1,7 миллиона смертей в 2017 году. Туберкулез является одной из лидирующих 10 причин смерти по всему миру. Приблизительно одна четверть мировой популяции характеризуется наличием латентного ТВ. Те, кто инфицированы бактериями ТВ пожизненно находятся в группе риска с вероятностью 5-15% заболеть ТВ. Однако, пациенты с дефектными иммунными системами, такие как индивидуумы, живущие с ВИЧ, недоеданием или диабетом, или курильщики имеют больший риск заболеть (WHO, WHO Global Tuberculosis Report 2017, 2017).

Текущее лечение передней линии состоит из 2 месяцев "интенсивного" периода схемы с применением четырех лекарственных средств, включающей рифампицин (RIF), изониазид (INH), пипразинамид (PZA) и этамбутол (EMB), и с последующей более продолжительной фазой "продолжения" лечения с помощью RIF и INH для окончательного истребления оставшихся палочек, которые вошли в спящую латентную фазу с медленным самовоспроизведением (Hoagland DT et al., *Adv Drug Deliv Rev.* 2016 Jul 1, 102, 55-72).

Основной проблемой данного эпидемического заболевания является возникновение устойчивых бактерий, ТВ с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-TB) остается кризисной ситуацией в общественном здравоохранении и угрозой безопасности здравоохранения. В WHO предполагают, что появилось 600000 новых случаев с устойчивостью к рифампицину, наиболее эффективному лекарственному средству первой линии, из которых у 490000 имелся MDR-TB (Hoagland DT et al., *Adv Drug Deliv Rev.* 2016 Jul 1, 102, 55-72).

Хинолины известны в уровне техники, и их применяли для лечения туберкулеза. Например, в документе EP 1527050 B1 поясняется применение диарилхинолина в лечении микобактериальных заболеваний, в частности в нем раскрыт наилучший в своей категории ингибитор АТФ-синтазы бедаквилин.

В документе US 2016113919 A1 описывается применение стереоизомера хлорохина для лечения связанных с туберкулезом заболеваний. Хлорохин принадлежит к классу 4-аминохинолина. 2-аминохинолиновые соединения известны в уровне техники, и их применяли раньше в фармацевтической индустрии, хотя и для других целей.

В документе US 7868022 B2 описаны 2-аминохинолиновые соединения, применимые в качестве ингибитора бета-секретазы (BACE) для лечения болезни Альцгеймера (AD) и связанных заболеваний.

В документе WO 2012025237 A9 описаны 2-аминохинолиновые соединения в качестве модуляторов KCNQ2/3 для профилактики боли.

В документе US 7989628 B2 раскрыты производные 2-аминохинолинов в качестве антагонистов рецептора 5-HT<sub>5A</sub>, применимые в лечении ряда нарушений ЦНС и ПНС.

В документе WO 2009001060 A3 и статье в научном журнале от Tantry, S. J. et al. (Med. Chem. Commun. 2016, 7, 1022-1032) раскрыты 2,4-диаминохинолины в качестве противотуберкулезных средств. В частности в них обоим описаны примеры 4-амино-2-пиперидинхинолина, при этом в данных документах пиперидиновое и хинолиновое арильные кольца дополнительно не замещены.

Документ WO 2017001661 A1 касается соединений для лечения туберкулеза, при этом в данном документе соединения характеризуются 2-(4-(4-(трифторметокси)фенил)пиперидин-1-ил)хинолином.

Существует острая необходимость в новых и инновационных стратегиях лечения для борьбы с туберкулезом. За последние несколько лет добились существенного прогресса в разработке лекарственных средств для лечения ТВ. Некоторое количество лекарственных средств-кандидатов находятся на разных стадиях клинического испытания, лекарственные средства, такие как диарилхинолон (TMC207 или бедаквилин), получили ускоренное одобрение от FDA для лечения MDR-TB; и деламанид был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам Европейского союза (EMA). Оба лекарственных средства были условно одобрены из-за неблагоприятных эффектов. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) были одобрены бедаквилин для MDR-TB и деламанид в качестве сострадательного варианта лечения инфекций XDR-TB и TDR-TB, и EMA были одобрены оба средства для MDR-TB. Они являются двумя новыми лекарственными видами терапии, одобренными за последние 40 лет. Нехватка целесообразных альтернатив на последней стадии клинического испытания служит показателем состояния разработки лекарственных средств в данной области, а для продвижения новых проектов крайне необходима инновация.

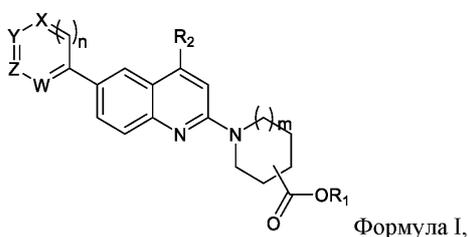
Данные факты представлены с целью иллюстрации технической задачи, рассматриваемой в настоящем изобретении.

#### Общее описание

Настоящее изобретение относится к применению соединений, представляющих собой 1-(хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту, замещенных 6-арилом или гетероарилом, которые, на удивление, можно применять для лечения и/или предупреждения туберкулеза. Ни один из документов из уровня техники не раскрывает применение указанных соединений для лечения туберкулеза. К тому же все документы из уровня техники, в которых раскрыты соединения с замещенным 6-арилом или гетероарилом ядром на основе 1-(хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, касаются разных путей применения, но не объясняют или не предполагают, что такие соединения можно применять в лечении туберкулеза.

В одном варианте осуществления соединения, раскрытые в настоящем изобретении, применяют в лечении заболеваний, вызываемых *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), таких как случай легочного, внелегочного или диссеминированного туберкулеза (ТВ).

Один аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, N-оксиду, стереоизомеру, диастереоизомеру, энантиомеру или атропоизомеру, полиморфу или сложному эфиру,



где

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X, Y, Z, W выбраны независимо друг от друга;

R<sub>1</sub> выбран из H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

R<sub>2</sub> выбран из H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

X выбран из N, O, S или CR<sub>3</sub>, и R<sub>3</sub> выбран из H, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила;

Y выбран из N или CR<sub>4</sub>, и R<sub>4</sub> выбран из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, галогена или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

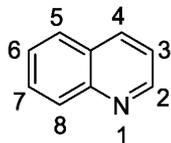
Z выбран из N или CR<sub>5</sub>, и R<sub>5</sub> выбран из H, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, OH, NO<sub>2</sub> или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

W выбран из N или CR<sub>6</sub>, и R<sub>6</sub> выбран из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, галогена или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси;

m и n независимо выбраны из 0 или 1; галоген представляет собой F или Cl;

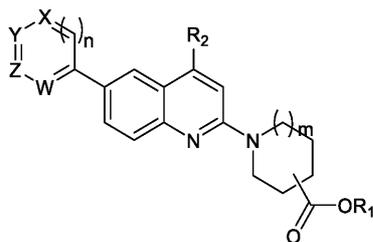
при условии, что группа, присоединенная к хинолиновому фрагменту при С<sub>6</sub>, представляет собой замещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или конденсированное гетероароарильное кольцо, выбранные из пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, фуран-2-ила, бензотиофенила, индолила или фенила, и в пиперидиновом кольце, которое присоединено к хинолиновому фрагменту при С<sub>2</sub>, его собственные С<sub>3</sub> или С<sub>4</sub> замещены карбоксилатной группой.

В контексте настоящего изобретения нумерация в хинолине осуществлена в соответствии с правилами ИЮПАК (формула V),



Формула V.

В одном варианте осуществления соединение представлено соединением формулы I, где



Формула I

R<sub>1</sub> выбран из H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или CH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> выбран из H или CH<sub>3</sub>;

X выбран из N, O, S или CR<sub>3</sub>, и R<sub>3</sub> выбран из H, Cl, F, CF<sub>3</sub> или OCH<sub>3</sub>;

Y выбран из N или CR<sub>4</sub>, и R<sub>4</sub> выбран из H, F, Cl, CH<sub>3</sub>, OH, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или OCH<sub>3</sub>;

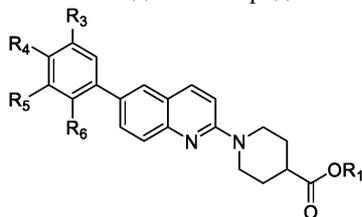
Z выбран из N или CR<sub>5</sub>, и R<sub>5</sub> представляет собой H, OH, F, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> или CH<sub>3</sub>;

W выбран из N или CR<sub>6</sub>, и R<sub>6</sub> представляет собой H, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> или OCF<sub>3</sub>;

m и n независимо выбраны из 0 или 1;

при условии, что группа, присоединенная к хинолиновому фрагменту при С<sub>6</sub>, представляет собой замещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или конденсированное гетероароарильное кольцо, выбранные из пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, фуран-2-ила, бензотиофенила, индолила или фенила.

В одном варианте осуществления соединения представлено соединением формулы II, где



Формула II,

R<sub>1</sub> выбран из H или CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> выбран из H, Cl, F, CF<sub>3</sub> или OCH<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> выбран из H, OH, Cl, F, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или OCH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub> выбран из H, OH, F, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> или NO<sub>2</sub>;

R<sub>6</sub> выбран из H, Cl, F, CF<sub>3</sub> или OCF<sub>3</sub> или OCH<sub>3</sub>;

при условии, что группа, присоединенная к хинолиновому фрагменту при С<sub>6</sub>, представляет собой замещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или конденсированное гетероароарильное кольцо, выбранные из индолила или фенила.

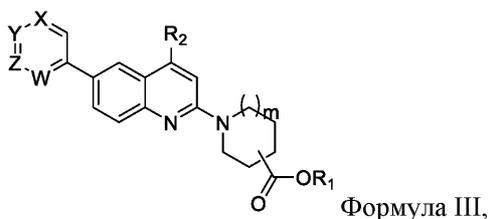
В одном варианте осуществления для соединения формулы II R<sub>3</sub> представляет собой H, Cl, F или CF<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления для соединения формулы II R<sub>4</sub> представляет собой H, Cl, F, OCF<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или OCH<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления для соединения формулы II R<sub>5</sub> представляет собой H, Cl, F, OH, OCF<sub>3</sub> или CF<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления для соединения формулы II R<sub>6</sub> представляет собой H, Cl, CF<sub>3</sub> или OCH<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления соединения представлено соединением формулы III, где



R<sub>1</sub> выбран из H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или CH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> выбран из H и CH<sub>3</sub>;

X выбран из N или CR<sub>3</sub>, и R<sub>3</sub> представляет собой H;

Y выбран из N или CR<sub>4</sub>, и R<sub>4</sub> выбран из H, CH<sub>3</sub>, F, CF<sub>3</sub> или OCH<sub>3</sub>;

Z выбран из N или CR<sub>5</sub>, и R<sub>5</sub> выбран из H или CH<sub>3</sub>;

W выбран из N или CR<sub>6</sub>, и R<sub>6</sub> выбран из H или F;

m выбран из 0 или 1;

при условии, что группа, присоединенная к хинолиновому фрагменту при C<sub>6</sub>, представляет собой замещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или конденсированное гетероароарильное кольцо, выбранные из пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила или пиримидин-5-ила.

В одном варианте осуществления для соединения формулы III, где X и Z одновременно представляют собой N, R<sub>5</sub> представляет собой OCH<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления для соединения формулы III Y, Z или W представляет собой N.

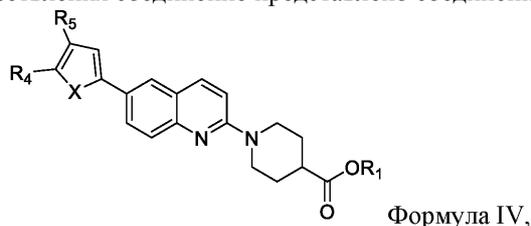
В одном варианте осуществления для соединения формулы III Y представляет собой N.

В одном варианте осуществления для соединения формулы III, когда Z представляет собой N, тогда R<sub>4</sub> представляет собой OCH<sub>3</sub>,

В одном варианте осуществления для соединения формулы III, когда Z представляет собой N, тогда R<sub>4</sub> представляет собой CH<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления для соединения формулы III W представляет собой N.

В одном варианте осуществления соединение представлено соединением формулы IV, где



X представляет собой O или S;

R<sub>1</sub> выбран из H или CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

при условии, что группа, присоединенная к хинолиновому фрагменту при C<sub>6</sub>, представляет собой замещенный или незамещенный арил, гетероарил или конденсированное гетероароарильное кольцо, выбранные из фуран-2-ила или бензотиофенила.

В одном варианте осуществления для соединений формулы II, III и IV R<sub>1</sub> представляет собой H или CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления для соединений формулы I, II, III и IV соль представляет собой гидрохлорид.

В одном варианте осуществления соединение выбрано из

этил-1-(6-(4-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

1-(6-(4-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этил-1-(6-(4-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(2-метоксипиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

1-(6-(2-метоксипиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(6-(4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этил-1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

1-(6-(4-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(6-(3-фтор-4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этил-1-(6-(3-фтор-4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

1-(6-(6-метоксипиримидин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этил-1-(6-(6-метоксипиримидин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

гидрохлорида                      этил-1-(6-(пиридин-4-ил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(фуран-2-ил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

1-(6-(фуран-2-ил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

гидрохлорида                      1-(6-(пиридин-4-ил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этил-1-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(4-метоксифенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

1-(6-(4-метоксифенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(6-(3-метоксифенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

гидрохлорида                      этил-1-(6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(3-(трифторметокси)фенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(3-гидроксифенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

1-(6-(3-гидроксифенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(6-(3-(трифторметокси)фенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этил-1-(6-(3-метоксифенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(4-(трифторметил)фенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(3-нитрофенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(4-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(пиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(6-фторпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

1-(6-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этил-1-(6-(2-фторпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

гидрохлорида 1-(6-(6-фторпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(6-(3-нитрофенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этил-1-(6-(2-метилпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(3,5-диметоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(1H-индол-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(пиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

гидрохлорида 1-(6-(1H-индол-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(6-(3,5-диметоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(6-(4-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(6-(пиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(6-(пиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этил-1-(6-(6-метилпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

гидрохлорида 1-(6-(2-фторпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

гидрохлорида 1-(6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(6-(2-метилпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этил-1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-3-карбоксилата;

этил-1-(6-(пиридин-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

1-(4-метил-6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этил-1-(4-метил-6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(3-фтор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(3-хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(3,4-диметоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

1-(6-(пиридин-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

гидрохлорида 1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты;

этил-1-(6-(4-хлор-3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(3-хлорфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(4-хлорфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(3-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилата;

этил-1-(6-(бензо[*b*]тиофен-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(2-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(4-фтор-2-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(4-хлор-3-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(3-хлор-4-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(2-метоксипиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(5-фторпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(3-фторпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

метил-1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата или

гидрохлорида 1-(6-(6-метилпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

В одном варианте осуществления соединение выбрано из

1-(6-(4-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этил-1-(6-(2-метоксипиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

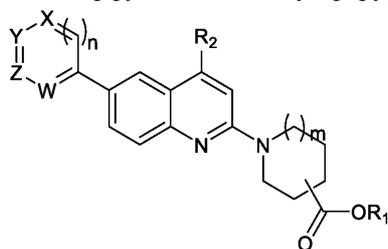
этил-1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

1-(6-(3-фтор-4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

- 1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;
- этил-1-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;
- этил-1-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;
- 1-(6-(4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;
- гидрохлорида                      этил-1-(6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;
- этил-1-(6-(3-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;
- этил-1-(6-(3-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;
- 1-(6-(3-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;
- этил-1-(6-(6-метилпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;
- этил-1-(6-(пиридин-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;
- этил-1-(6-(3-фтор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;
- этил-1-(6-(4-хлор-3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;
- этил-1-(6-(2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата или
- этил-1-(6-(4-фтор-2-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединения по настоящему изобретению и фармацевтическое приемлемое вспомогательное вещество. Предпочтительно терапевтически эффективное количество соединений, описанных в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы XII или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, N-оксиду, стереоизомеру, диастереоизомеру, энантиомеру или атропоизомеру, полиморфу или сложному эфиру,



Формула XII,

где

R<sub>1</sub> выбран из H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

R<sub>2</sub> выбран из H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

X выбран из N, O, S или CR<sub>3</sub>, и R<sub>3</sub> выбран из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила;

Y выбран из N или CR<sub>4</sub>, и R<sub>4</sub> выбран из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, галогена или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

Z выбран из N или CR<sub>5</sub>, и R<sub>5</sub> выбран из H, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, OH, NO<sub>2</sub> или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

W выбран из N или CR<sub>6</sub>, и R<sub>6</sub> выбран из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, галогена или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси;

m и n независимо выбраны из 0 или 1;

при этом галоген представляет собой F или Cl;

при условии, что когда  $n$  равняется 0, тогда  $X$  представляет собой  $O$  или  $S$  с образованием соответственно фурила или тиофена;

$Y$  и  $Z$  вместе с тиофеном, к которому они присоединены, могут образовывать бензотиофен; или

$Y$  и  $Z$  вместе с бензольным кольцом, к которому они присоединены, могут образовывать индольное кольцо.

В одном варианте осуществления для лучших результатов соединение представлено соединением формулы XII, где

$R_1$  выбран из  $H$ ,  $CH_2CH_3$  или  $CH_3$ ;

$R_2$  выбран из  $H$  или  $CH_3$ ;

$X$  выбран из  $N$ ,  $O$ ,  $S$  или  $CR_3$ , и  $R_3$  выбран из  $H$  или  $OCH_3$ ;

$Y$  выбран из  $N$  или  $CR_4$ , и  $R_4$  выбран из  $H$ ,  $OH$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH(CH_3)_2$  или  $OCH_3$ ;

$Z$  выбран из  $N$  или  $CR_5$ , и  $R_5$  представляет собой  $H$ ,  $F$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $NO_2$  или  $CH_3$ ;

$W$  выбран из  $N$  или  $CR_6$  и  $R_6$  представляет собой  $H$ ,  $Cl$  или  $CF_3$ ;

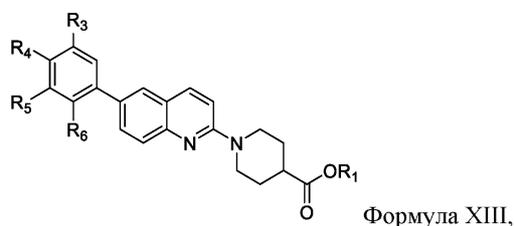
$m$  и  $n$  независимо выбраны из 0 или 1;

при условии, что когда  $n$  равняется 0, тогда  $X$  представляет собой  $O$  или  $S$  с образованием соответственно фурила или тиофена; и

$Y$  и  $Z$  вместе с тиофеном, к которому они присоединены, могут образовывать бензотиофен; или

$Y$  и  $Z$  вместе с бензольным кольцом, к которому они присоединены, могут образовывать индольное кольцо.

В одном варианте осуществления для лучших результатов соединение представлено соединением формулы XIII,



$R_1$  выбран из  $H$  или  $CH_2CH_3$ ;

$R_3$  выбран из  $H$  или  $OCH_3$ ;

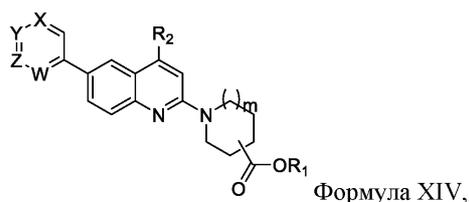
$R_4$  выбран из  $H$ ,  $OH$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCH(CH_3)_2$  или  $OCH_3$ ;

$R_5$  выбран из  $H$ ,  $OH$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$  или  $NO_2$ ;

$R_6$  выбран из  $H$ ,  $Cl$ ,  $CF_3$  или  $OCF_3$ ;

$R_4$  и  $R_5$  вместе с углеродом, к которому они присоединены, могут образовывать индольное кольцо.

В одном варианте осуществления для лучших результатов соединение представлено соединением формулы XIV,



$R_1$  выбран из  $H$ ,  $CH_2CH_3$  или  $CH_3$ ;

$R_2$  выбран из  $H$  или  $CH_3$ ;

$X$  выбран из  $N$  или  $CR_3$ , и  $R_3$  выбран из  $H$  или  $OCH_3$ ;

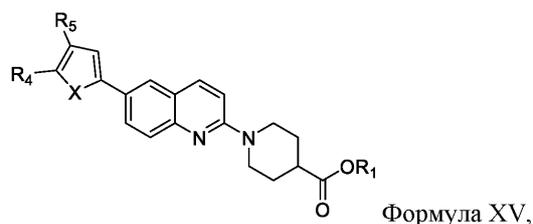
$Y$  выбран из  $N$  или  $CR_4$ , и  $R_4$  выбран из  $H$ ,  $CH_3$ ,  $F$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCH(CH_3)_2$  или  $OCH_3$ ;

$Z$  выбран из  $N$  или  $CR_5$ , и  $R_5$  выбран из  $H$  или  $CH_3$ ;

$W$  выбран из  $N$  или  $CR_6$ , и  $R_6$  выбран из  $H$  или  $F$ ;

$m$  выбран из 0 или 1.

В одном варианте осуществления для лучших результатов, соединение представлено соединением формулы XV,

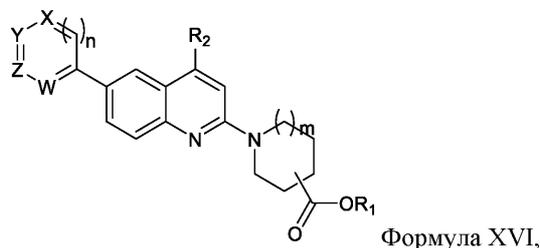


$X$  представляет собой  $O$  или  $S$ ;

$R_1$  выбран из  $H$  или  $CH_2CH_3$ ;

$R_4$  и  $R_5$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать бензольное кольцо.

В одном варианте осуществления для лучших результатов соединение общей формулы XVI или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, N-оксид, стереоизомер, диастереоизомер, энантиомер или атропоизомер, полиморф или сложный эфир,



где

$R_1, R_2, X, Y, Z, W$  выбраны независимо друг от друга;

$R_1$  выбран из H или  $C_1$ - $C_6$ алкила;

$R_2$  выбран из H или  $C_1$ - $C_6$ алкила;

$X$  выбран из N, O, S или  $CR_3$ , и  $R_3$  выбран из H,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила;

$Y$  выбран из N или  $CR_4$ , и  $R_4$  выбран из H,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкокси, OH,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила, галогена или  $C_1$ - $C_6$ алкила;

$Z$  выбран из N или  $CR_5$ , и  $R_5$  выбран из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкокси, OH,  $NO_2$  или  $C_1$ - $C_6$ алкила;

$W$  выбран из N или  $CR_6$ , и  $R_6$  выбран из H,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила, галогена или  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкокси;

$m$  и  $n$  независимо выбраны из 0 или 1;

при этом галоген представляет собой F или Cl;

при условии, что группа, присоединенная к хинолиновому фрагменту при  $C_6$ , представляет собой замещенное или незамещенное ароматическое, гетероароматическое или конденсированное гетероароматическое кольцо, выбранное из пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, фуран-2-ила, бензотиофенила, индолила или фенила.

В одном варианте осуществления для лучших результатов соединение представлено соединением формулы XVI,

$R_1$  выбран из H,  $CH_2CH_3$  или  $CH_3$ ;

$R_2$  выбран из H или  $CH_3$ ;

$X$  выбран из N, O, S или  $CR_3$ , и  $R_3$  выбран из H или  $OCH_3$ ;

$Y$  выбран из N или  $CR_4$ , и  $R_4$  выбран из H, OH,  $OCF_3$ ,  $OCH(CH_3)_2$  или  $OCH_3$ ;

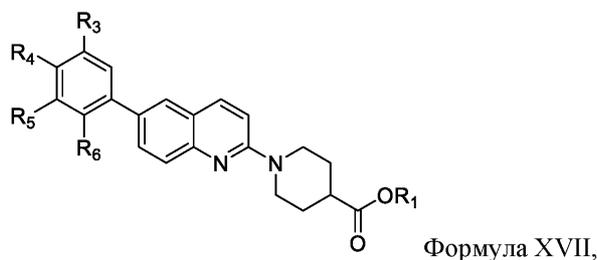
$Z$  выбран из N или  $CR_5$ , и  $R_5$  представляет собой H, F,  $OCF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $NO_2$  или  $CH_3$ ;

$W$  выбран из N или  $CR_6$ , и  $R_6$  представляет собой H, Cl или  $CF_3$ ;

$m$  и  $n$  независимо выбраны из 0 или 1;

при условии, что группа, присоединенная к хинолиновому фрагменту при  $C_6$ , представляет собой замещенное или незамещенное ароматическое, гетероароматическое или конденсированное гетероароматическое кольцо, выбранное из пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, фуран-2-ила, бензотиофенила, индолила или фенила.

В одном варианте осуществления для лучших результатов соединение представлено соединением формулы XVII,



$R_1$  выбран из H или  $CH_2CH_3$ ;

$R_3$  выбран из H или  $OCH_3$ ;

$R_4$  выбран из H, OH, Cl, F,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCH(CH_3)_2$  или  $OCH_3$ ;

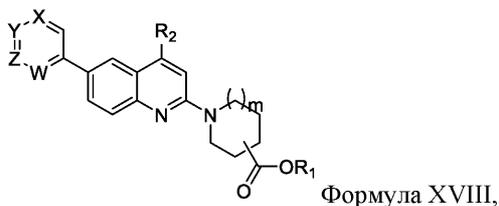
$R_5$  выбран из H, OH, Cl, F,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$  или  $NO_2$ ;

$R_6$  выбран из H, Cl,  $CF_3$  или  $OCF_3$ ;

при условии, что группа, присоединенная к хинолиновому фрагменту при  $C_6$ , представляет собой замещенное или незамещенное ароматическое, гетероароматическое или конденсированное гетероаро-

матическое кольцо, выбранное из индолила или фенила.

В одном варианте осуществления для лучших результатов соединение представлено соединением формулы XVIII,



$R_1$  выбран из H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  или  $\text{CH}_3$ ;

$R_2$  выбран из H или  $\text{CH}_3$ ;

X выбран из N или  $\text{CR}_3$ , и  $R_3$  выбран из H или  $\text{OCH}_3$ ;

Y выбран из N или  $\text{CR}_4$ , и  $R_4$  выбран из H,  $\text{CH}_3$ , F,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$  или  $\text{OCH}_3$ ;

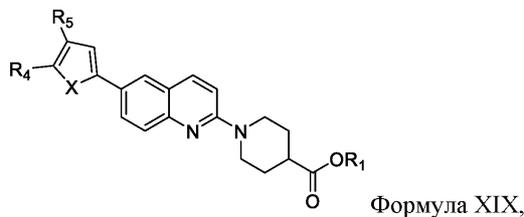
Z выбран из N или  $\text{CR}_5$ , и  $R_5$  выбран из H или  $\text{CH}_3$ ;

W выбран из N или  $\text{CR}_6$ , и  $R_6$  выбран из H или F;

m выбран из 0 или 1;

при условии, что группа, присоединенная к хинолиновому фрагменту при  $C_6$ , представляет собой замещенное или незамещенное ароматическое, гетероароматическое или конденсированное гетероароматическое кольцо, выбранное из пиридин-3-ила, пиридин-4-ила или пиримидин-5-ила.

В одном варианте осуществления для лучших результатов соединение представлено соединением формулы XIX,



X представляет собой O или S;  $R_1$  выбран из H или  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;

при условии, что группа, присоединенная к хинолиновому фрагменту при  $C_6$ , представляет собой замещенное или незамещенное ароматическое, гетероароматическое или конденсированное гетероароматическое кольцо, выбранное из фуран-2-ила или бензотиофенила.

В одном варианте осуществления для соединения формулы XVII Y представляет собой N.

В одном варианте осуществления для соединения формулы XVII  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  представляют собой H; и  $R_1$  представляет собой H или  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

В одном варианте осуществления для соединения формулы XVII X представляет собой N, и Z представляет собой CH.

В одном варианте осуществления для соединения формулы XVII  $R_4$  представляет собой  $\text{CH}_3$  или  $\text{OCH}_3$ .

В одном варианте осуществления для соединения формулы XVIII  $R_4$  представляет собой  $\text{OCH}_3$  или  $\text{OCF}_3$ .

В одном варианте осуществления для соединения формулы XVIII  $R_5$  представляет собой OH, F или  $\text{OCF}_3$ , предпочтительно  $R_5$  представляет собой  $\text{OCF}_3$ .

В одном варианте осуществления для соединения формулы XVIII  $R_6$  представляет собой Cl или  $\text{CF}_3$ , предпочтительно  $R_6$  представляет собой  $\text{CF}_3$ .

В одном варианте осуществления для соединений формулы XVI, или формулы XVII, или формулы XVIII, или формулы XIX соль представляет собой гидрохлорид.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой

этил-1-(6-(4-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-(4-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

этил-1-(6-(4-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(2-метоксипиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-(2-метоксипиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

этил-1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-(4-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3-фтор-4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

этил-1-(6-(3-фтор-4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-(6-метоксипиримидин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

этил-1-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

гидрохлорид этил-1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(фуран-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-(фуран-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

гидрохлорид 1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этил-1-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-(4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

гидрохлорид этил-1-(6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(3-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(3-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-(3-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

этил-1-(6-(3-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(3-нитрофенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(4-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(пиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(6-фторпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

этил-1-(6-(2-фторпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

гидрохлорид 1-(6-(6-фторпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(6-(3-нитрофенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

этил-1-(6-(2-метилпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(3,5-диметоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(1H-индол-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(пиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

гидрохлорид 1-(6-(1H-индол-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(6-(3,5-диметоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(4-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(пиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(пиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

этил-1-(6-(6-метилпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

гидрохлорид 1-(6-(2-фторпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

гидрохлорид 1-(6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(6-(2-метилпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

этил-1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-3-карбоксилат;

этил-1-(6-(пиридин-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(4-метил-6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

этил-1-(4-метил-6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(3-фтор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(3-хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(3,4-диметоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-(пиридин-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

гидрохлорид 1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты;

этил-1-(6-(4-хлор-3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(3-хлорфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(4-хлорфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(3-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат;

этил-1-(6-(бензо[b]тиофен-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(2-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(4-фтор-2-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(4-хлор-3-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(3-хлор-4-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(2-метоксипиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(5-фторпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(3-фторпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

метил-1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

гидрохлорид 1-(6-(6-метилпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединений по настоящему изобретению в медицине или ветеринарии. Предпочтительно соединения применяют в лечении или предупреждении туберкулеза.

В одном варианте осуществления раскрываемое в данном документе соединение применяют в комбинации по меньшей мере с одним средством против ВИЧ. Предпочтительно средство против ВИЧ выбрано из следующего: ингибитора протеазы ВИЧ (PI), нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (NRTI), отличного от нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (NNRTI), ингибитора интегразы ВИЧ.

В одном варианте осуществления соединения объединяют, по меньшей мере, с другим лекарственным средством для лечения ТБ. Предпочтительно лекарственное средство для лечения ТБ выбрано из следующего: изониазида, рифамицина и его производных, пиазинамида, этамбутола, циклосерина, этионамида, стрептомицина, амикацина, канамицина, рифампина (рифампицина), аминогликозидов, капреомицина, п-аминосалициловой кислоты, фторхинолонов, таких как левофлоксацин, моксафлоксацин или гатифлоксацин или их смесей и всех других лекарственных препаратов первой и второй линий.

В одном варианте осуществления комбинированное средство против ВИЧ или лекарственное средство для лечения ТБ вводят одновременно, отдельно или последовательно.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей раскрываемое в данном документе соединение и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В одном варианте осуществления указанная фармацевтическая композиция может содержать (i) терапевтически эффективное количество описанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и (ii) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В одном варианте осуществления было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению, на удивление, подавляют рост *Mycobacterium tuberculosis*. В частности, соединения обладают способностью подавлять рост *in vitro* при концентрации не более 15,6 мкМ, в частности не более 7,8 мкМ. Также было обнаружено, что соединения не цитотоксичны в отношении клеточной линии HepG2, метаболически устойчивы в микросомах человека, устойчивы в плазме крови и относительно способны проникать под параллельную искусственную мембрану желудочно-кишечного тракта.

В настоящем изобретении "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" относится к линейной или разветвленной насыщенной уг-

леводородной группе, содержащей от одного до шести атомов углерода. Примеры "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила" включают метил, этил, изопропил, н-пропил, трет-бутил, втор-бутил, н-бутил, изобутил, н-пентил, изопентил, н-гексил. Предпочтительно углеводород является линейным.

В настоящем изобретении "галоген", применяемый в данном документе, относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) или йоду (I), если не указано иное.

В настоящем изобретении "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил", применяемый в данном документе, относится к C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группе, определенной выше, замещенной одним или более атомами галогена.

В настоящем изобретении "арил", применяемый в данном документе, относится к моноциклическому или бициклическому C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-углеводородному кольцу, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Примеры "арильной" группы включают фенил, нафталин, тетрагидронафталин и индан.

В настоящем изобретении "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси", применяемый в данном документе, относится к группе -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил), где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил является таким, который определен выше. Примеры таких групп включают метокси, этокси, изопропокси, бutoкси, пентокси и гексилокси.

В настоящем изобретении "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси", применяемый в данном документе, относится к группе -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил), определенной выше, замещенной одним или более атомами галогена.

В настоящем изобретении "гетероарил", применяемый в данном документе, относится к 5-6-членному моноциклическому ароматическому или конденсированному 8-10-членному бициклическому ароматическому кольцу, которое может быть частично насыщенным, при этом моноциклическое или бициклическое кольцо содержит 1-4 гетероатома, выбранные из кислорода, азота и серы. Примеры моноциклического ароматического кольца включают фурил, фуразанил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, триадиазолил, пирролил, пиранил, пиазолил, пиримидил, пиридазинил, пиазинил, пиридил, тиенил, тиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, тетразинил и т. п. Примеры таких бициклических ароматических колец включают азаиндолил, бензотиенил, бензоимидазолил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, бензофуранил, циннолинил, фуропиридил, имидазопиридил, индолил, изоиндолил, изобензофуранил, индолизинил, индазолил, изохинолинил, нафтиридинил, хинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролопиридил.

В настоящем изобретении "бициклическое кольцо" и "конденсированный" в контексте бициклического кольца относятся к двум кольцам, которые соединены вместе посредством связи между двумя атомами (например, нафталин), посредством последовательности атомов с образованием мостика (например, хинуклидин, адамантил) или вместе при одном атоме с образованием спиро-соединения (например, 1,4-диокса-8-аза-спиро[4.5]декан).

В настоящем изобретении "замещенный арил" или "замещенный гетероарил", применяемые в данном документе со ссылкой на группу R, означает, что конкретная группа R (например, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>) может быть замещена одной или более группами, выбранными из R<sub>x</sub>, галогена, OH, OR<sub>x</sub>, SH, SR<sub>x</sub>, OCOR<sub>x</sub>, SCOR<sub>x</sub>, COOH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NHR<sub>x</sub>, NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, COR<sub>x</sub>, CSR<sub>x</sub>, COOR<sub>x</sub>, OP<sub>h</sub>R<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHR<sub>x</sub>, CON<sub>x</sub>N<sub>y</sub>, CONHON, CONHNH<sub>2</sub>, CONHOR<sub>x</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, NHCONH<sub>2</sub>, NR<sub>x</sub>COR<sub>y</sub>, NHCOR<sub>x</sub>, CONHP<sub>h</sub>R<sub>x</sub>, CONR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, COHR<sub>x</sub>, NHCOR<sub>x</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>, где R<sub>x</sub> и R<sub>y</sub> независимо выбраны из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, арила, гетероарила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, алкил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-арила и гетероциклила, или R<sub>x</sub> и R<sub>y</sub> вместе с гетероатомом, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклил.

В настоящем изобретении "незамещенный гетероарил", применяемый в данном документе, относится к пиридин-2-илу, пиридин-3-илу, пиридин-4-илу, пиримидин-5-илу, фуран-2-илу или индолилу.

В настоящем изобретении "фармацевтический приемлемый", как, например, фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество и т. д., означает фармакологически приемлемый и практически нетоксичный для субъекта, которому конкретное соединение вводят.

В настоящем изобретении "фармацевтически приемлемые соли" соединений по настоящему изобретению включают соли с органическими основаниями, соли с неорганическими основаниями, соли с органическими кислотами и соли с основными или кислотными аминокислотами, а также соли четвертичного аммония. В частности, в некоторых случаях можно применять соли с кислотами. Примеры таких солей включают хлористоводородную соль и трифторацетатную соль.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению кристаллизуют или перекристаллизуют из растворителей, таких как органические растворители. В таких случаях может образовываться сольват (например, гидрат). В случае сольватированной формы дополнительным растворителем являются спирты, такие как изопропанол (Isop) или этанол (EtOH).

В настоящем изобретении пролекарственная форма фармакологически активных соединений, раскрытых в данном документе, разлагается *in vivo* с обеспечением соединений в соответствии с настоящим изобретением. Пролекарства обычно (но не всегда) характеризуются более низкой эффективностью в отношении целевого рецептора, чем соединения, до которых они разлагаются. Пролекарства, в частности, являются применимыми, когда необходимое соединение характеризуется химическими или физическими свойствами, которые делают его введение трудным или неэффективным. Например, необходимое соединение может быть лишь плохо растворимыми, при этом оно плохо транспортируется через эпите-

лий слизистой оболочки, или оно может характеризоваться нежелательно коротким периодом полужизни в плазме крови. Дополнительное обсуждение пролекарства можно найти в Redasani, V.K. et al., 'Prodrag Design', Elsevier, UK, 2015.

В настоящем изобретении пролекарственные формы фармакологически активных соединений представляют собой соединения в соответствии с формулой I, II, III и IV, их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты или основания, стереохимически изомерную форму, таутомерные формы и их N-оксидные формы, которые содержат кислотную группу, которая этерифицирована или аминирована; или аминогруппу, которая образует карбамат или амид. Включенные в этерифицированные кислотные группы представляют собой "фармацевтически приемлемые сложные эфиры".

В настоящем изобретении амидированные группы включают группы формулы  $-\text{CONR}_d\text{R}_e$ , где  $\text{R}_d$  представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил, и  $\text{R}_e$  представляет собой OH, H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил.

В настоящем изобретении карбамат включает группы формулы  $-\text{NR}_f\text{COOR}_g$ , где  $\text{R}_f$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил, и  $\text{R}_g$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил, замещенный  $-\text{OCO}(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил).

В настоящем изобретении амин включает группы формулы  $-\text{NR}_f\text{R}_h$ , где  $\text{R}_f$  описан ранее, и  $\text{R}_h$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил.

В настоящем изобретении "фармацевтически приемлемые сложные эфиры" соединений представляют собой соединения, в которых одна или более карбоксильных групп (например  $-\text{COOH}$ ) модифицированы путем осуществления реакции со спиртовым заместителем A-OH так, чтобы получить группы  $-\text{COOA}$ , где A представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил.

В настоящем изобретении N-оксидные формы соединений в соответствии с формулой I, II, III и IV подразумевают включение таких соединений, где один или несколько атомов азота окислены до так называемого N-оксида, в частности такого N-оксида, где окислен азот аминного радикала.

Специалист в данной области поймет, что соединения по настоящему изобретению включают такие, которые являются химически стабильными. То есть соединения по настоящему изобретению включают такие, которые достаточно устойчивы чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с приемимой степенью чистоты.

Общие способы получения солей и сложных эфиров широко известны специалисту в данной области. Фармацевтическая приемлемость солей и сложных эфиров будет зависеть от ряда разных факторов, включая подробные сведения об обработке для составления и конкретные критерии *in vivo*, и специалист в данной области сможет проанализировать такие подробные сведения, принимая во внимание настоящее изобретение.

Если хиральный центр или другая форма изомерного центра, такая как геометрические изомеры, присутствуют в соединении по настоящему изобретению, то предусматривается, что все формы изомеров, включая энантиомеры и диастереомеры, охвачены данным документом. Соединения по настоящему изобретению, содержащие хиральный центр, применяют в виде смеси изомеров во всех соотношениях (например, рацемическая смесь), в виде энантиомерно обогащенной смеси или в чистой форме. Отдельные изомеры или энантиомеры, получают с помощью способов, известных из уровня техники, таких как оптическое разделение продуктов или промежуточных соединений (например, хиральная хроматография (например, хиральная HPLC) или сверхкритическая жидкостная хроматография (SFC)). В случаях, где соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде альтернативных таутомерных форм (например, кето/эннол, имин/энамин), настоящее изобретение относится к самостоятельным таутомерам отдельно и к смеси таутомеров во всех пропорциях.

Другие аспекты настоящего изобретения представляют собой обеспечение соединений в соответствии с настоящим изобретением или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, для применения в лечении и/или предупреждении туберкулеза.

В одном варианте осуществления соединения общей формулы I, II, III и IV применяют в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения ТВ, такими как изониазид, рифампин, пипразинамид, этамбутол, фторхинолоны, аминогликозиды и все другие лекарственные препараты первой и второй линий.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описано применение одного из раскрытых соединений в комбинации по меньшей мере с одним лекарственным средством для лечения ТВ или фармацевтической композиции, содержащей это соединение в комбинации по меньшей мере с одним лекарственным средством для лечения ТВ, для применения в лечении или предупреждении туберкулеза.

В одном варианте осуществления лекарственное средство для лечения ТВ выбрано из следующего: изониазида, рифамицина и его производных, пипразинамида, этамбутола, циклосерина, этионамида, стрептомицина, амикацина, канамицина, рифампина (рифампицина), капреомицина, п-аминосалициловой кислоты, аминогликозидов, фторхинолонов, таких как левофлоксацин, моксифлоксацин или гатифлоксацин, и всех других лекарственных препаратов первой и второй линий.

В одном варианте осуществления соединения общей формулы I, II, III и IV, либо в комбинации с другим фармакологически активным соединением, либо нет, вводят пероральным, назальным, ректальным, бронхиальным (вдыхание), местным (глазные капли, буккальный и подъязычный), вагинальным,

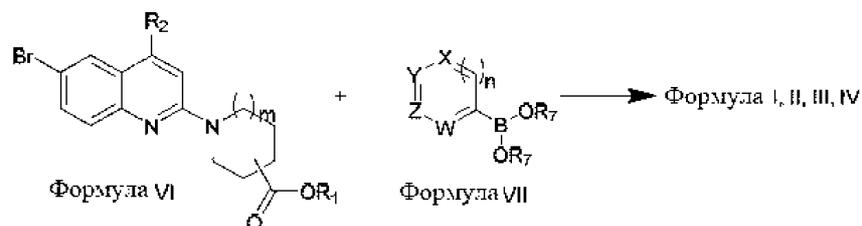
парентеральным путями (подкожный, внутримышечный, внутривенный и внутрикожный) или посредством имплантированного резервуара, и получают любыми способами, известными в уровне техники или области фармации.

В одном варианте осуществления композицию получают путем объединения определенного выше активного ингредиента с носителем. В целом, составы получают путем однородного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или обоими, а затем при необходимости путем формовки продукта.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описано применение соединения общей формулы I, II, III и IV, определенного выше, в получении антимикобактериального средства, в частности в качестве средства для лечения или предупреждения туберкулеза.

В одном варианте осуществления соединения формулы I, II, III и IV или их фармацевтически приемлемое производное получают из соединения общей формулы VI. В частности, соединения в соответствии с формулой I, II, III и IV могут быть получены путем осуществления реакции соединения формулы VI с соединением формулы VII в соответствии со схемой 1 путем применения реакции сочетания по Сузуки в присутствии палладиевого катализатора, подходящего основания и подходящего растворителя.

Схема 1.



В одном варианте осуществления соединение формулы VII представляет собой бороновую кислоту, где R<sub>7</sub> представляет собой H; или соединение формулы VII представляет собой сложный бороновый эфир, где R<sub>7</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или атомы углерода при двух R<sub>7</sub>, взятые вместе, образуют насыщенное кольцо, как, например, -O(C(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, где p равняется 2 или 3, и R<sub>8</sub> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, тем самым образуя, например, сложный пинаколовый эфир бороновой кислоты.

В одном варианте осуществления палладиевый катализатор представляет собой катализатор на основе переходного металла - палладия, выбранный из следующего: диацетата палладия, дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0), дихлорбис(три-о-толилфосфин)палладия(II), [1,2-бис(дифенилфосфино)этан]дихлорпалладия(II), хлорида 1,4-бис(дифенилфосфино)бутан-палладия(II), хлорида (1,3-бис(дифенилфосфино)пропан)палладия(II) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), более предпочтительно палладиевый катализатор представляет собой тетракис(трифенилфосфин)палладий(0).

В одном варианте осуществления палладиевый катализатор, описанный в данном документе, может быть получен *in situ* из солей металлов и лигандов. Это включает осуществление реакции в инертной атмосфере видов Pd(II)-соединений и фосфинового лиганда, такого как ацетат палладия и трифенилфосфин. Дополнительные лиганды, который можно применять в способах, описанных в данном документе, включают лиганды, выбранные из следующего: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (dppf), 1,2-бис(дифенилфосфино)этана (dppr), 1,4-бис(дифенилфосфино)бутана (dppb) или 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (dppp). Такие катализаторы *in situ* могут быть получены путем осуществления исходной реакции соли металла и лиганда, с последующим добавлением в реакционную смесь или путем отдельного добавления соли металла и лиганда непосредственно в реакционную смесь.

В одном варианте осуществления подходящее основание представляет собой неорганическое основание. Подходящее неорганическое основание включает без ограничения карбонат цезия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид калия, бикарбонат натрия, фосфат натрия или ацетат натрия. В предпочтительном варианте осуществления основание выбрано из группы, состоящей из карбоната калия, карбоната натрия и карбоната цезия. Более предпочтительно основание представляет собой карбонат цезия.

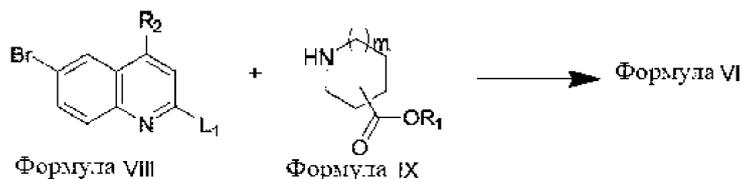
В одном варианте осуществления подходящие растворители включают без ограничения диметилформамид (DMF), диметилацетамид (DMA), 1,2-диметоксиэтан (DME), диметилсульфоксид (DMSO), N-метилпирролидон (NMP), диоксан, бензол, толуол, метанол (MeOH), EtOH, 1-бутанол (1-BuOH), Isop, дихлорметан (DCM) или воду и их смеси. В предпочтительном варианте осуществления растворитель представляет собой диоксан, отдельно или в смеси с водой. Более предпочтительно растворитель представляет собой смесь диоксана и воды.

В одном варианте осуществления температура составляет предпочтительно от 50°C до 100°C, например температура составляет 80°C.

В одном варианте осуществления нагрузка катализатора составляет от 2 до 15 моль %, более предпочтительно она составляет 5 моль %.

В одном варианте осуществления соединение формулы VI получают путем осуществления реакции

соединения формулы VIII с соединением формулы IX в соответствии со схемой 2:



где  $L_1$  представляет собой уходящую группу, путем осуществления реакции с соединением общей формулы IX, предпочтительно  $L_1$  представляет собой уходящую группу, предпочтительно  $L_1$  представляет собой галоген, выбранный из Br, Cl или F, более предпочтительно  $L_1$  представляет собой Cl или Br; и

$R_1$ ,  $R_2$  и  $m$  являются такими, как определено для соединения общей формулы I.

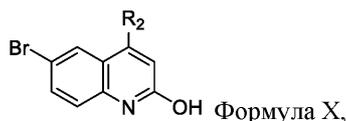
В одном варианте осуществления соединение формулы VIII и соединение формулы IX вводят в реакцию вместе при повышенной температуре в отсутствие растворителя (в чистом виде). Реакцию можно проводить в протонном растворителе, таком как этанол, или в присутствии апротонного растворителя, такого как толуол.

В одном варианте осуществления соединения формулы I получают предпочтительно путем осуществления реакции соединения формулы VIII и соединения формулы IX в присутствии растворителя, такого как 1-BuOH, и щелочного средства, такого как N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), с получением соединения формулы VI.

В одном варианте осуществления температура составляет предпочтительно от 80°C до 160°C, например температура составляет 130°C.

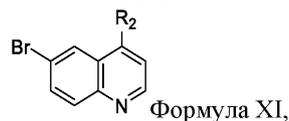
Соединения общей формулы VIII известны и коммерчески доступны, или их получают способами, известными специалистам в данной области.

В одном варианте осуществления, например, соединение общей формулы VIII, в котором  $L_1$  представляет собой Cl, получают из соединения общей формулы X,



путем осуществления реакции с трихлорфосфатом, пентахлоридом фосфора, оксалилхлоридом или тионилхлоридом при нагревании в полярном апротонном растворителе, таком как диметилформамид (DMF) или ацетонитрил (MeCN).

В одном варианте осуществления соединения общей формулы X известны и коммерчески доступны, или их получают способами, известными специалистам в данной области. Например, соединение общей формулы X получают из соединения общей формулы XI,



путем осуществления реакции с пероксидом диводорода в кислотных условиях или 3-хлорпербензойной кислотой в галогенированных растворителях при температуре окружающей среды с получением соответствующего N-оксида; с последующей реакцией с уксусным ангидридом в условиях нагревания с получением соединения формулы X.

#### Подробное описание

Настоящее изобретение относится к применению соединений, представляющих собой 1-(хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту, замещенных 6-арилом или гетероарилом, для лечения и/или предупреждения туберкулеза.

В одном варианте осуществления получают соединения общей формулы I.

Пример 1.

Соединения, в общем, могут быть получены с помощью последовательности стадий. Способы, применяемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, проиллюстрированы общей схемой. Исходные материалы и реагенты, применяемые для получения соединений по настоящему изобретению, доступны от коммерческих поставщиков, или они могут быть получены способами, известными специалистам в данной области. Общие схемы являются лишь иллюстрацией способов, с помощью которых синтезируют соединения по настоящему изобретению, специалисты в данной области предполагают модификации таких схем с учетом данного изобретения.

В одном варианте осуществления, где способ отсылается к комнатной температуре, температура составляет предпочтительно от 20°C до 25°C, более предпочтительно 20°C.

В одном варианте осуществления соединения характеризуются с помощью точки плавления, высо-

коэффициентной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (HPLC-MS) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР). HPLC-MS проводили на приборе HPLC Waters Alliance 2690 с детектированием, проводимым с помощью детектора Waters 2996 DAD (детектор на диодной матрице) и масс-спектрометра QDA Waters, работающего в режиме ионизации электрораспылением (ES).

В одном варианте осуществления получение данных MS проводили с помощью подходящего программного обеспечения. Соединения описаны с помощью их установленного молекулярного иона, который соответствует  $[M+H]^+$  или  $[M+2H]^+$  (протонированные молекулы) и/или  $[M-H]^-$  (депротонированная молекула). Для молекул с несколькими изотропными рисунками (Br, Cl...) установленное значение является полученным для наименьшей изотопной массы. Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно связаны с применяемым способом.

В одном варианте осуществления применяемая колонка для HPLC представляла собой Sunfire C18, 5 мкм (250×4,6 мм). Подвижная фаза представляла собой ацетонитрил (А) и воду с 0,1% муравьиной кислоты (В) (75% А/25% В). Время анализа составляло 10 мин, скорость потока составляла 1 мл/мин, и температура составляла 35°C.

В одном варианте осуществления точку плавления записывали на Buchi MP-M560 с шагами считывания 20°C/мин.

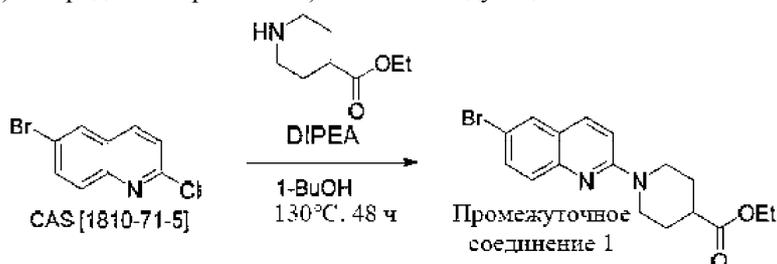
В одном варианте осуществления спектры  $^1\text{H}$  ЯМР записывали на приборе Bruker, работающем при 400 или 500 МГц, с растворителем, применяемым в качестве внутреннего стандарта. Сокращения для мультиплетности пиков являются следующими: s (синглет), d (дублет), t (триплет), m (мультиплет), br (широкий), dd (дублет дублетов), ddd (дублет дублета дублетов), dtd (дублет триплета дублетов), ddt (дублет дублета триплетов), dt (дублет триплетов), td (триплет дублетов), q (квартет), tt (триплет триплетов) и hept (гептет). Константы взаимодействия приведены в герцах (Гц). Спектры  $^{13}\text{C}$  ЯМР записывали при 101 или 126 МГц.

В одном варианте осуществления колоночную хроматографию проводили посредством флеш-хроматографии на силикагеле 60 (Merck), размер частиц 0,063-0,2 мм, в качестве неподвижной фазы.

В одном варианте осуществления очистку соединений путем перекристаллизации выполняли путем растворения неочищенного соединения в минимальном объеме горячего приоритетного растворителя, как правило протонного растворителя, затем накрывания контейнера и обеспечения его охлаждения до комнатной температуры и затем постепенно до 0°C до наблюдения образования кристаллов.

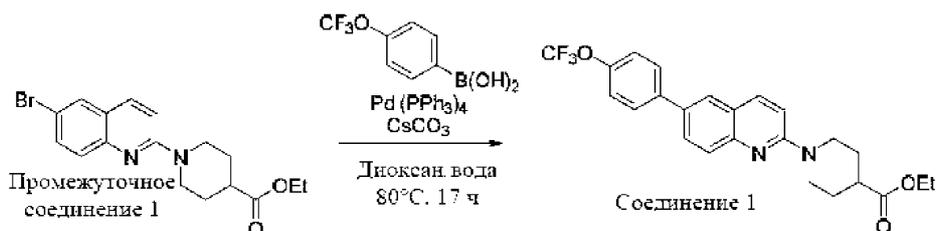
В одном варианте осуществления выделение чистого соединения с помощью колоночной хроматографии выполняют путем сбора фракции в колонке, содержащих чистое соединение, выпаривания растворителя в роторном испарителе и высушивания остатка при высоком вакууме при 40°C.

В одном варианте осуществления способ синтеза промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



DIPEA (5 мл) добавляли в суспензию 2-хлор-6-бромхиолина (590 мг, 2,4 ммоль) и этилизонипектата (570 мг, 3,6 ммоль) в 1-БуОН (12 мл) и обеспечивали перемешивание смеси при 130°C в течение 48 ч. Растворитель выпаривали и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, DCM-DCM/MeOH 2%) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 1 в виде желтого твердого вещества (850 мг, 96%).

В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 1 (этил-1-(6-(4-(трифторметокси)фенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.

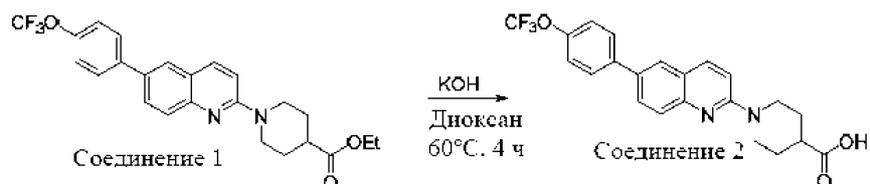


Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (114 мг, 0,1 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (650 мг, 1,79 ммоль), (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты (405 мг, 1,97 ммоль) и карбоната цезия

(3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C в течение 17 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат (EtOAc) 6:1) с получением указанного в заголовке соединения 1 в виде бесцветного твердого вещества (417 мг, 52%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  445,17; т. пл.: 188-194°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,92 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,76 (bs, 3H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,30 (d,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,03 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,49 (dt,  $J=13,4, 4,0$  Гц, 2H), 4,17 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,13 (ddd,  $J=13,9, 11,5, 2,8$  Гц, 2H), 2,60 (tt,  $J=11,0, 3,9$  Гц, 1H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,31-1,23 (m, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,71, 157,43, 148,35, 147,57, 139,76, 137,58, 133,52, 128,67, 128,26, 127,15, 125,18, 122,98, 121,82, 121,28, 110,29, 60,51, 44,80, 41,49, 27,94, 14,2.

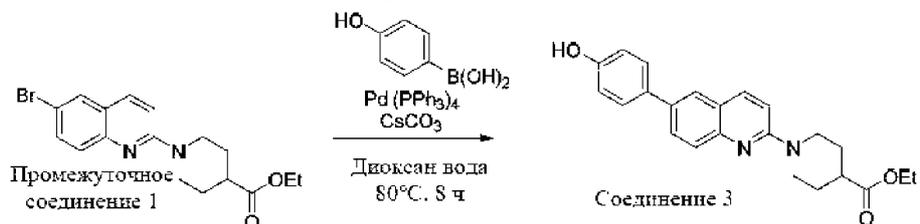
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 2 (1-(6-(4-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (5 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 1 (этил-1-(6-(4-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (340 мг, 0,766 ммоль) в диоксане (5 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 60°C на протяжении 4 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали с помощью безводного  $Na_2SO_4$ , фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением соединения 2 в виде бесцветного твердого вещества (164 мг, 51%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  417,18; т. пл.: 245-250°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,08 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 8,03 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,63 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,46 (d,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,30 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,45 (dt,  $J=13,6, 3,9$  Гц, 2H), 3,09 (ddd,  $J=13,8, 11,5, 2,8$  Гц, 3H), 1,93 (dd,  $J=13,8, 4,0$  Гц, 2H), 1,62-1,52 (т, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  176,45, 157,55, 147,95, 147,57, 139,74, 138,14, 132,33, 128,71, 128,59, 127,02, 125,70, 123,13, 121,93, 111,17, 44,61, 30,88, 28,22.

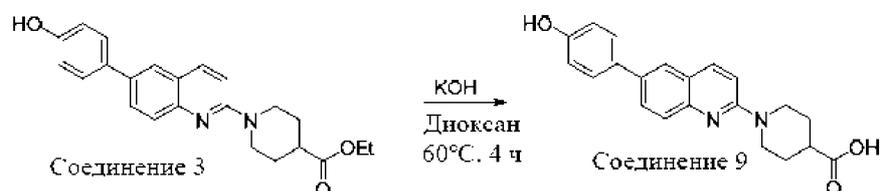
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 3 (этил-1-(6-(4-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (95 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,65 ммоль), (4-гидроксифенил)бороновой кислоты (251 мг, 1,82 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 8 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 2:1) с получением соединения 3 в виде грязно-белого твердого вещества (165 мг, 27%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  377,27; т. пл.: 187-189°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,91 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,01 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 6,94-6,88 (m, 2H), 4,46 (dt,  $J=13,5, 4,0$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,12 (ddd,  $J=13,8, 11,4, 2,9$  Гц, 2H), 2,59 (tt,  $J=11,0, 4,0$  Гц, 1H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,31-1,23 (m, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,87, 166,00, 157,30, 155,12, 137,66, 134,79, 133,51, 128,85, 128,24, 126,76, 124,34, 123,12, 115,74, 110,27, 60,56, 44,99, 41,50, 27,94, 14,23.

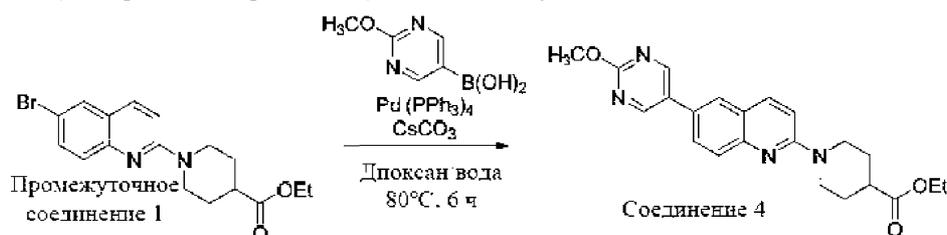
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 9 (1-(6-(4-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (3 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 3 (этил-1-(6-(4-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (113,5 мг, 0,3 ммоль) в диоксане (3 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 60°C на протяжении 4 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, далее фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением соединения 9 в виде желтого твердого вещества (61 мг, 57%).

HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 349,21; т. пл.: 270-278°C; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>4</sub>) δ 8,04 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,88 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,4, 1,8 Гц, 3H), 7,24 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,91-6,83 (m, 2H), 4,46-4,38 (m, 2H), 3,10-3,01 (m, 2H), 2,55 (td, J=7,2, 3,6 Гц, 1H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,57 (ddd, J=11,3, 4,2, 1,9 Гц, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 176,39, 172,52, 157,25, 146,77, 137,96, 134,15, 131,15, 128,41, 128,00, 126,81, 124,10, 123,27, 116,22, 110,97, 44,64, 41,03, 28,08, 21,55, 14,54.

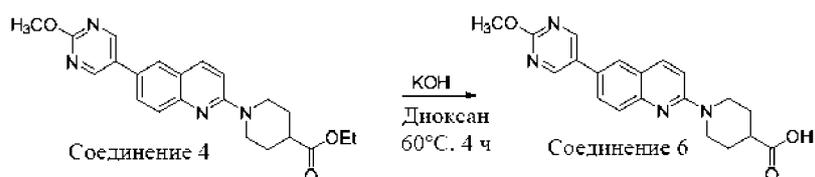
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 4 (этил-1-(6-(2-метоксипиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (95 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,65 ммоль), (2-метоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (280 мг, 1,82 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 6 часов. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1) с получением соединения 4 в виде бесцветного твердого вещества (296 мг, 47%).

HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 393,25; т. пл.: 154-155°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (bs, 2H), 7,92 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,6 Гц, 1H), 1,12-1,65 (m, 2H), 7,04 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,49 (dt, J=13,9, 4,1 Гц, 2H), 4,16 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,14 (ddd, J=13,8, 11,4, 2,9 Гц, 2H), 2,60 (tt, J=11,0, 4,0 Гц, 1H), 2,05 (dt, J=12,0, 3,8 Гц, 2H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,26 (d, J=7,2 Гц, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 174,69, 164,83, 157,48, 157,17, 147,76, 137,45, 128,22, 128,00, 127,81, 127,66, 124,70, 123,10, 110,50, 60,54, 55,04, 44,73, 41,46, 27,93, 14,24.

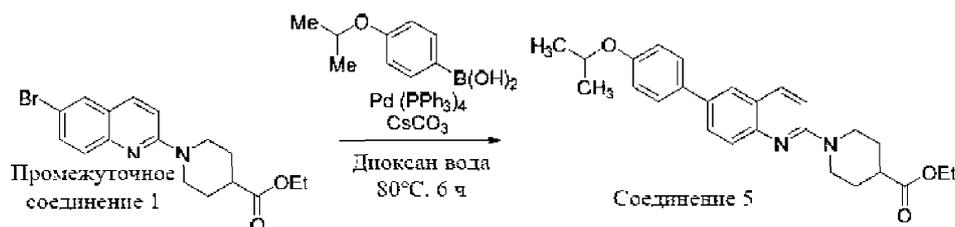
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 6 (1-(6-(2-метоксипиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (5 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 4 (этил-1-(6-(2-метоксипиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (200 мг, 0,51 ммоль) в диоксане (4 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 60°C на протяжении 4 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, далее фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением соединения 6 в виде бледно-желтого твердого вещества (76,5 мг, 42%).

HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 365,24; т. пл.: 238-242°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (bs, 1H), 9,01 (bs, 2H), 8,13-8,04 (m, 2H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,33 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,46 (dt, J=13,5, 3,8 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,19-3,04 (m, 2H), 2,59 (ddt, J=11,1, 7,1, 3,9 Гц, 1H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 176,12, 172,22, 164,89, 157,44, 138,11, 128,14, 127,81, 125,21, 123,22, 111,33, 55,11, 44, 65, 28,11, 21,42.

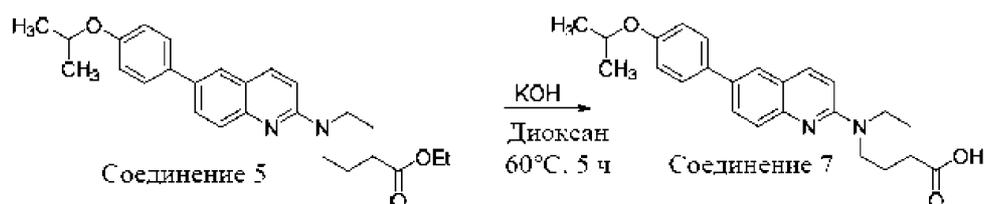
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 5 (этил-1-(6-(4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (95 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,65 ммоль), (4-изопропоксифенил)бороновой кислоты (281 мг, 1,83 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 6 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1) с получением соединения 5 в виде бесцветного твердого вещества (330 мг, 48%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  419,31; т. пл.: 175-178°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,90 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 3H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,47 (dt,  $J=14,1, 4,2$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,11 (ddd,  $J=13,9, 11,6, 2,8$  Гц, 2H), 2,59 (tt,  $J=11,1, 4,0$  Гц, 1H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,37 (d,  $J=6,0$  Гц, 6H), 1,31-1,23 (m, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,79, 157,27, 157,23, 147,04, 137,53, 134,78, 133,30, 128,78, 128,02, 126,91, 124,30, 123,13, 116,20, 110,15, 69,99, 60,50, 44,92, 41,54, 29,71, 27,95, 22,11, 14,24.

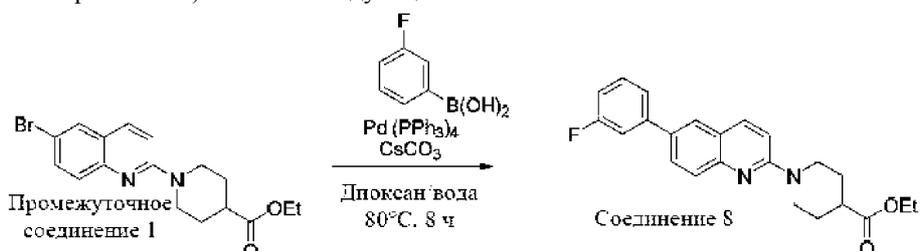
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 7 (1-(6-(4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (4 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 5 (этил-1-(6-(4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (200 мг, 0,48 ммоль) в диоксане (4 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 60°C на протяжении 5 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали с помощью безводного  $Na_2SO_4$ , далее фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением соединения 7 в виде грязно-белого твердого вещества (127 мг, 68%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  391,28; т. пл.: 269-273°C;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,05 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,92 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,80 (dd,  $J=8,8, 2,2$  Гц, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,59 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,26 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,43 (dt,  $J=13,3, 3,8$  Гц, 2H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,56 (ddt,  $J=11,1, 7,1, 3,9$  Гц, 1H), 1,92 (dd,  $J=13,6, 3,8$  Гц, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,29 (d,  $J=6$  Гц, 6H);  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  176,37, 157,29, 146,93, 138,00, 133,74, 132,48, 128,43, 128,03, 126,87, 124,41, 123,27, 116,48, 111,01, 69,65, 44,62, 41,03, 28,09, 22,33.

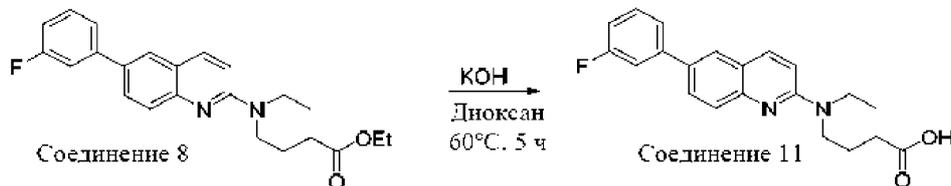
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 8 (этил-1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (95 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,65 ммоль), (3-фторфенил)бороновой кислоты (256 мг, 1,83 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 8 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1) с получением соединения 8 в виде бесцветного твердого вещества (320 мг, 51%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  379,23; т. пл.: 121-123°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,79-7,76 (m, 3H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,03 (dd,  $J=9,1, 6,7$  Гц, 2H), 4,49 (dd,  $J=13,6, 4,0$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,60 (tt,  $J=11,0, 3,9$  Гц, 1H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174,71, 164,25, 162,30, 157,46, 137,64, 128,64, 127,13, 122,60, 113,89, 113,72, 113,56, 110,28, 60,52, 44,81, 41,50, 27,95, 14,25.

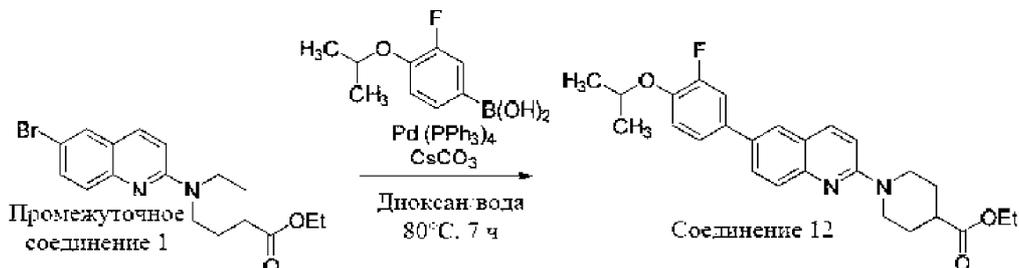
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 11 (1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (4 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 8 (этил-1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (275,7 мг, 0,73 ммоль) в диоксане (4 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 60°C в течение 5 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали с помощью безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , далее фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением соединения 11 в виде грязно-белого твердого вещества (62 мг, 24%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  351,15; т. пл.: 275-280°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,32 (bs, 1H), 8,40-7,91 (m, 4H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,60-7,38 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 1H), 4,48 (dt,  $J=14,0, 4,1$  Гц, 2H), 3,58-3,45 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,00 (dd,  $J=12,7, 4,4$  Гц, 2H), 1,72-1,66 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  175,93, 164,20, 162,27, 142,01, 131,45, 131,39, 126,12, 123,05, 122,23, 114,59, 114,53, 113,76, 113,59, 46,08, 40,20, 28,04.

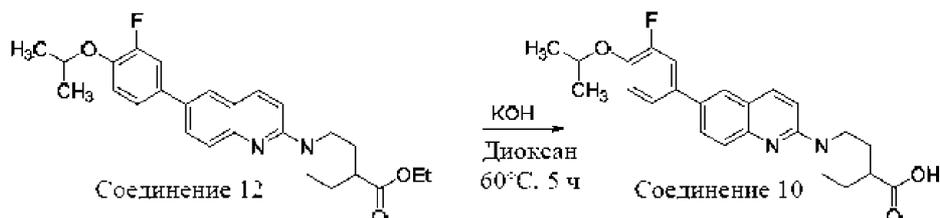
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 12 (этил-1-(6-(3-фтор-4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (95 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (528 мг, 1,46 ммоль), (3-фтор-4-изопропоксифенил)бороновой кислоты (318 мг, 1,6 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 7 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1) с получением соединения 12 в виде грязно-белого твердого вещества (417,3 мг, 52%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  437,24; т. пл.: 148-150°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,90 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,41 (dd,  $J=12,6, 2,3$  Гц, 1H), 7,35 (ddd,  $J=8,5, 2,3, 1,1$  Гц, 1H), 7,10-6,98 (m, 2H), 4,59 (hept,  $J=12,2, 6,0$  Гц, 1H), 4,47 (dt,  $J=13,4, 3,9$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,12 (ddd,  $J=13,8, 11,6, 2,8$  Гц, 2H), 2,59 (tt,  $J=11,0, 3,9$  Гц, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,40 (d,  $J=6,1$  Гц, 6H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  169,99, 152,59, 150,42, 147,98, 142,56, 132,80, 129,94, 128,78, 123,73, 122,28, 119,80, 118,27, 117,67, 113,31, 110,23, 105,49, 67,83, 55,76, 40,10, 36,75, 23,19, 17,38, 9,49.

В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 10 (1-(6-(3-фтор-4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.

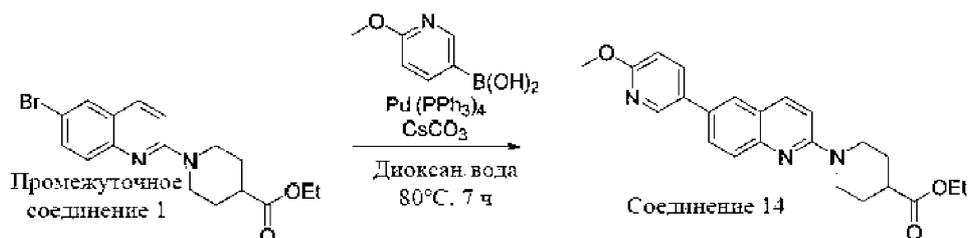


Водный раствор гидроксида калия (4 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 12 (этил-1-

(6-(3-фтор-4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (256 мг, 0,59 ммоль) в диоксане (4 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 60°C на протяжении 5 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, далее фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением соединения 10 в виде бесцветного твердого вещества (184 мг, 76%).

HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 409,28; т. пл.: 262-266°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,26 (bs, 1H), 8,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,99 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 4,67 (hept, J=6,0 Гц, 1H), 4,44 (dt, J=13,3, 3,8 Гц, 2H), 3,08 (ddd, J=13,7, 11,5, 2,7 Гц, 2H), 2,57 (tt, J=11,0, 3,9 Гц, 1H), 1,93 (dd, J=13,5, 3,7 Гц, 2H), 1,57 (dtd, J=13,1, 11,2, 3,9 Гц, 2H), 1,31 (d, J=6,0 Гц, 6H); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 176,31, 157,38, 154,60, 152,18, 147,21, 138,05, 133,61, 132,40, 128,32, 126,88, 124,89, 123,16, 122,82, 117,89, 114,62, 114,43, 111,09, 71,82, 44,57, 40,97, 28,08, 22,30.

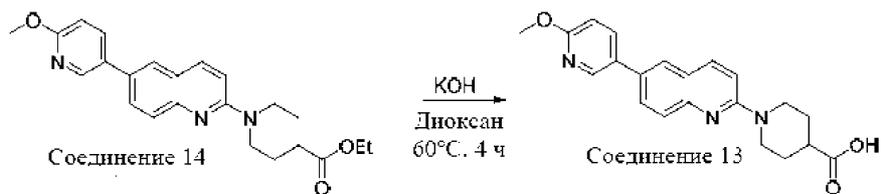
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 14 (этил-1-(6-(6-метоксипиперидин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (95 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,65 ммоль), (6-метоксипиперидин-3-ил)бороновой кислоты (280 мг, 1,81 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 7 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1) с получением соединения 14 в виде грязно-белого твердого вещества (116 мг, 18%).

HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 392,30; т. пл.: 141-144°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (dd, J=2,6, 0,7 Гц, 1H), 7,91 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,79-7,67 (m, 3H), 7,03 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,83 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,48 (dt, J=13,4, 3,9 Гц, 2H), 4,16 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,13 (ddd, J=13,8, 11,5, 2,9 Гц, 2H), 2,60 (tt, J=11,1, 4,0 Гц, 1H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,87-1,77 (dtd, J=13,3, 11,2, 4,0 Гц, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 174,71, 163,36, 157,34, 147,33, 144,85, 137,48, 137,38, 131,67, 129,93, 128,40, 127,24, 124,53, 123,09, 110,77, 110,29, 60,51, 53,55, 44,84, 41,49, 27,94, 14,24.

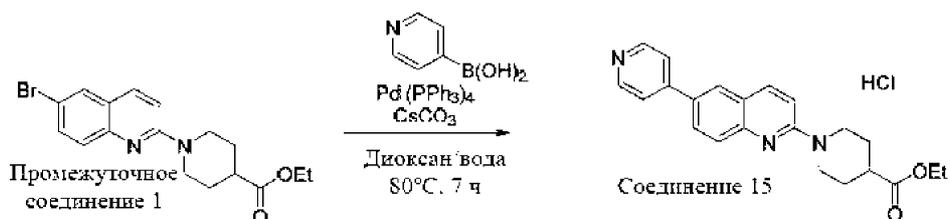
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 13 (1-(6-(6-метоксипиперидин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (5 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 14 (этил-1-(6-(6-метоксипиперидин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (340 мг, 0,766 ммоль) в диоксане (5 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 60°C на протяжении 4 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, далее фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением соединения 13 в виде бесцветного твердого вещества (79 мг, 23%).

HPLC-MS [M+2H]<sup>+</sup> 365,21; т. пл.: 221-225°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,99 (bs, 1H), 9,00 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 8,09-8,02 (m, 2H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,64 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,30 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,45 (dt, J=13,2, 3,8 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,09 (ddd, J=13,8, 11,5, 2,7 Гц, 2H), 2,56 (ddt, J=11,0, 7,8, 3,9 Гц, 1H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,64-1,49 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 176,31, 167,90, 164,73, 157,52, 157,45, 147,58, 146,54, 137,98, 128,04, 127,73, 127,50, 125,16, 123,19, 111,25, 55,15, 44,49, 40,96, 28,11.

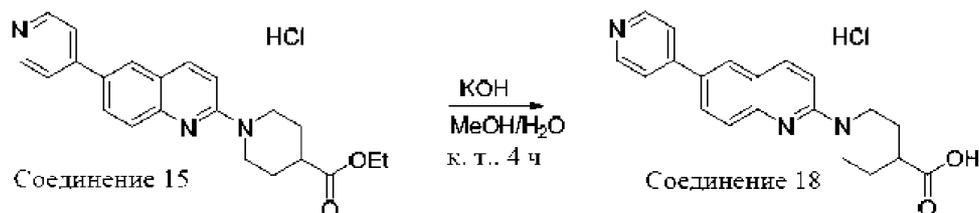
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 15 (гидрохлорид этил-1-(6-(пиперидин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (92 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,65 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (230 мг, 1,81 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 7 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 2:1-1:2). Фракции с продуктом собирали и растворитель выпаривали. Полученный остаток растворяли в AcOEt и по каплям добавляли 2 н. раствор хлористоводородной кислоты в диэтиловом эфире (3 экв.) при 0°C. Остаток фильтровали и высушивали при высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения 15 в виде бесцветного твердого вещества (181 мг, 28%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  362,24; т. пл.: 249-263°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,06-8,99 (m, 2H), 8,77-8,68 (m, 2H), 8,54-8,48 (m, 2H), 8,48-8,37 (m, 2H), 7,71 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,72-4,54 (m, 2H), 4,10 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (ddd, J=14,1, 11,3, 2,8 Гц, 2H), 2,85 (tt, J=10,8, 4,3 Гц, 1H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,20 (t, J=7,1 Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173,93, 154,53, 152,20, 142,63, 142,41, 139,93, 131,36, 130,50, 128,98, 124,13, 121,55, 120,05, 114,38, 60,64, 47,48, 39,55, 28,06, 14,55.

В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 18 (гидрохлорид 1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты) является следующим.



Гидроксид калия (140 мг, 2,5 ммоль) добавляли в раствор соединения 15 (гидрохлорид этил-1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата) (190 мг, 0,5 ммоль) в растворе MeOH/вода (4:2) (3 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при комнатной температуре в течение 4,5 ч. Органический растворитель выпаривали и полученную водную смесь подкисляли хлористоводородной кислотой (37%) до pH1. Водный раствор экстрагировали смесью DCM/Isop (7:3), органический слой высушивали с помощью безводного  $Na_2SO_4$ , далее фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением соединения 18 в виде желтого твердого вещества (140 мг, 75%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  334,15; т. пл.: 293-297°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,05-8,96 (m, 2H), 8,68 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,51-8,34 (m, 4H), 7,68 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,64-4,56 (m, 2H), 3,54 (ddd, J=13,8, 11,0, 2,7 Гц, 2H), 2,75 (tt, J=10,6, 4,2 Гц, 1H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,82-1,68 (m, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  175,64, 153,97, 153,40, 152,85, 143,08, 142,22, 131,01, 130,37, 128,82, 123,83, 121,70, 114,01, 47,14, 39,66, 28,13.

В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 16 (этил-1-(6-(фуран-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.

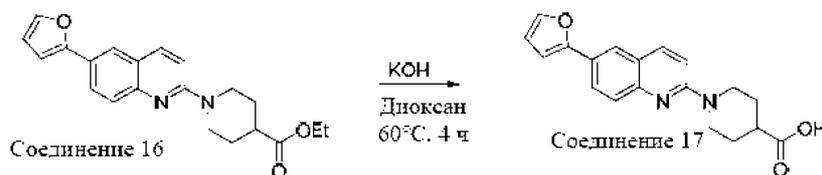


Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (96 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,66 ммоль), фуран-2-илбороновой кислоты (204 мг, 1,83 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 6 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1) с получением соединения 16 в виде желтого твердого вещества (123 мг, 21%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  351,17; т. пл.: 202-204°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,03 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,10

(d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,88 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,49 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,06 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 6,74 (d,  $J=3,3$  Гц, 1H), 6,53-6,47 (m, 1H), 4,69-4,50 (bs, 2H), 4,15 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,73 (tt,  $J=9,5, 4,4$  Гц, 1H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,25 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,42, 152,08, 150,99, 143,12, 142,91, 129,09, 128,44, 121,41, 121,10, 120,58, 112,07, 111,15, 106,59, 60,99, 47,99, 39,66, 27,87, 14,17.

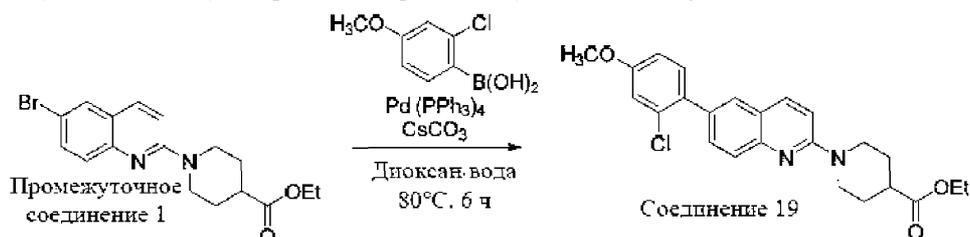
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 17 (1-(6-(фуран-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (5 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 16 (этил-1-(6-(фуран-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (450 мг, 1,29 ммоль) в диоксане (5 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 60°C на протяжении 4 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты. Водный раствор экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ , органический слой высушивали с помощью безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , далее фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением соединения 17 в виде желтого твердого вещества (324 мг, 78%).

HPLC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  323,14; т. пл.: 210-214°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,38 (bs, 1H), 8,44-8,26 (m, 1H), 8,21-8,11 (m, 1H), 8,10-8,00 (m, 1H), 7,93-7,78 (m, 2H), 7,61-7,47 (m, 1H), 7,03 (d,  $J=3,4$  Гц, 1H), 6,69-6,62 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 2H), 3,38-3,25 (m, 2H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  176,12, 157,90, 153,57, 143,10, 139,40, 138,61, 129,69, 126,36, 122,81, 121,97, 112,56, 111,55, 105,70, 44,86, 40,76, 28,05.

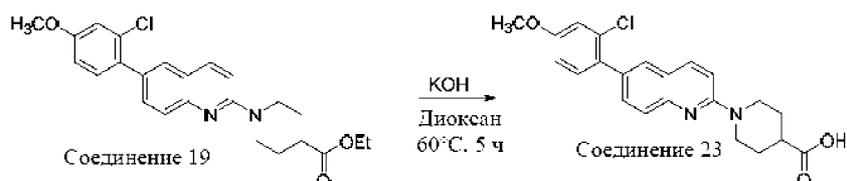
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 19 (этил-1-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (96 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,66 ммоль), (2-хлор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (431 мг, 1,83 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 6 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  4:1) с получением соединения 19 в виде бесцветного твердого вещества (604 мг, 86%).

HPLC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  425,18; т. пл.: 132-135°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,89 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,33 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 1H), 4,48 (dt,  $J=13,5, 3,9$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,12 (ddd,  $J=13,9, 11,6, 2,9$  Гц, 2H), 2,59 (tt,  $J=11,1, 4,0$  Гц, 1H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174,74, 159,21, 157,48, 147,15, 137,52, 133,16, 133,11, 132,83, 132,04, 131,39, 127,71, 126,03, 122,51, 115,10, 113,09, 110,05, 60,49, 55,60, 44,91, 41,54, 27,92, 14,24.

В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 23 (1-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



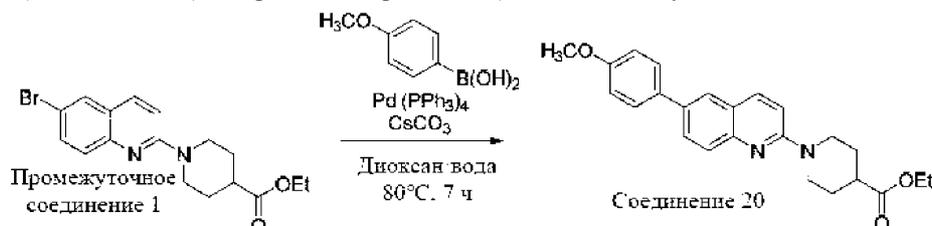
Водный раствор гидроксида калия (5 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 19 (этил-1-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (278 мг, 0,65 ммоль) в диоксане (5 мл).

Обеспечивали перемешивание смеси при 60°C на протяжении 5 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты. Водный раствор

экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением соединения 23 в виде грязно-белого твердого вещества (204 мг, 79%).

HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 397,17; т. пл.: 190-195°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 6,93-6,82 (m, 1H), 4,47 (dt, J=13,6, 4,0 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,16 (ddd, J=13,8, 11,3, 2,9 Гц, 2H), 2,65 (tt, J=11,0, 4,0 Гц, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 180,47, 177,05, 159,23, 157,38, 146,91, 133,27, 132,77, 132,03, 131,51, 127,73, 125,86, 122,53, 115,11, 113,10, 110,11, 55,60, 44,90, 41,15, 27,66.

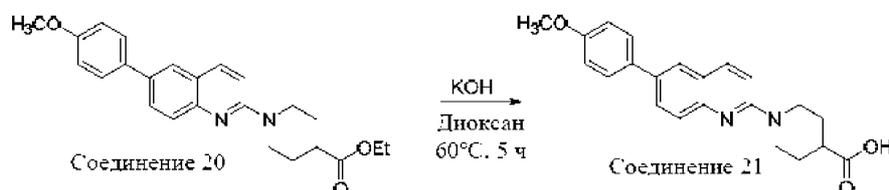
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 20 (этил-1-(6-(4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (96 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,66 ммоль), (4-метоксифенил)бороновой кислоты (280 мг, 1,83 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 7 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1) с получением указанного в заголовке соединения 20 в виде бесцветного твердого вещества (269 мг, 41%).

HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 391,19; т. пл.: 176-179°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,81-7,70 (m, 3H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,05-6,96 (m, 3H), 4,47 (dt, J=13,5, 3,9 Гц, 2H), 4,16 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,59 (tt, J=11,1, 4,0 Гц, 1H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 174,76, 158,90, 157,26, 147,06, 137,51, 134,69, 133,54, 128,77, 128,02, 126,93, 124,35, 123,11, 114,24, 110,14, 60,49, 55,37, 44,90, 41,53, 27,95, 14,24.

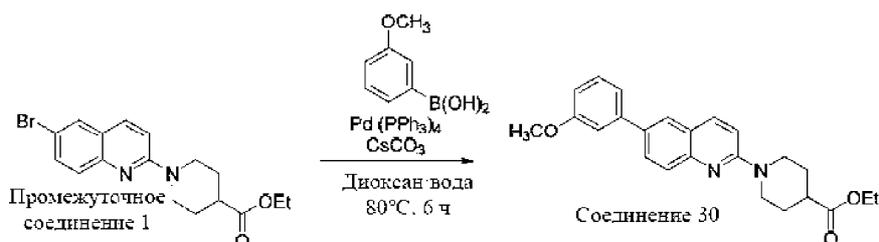
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 21 (1-(6-(4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (3 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 20 (этил-1-(6-(4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (167 мг, 0,43 ммоль) в диоксане (3 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 60°C на протяжении 5 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, далее фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением соединения 21 в виде бледно-желтого твердого вещества (106 мг, 68%).

HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 363,18; т. пл.: не применимо (масло); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,23 (bs, 1H), 8,09 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,63 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,29 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 4,43 (dt, J=13,3, 3,8 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,16-3,05 (m, 2H), 2,57 (tt, J=10,9, 3,9 Гц, 1H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,66-1,51 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 176,20, 159,18, 156,20, 145,60, 138,42, 134,05, 132,71, 128,69, 128,03, 124,53, 123,16, 114,92, 111,17, 55,67, 44,81, 40,89, 28,07.

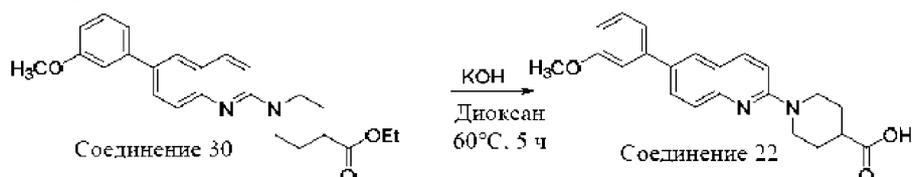
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 30 (этил-1-(6-(3-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (96 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,66 ммоль), (3-метоксифенил)бороновой кислоты (280 мг, 1,83 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 6 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 2:1) с получением соединения 30 в виде грязно-белого твердого вещества (313 мг, 48%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  391,22; т. пл.: 104-107°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,93 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 7,88-7,66 (m, 3H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,02 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 6,96-6,81 (m, 1H), 4,48 (dt,  $J=13,4, 3,9$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,68-2,53 (m, 1H), 2,05 (dd,  $J=13,5, 3,7$  Гц, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,74, 160,00, 157,37, 147,51, 142,48, 137,64, 134,84, 129,76, 128,96, 126,95, 125,13, 122,99, 119,57, 112,71, 112,38, 110,16, 60,50, 55,34, 51,78, 44,86, 41,52, 27,93.

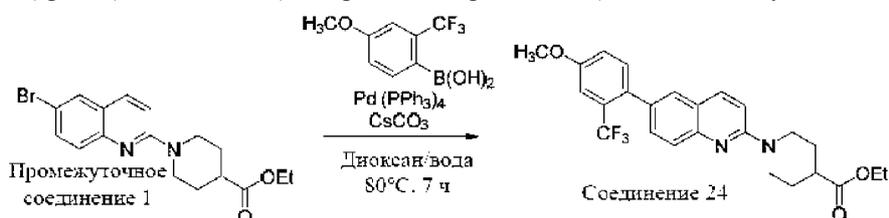
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 22 (1-(6-(3-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (3 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 30 (этил-1-(6-(3-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (163 мг, 0,42 ммоль) в диоксане (3 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 60°C на протяжении 5 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали с помощью безводного  $Na_2SO_4$ , далее фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением соединения 22 в виде грязно-белого твердого вещества (134 мг, 88%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  363,18; т. пл.: 200-205°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,21 (bs, 1H), 8,12 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,88 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,72-7,61 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,36-7,25 (m, 3H), 6,97-6,89 (m, 1H), 4,44 (dt,  $J=13,3, 3,8$  Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 1H), 1,94 (dd,  $J=13,6, 3,7$  Гц, 2H), 1,66-1,51 (m, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  176,17, 160,34, 157,20, 145,40, 141,76, 138,60, 134,19, 130,43, 129,03, 125,50, 123,00, 119,34, 113,23, 112,49, 111,25, 55,65, 44,87, 40,84, 28,09.

В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 24 (гидрохлорид этил-1-(6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата) является следующим.

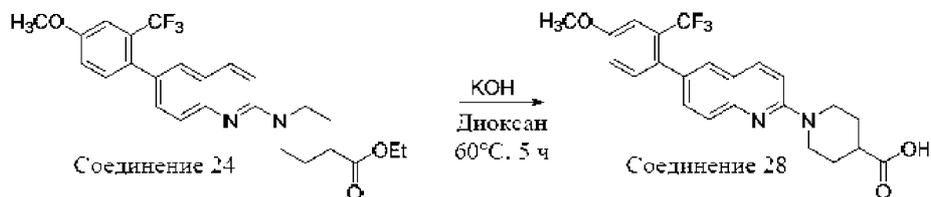


Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (96 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,66 ммоль), (4-метокси-2-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (402 мг, 1,83 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 7 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1) с получением соединения 24 в виде грязно-белого твердого вещества (245 мг, 30%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  459,19; т. пл.: 134-137°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,43 (d,  $J=9,7$  Гц, 1H), 7,99 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,80-7,72 (m, 1H), 7,59 (d,  $J=9,8$  Гц, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,32-7,23

(m, 1H), 4,42 (dt,  $J=13,8, 4,2$  Гц, 2H), 4,21 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,66 (ddd,  $J=14,0, 11,0, 3,1$  Гц, 2H), 2,90 (tt,  $J=10,3, 4,4$  Гц, 1H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,04-1,89 (m, 2H), 1,30 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  173,84, 159,52, 151,72, 143,17, 137,33, 136,02, 134,05, 133,39, 131,04, 128,58, 125,29, 122,57, 120,64, 116,77, 116,58, 112,31, 111,78, 60,58, 54,86, 46,29, 39,39, 27,34, 13,09.

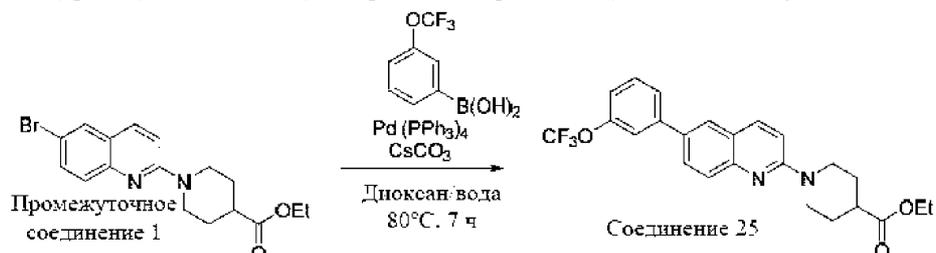
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 28 (1-(6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (3 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 24 (гидрохлорид этил-1-(6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата) (163 мг, 0,35 ммоль) в диоксане (3 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 60°C на протяжении 5 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали с помощью безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , далее фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением соединения 28 в виде бледно-желтого твердого вещества (72 мг, 48%).

HPLC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  431,16; т. пл.: 215-217°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,24 (bs, 1H), 8,15 (bs, 1H), 7,73-7,63 (m, 2H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,41 (d,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,36-7,25 (m, 2H), 4,45 (dt,  $J=13,7, 3,9$  Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,26-3,13 (m, 2H), 2,68-2,55 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  176,15, 158,93, 134,33, 132,77, 128,61, 128,38, 128,05, 127,65, 125,47, 123,29, 121,94, 117,92, 112,09, 112,04, 56,16, 45,30, 40,65, 28,04.

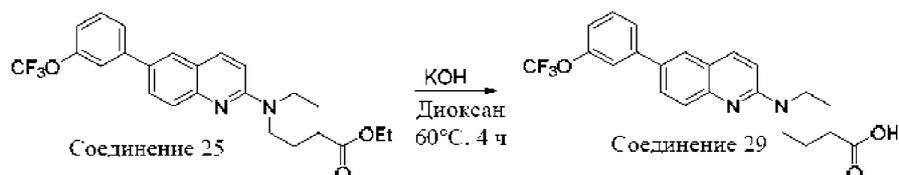
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 25 (этил-1-(6-(3-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (103 мг, 0,09 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (650 мг, 1,79 ммоль), (3-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты (375 мг, 1,97 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 7 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1) с получением соединения 25 в виде бесцветного твердого вещества (402 мг, 25%).

HPLC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  445,18; т. пл.: 128-129°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,79-7,73 (m, 3H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,03 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,49 (dt,  $J=13,5, 4,0$  Гц, 2H), 4,17 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,14 (ddd,  $J=13,8, 11,4, 2,8$  Гц, 2H), 2,60 (tt,  $J=11,0, 4,0$  Гц, 1H), 2,05 (dt,  $J=12,3, 3,8$  Гц, 2H), 1,82 (dtd,  $J=13,3, 11,2, 4,0$  Гц, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174,70, 157,40, 148,36, 139,75, 137,60, 133,53, 128,69, 128,26, 127,13, 125,18, 122,97, 121,82, 121,28, 119,26, 110,30, 60,52, 44,82, 41,48, 27,94, 14,24.

В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 29 (1-(6-(3-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.

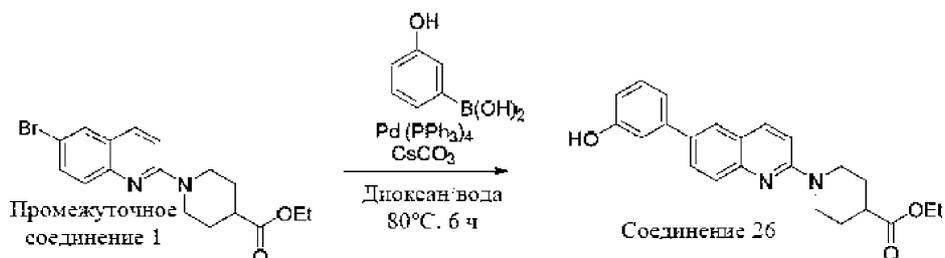


Водный раствор гидроксида калия (5 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 25 (этил-1-(6-(3-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (208 мг, 0,47 ммоль) в диоксане (5 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 60°C на протяжении 4 ч. Диоксан выпаривали и полу-

ченную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты при 0°C. Продукт осаждали и соединение 29 выделяли в виде бесцветного твердого вещества (187 мг, 100%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  417,16; т. пл.: 261-264°C;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,43 (d, J=9,7 Гц, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 8,26 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,19-8,12 (m, 1H), 7,85 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,43 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,51-4,44 (m, 2H), 3,59-3,49 (m, 2H), 2,74 (tt, J=10,5, 2,9 Гц, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  175,64, 149,54, 142,75, 141,40, 134,96, 131,55, 131,14, 126,57, 126,27, 121,64, 120,61, 119,71, 119,58, 113,53, 46,88, 40,11, 27,98.

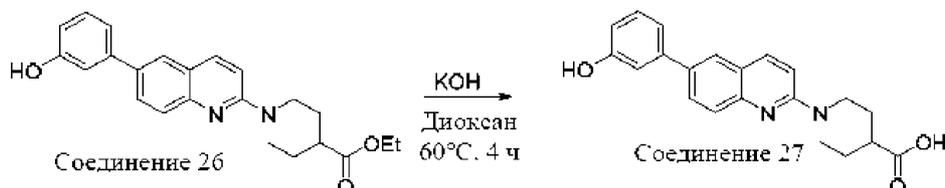
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 26 (этил-1-(6-(3-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (96 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,66 ммоль), (3-гидроксифенил)бороновой кислоты (252 мг, 1,83 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 6 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1) с получением соединения 26 в виде грязно-белого твердого вещества (486 мг, 78%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  377,25; т. пл.: 153-155°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,51 (s, 1H), 8,10 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,94 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,62 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,20-7,07 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 1H), 4,44 (dt, J=13,2, 3,8 Гц, 2H), 4,08 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,67 (ddt, J=11,1, 7,1, 4,0 Гц, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,66-1,51 (m, 2H), 1,19 (t, J=7,1 Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  174,57, 158,89, 158,31, 141,74, 134,20, 130,38, 128,71, 125,22, 123,13, 117,74, 114,52, 113,75, 111,11, 106,63, 102,92, 60,39, 44,54, 40,93, 27,97, 14,56.

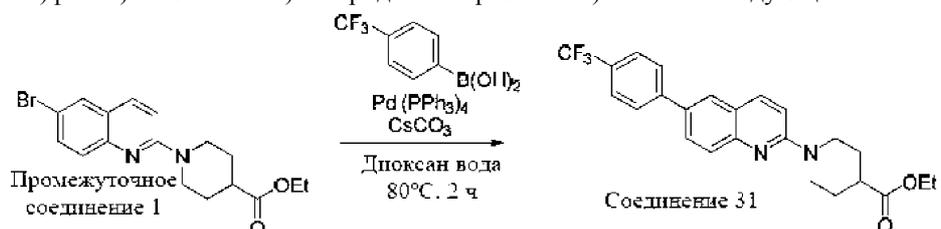
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 27 (1-(6-(3-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (5 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 26 (этил-1-(6-(3-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (281 мг, 0,75 ммоль) в диоксане (5 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 60°C на протяжении 4 ч. Диоксан выпаривали и водную смесь подкисляли уксусной кислотой с получением суспензии. Продукт выделяли путем фильтрования, промывали водой и высушивали при высоком вакууме при 40°C. Соединение 27 выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества (250 мг, 96%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  349,14; т. пл.: 316-319°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,90 (bs, 1H), 9,70 (bs, 1H), 8,43 (d, J=9,6 Гц, 1H), 8,30 (bs, 1H), 8,18-8,13 (m, 1H), 8,02 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,83 (d, J=8,0, 1H), 4,58-4,45 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 2,73 (tt, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  175,64, 158,51, 152,30, 140,39, 137,20, 131,21, 130,55, 125,95, 121,65, 117,87, 115,38, 114,01, 113,27, 47,11, 39,04, 28,05.

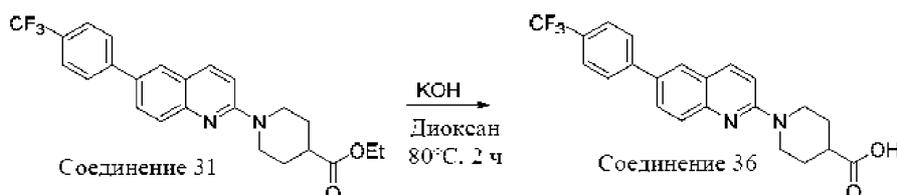
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 31 (этил-1-(6-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (75 мг, 0,05 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (500 мг, 1,3 ммоль), (4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (280 мг, 1,5 ммоль) и карбоната цезия (2,5 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (13 мл) и воды (2,1 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 2 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 8:1-2:1) с получением соединения 31 в виде грязно-белого твердого вещества (380 мг, 70%).

NPLC-MS  $[M+H]^+$  429,22; т. пл.: 175-177°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,93 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,84-7,73 (m, 5H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,04 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,49 (dt,  $J=13,7, 3,9$  Гц, 2H), 4,17 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,61 (tt,  $J=11,0, 4,0$  Гц, 1H), 2,06 (dt,  $J=13,4, 3,9$  Гц, 2H), 1,82 (dtd,  $J=13,3, 11,2, 4,0$  Гц, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,69, 157,51, 147,88, 144,46, 137,66, 133,30, 129,02, 128,70, 128,62, 127,24, 127,17, 125,69, 125,56, 122,96, 110,34, 60,53, 44,77, 41,47, 27,94, 14,24.

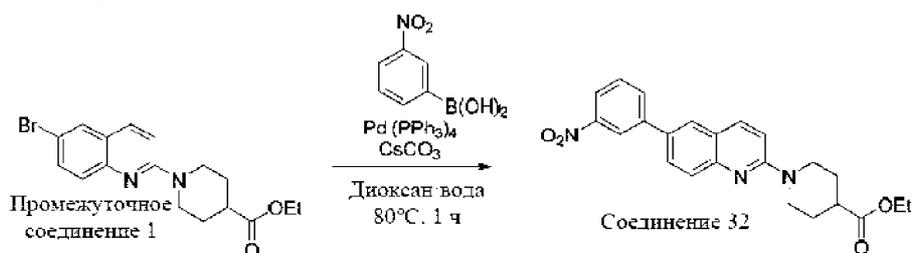
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 36 (1-(6-(4-(трифторметил)фенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (5 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 31 (этил-1-(6-(4-(трифторметил)фенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (210 мг, 0,4 ммоль) в диоксане (5 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 80°C на протяжении 2 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты. Водный раствор экстрагировали смесью DCM/Isop (7:3), органический слой сушили с помощью безводного  $Na_2SO_4$ , фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением соединения 36 в виде бесцветного твердого вещества (100 мг, 60%).

NPLC-MS  $[M+H]^+$  401,19; т. пл.: 278-281°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  13,54 (bs, 1H), 8,55-8,39 (m, 2H), 8,36-8,31 (m, 1H), 8,21-8,12 (m, 1H), 8,01 (d,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,88 (d,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,66 (d,  $J=9,7$  Гц, 1H), 4,62-4,43 (m, 2H), 3,56-3,48 (m, 2H), 2,75 (tt,  $J=10,6, 4,1$  Гц, 1H), 2,05 (dd,  $J=13,7, 3,9$  Гц, 2H), 1,84-1,69 (m, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  175,54, 152,60, 143,09, 142,77, 139,00, 135,98, 135,19, 131,18, 128,75, 128,40, 127,93, 126,77, 126,36, 121,72, 113,52, 47,21, 39,60, 28,06.

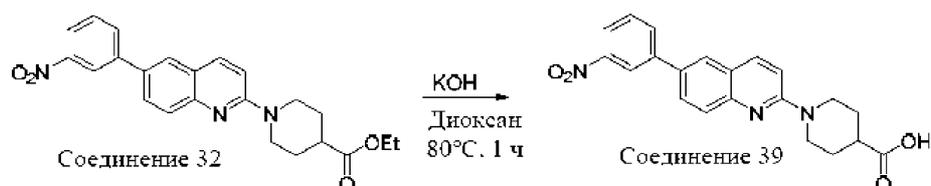
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 32 (этил-1-(6-(3-нитрофенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (75 мг, 0,06 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (500 мг, 1,3 ммоль), (3-нитрофенил)бороновой кислоты (230 мг, 1,4 ммоль) и карбоната цезия (2,5 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (13 мл) и воды (2,1 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 1 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 2:1) с получением соединения 32 в виде желтого твердого вещества (330 мг, 52%).

NPLC-MS  $[M+H]^+$  406,25; т. пл.: 134-137°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,56-8,50 (m, 1H), 8,21-8,14 (m, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,95 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,88-7,72 (m, 3H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,06 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,50 (dt,  $J=13,4, 3,9$  Гц, 2H), 4,17 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,16 (ddd,  $J=13,9, 11,6, 2,9$  Гц, 2H), 2,61 (tt,  $J=11,0, 4,0$  Гц, 1H), 2,06 (dd,  $J=14,0, 3,3$  Гц, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,68, 157,57, 148,79, 148,02, 142,65, 137,68, 132,79, 132,15, 129,69, 128,32, 127,41, 125,58, 122,98, 121,68, 121,56, 110,48, 60,55, 44,73, 41,45, 27,94, 14,24.

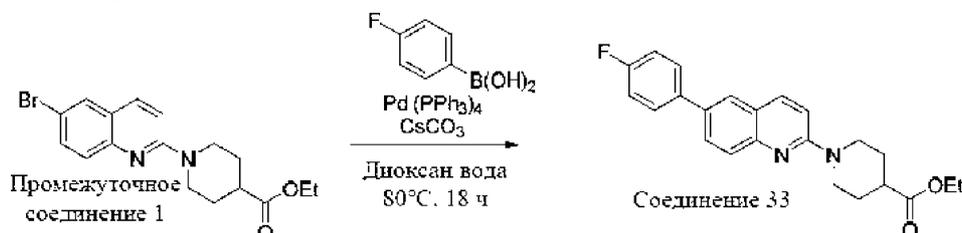
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 39 (1-(6-(3-нитрофенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (3,8 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 32 (этил-1-(6-(3-нитрофенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (150 мг, 0,3 ммоль) в диоксане (3,8 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 60°C на протяжении 1 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты. Водный раствор экстрагировали смесью DCM/Isop (7:3), органический слой высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением соединения 39 в виде грязно-белого твердого вещества (100 мг, 66%).

HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 378,2; т. пл.: 282-286°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,58 (bs, 1H), 8,59-8,53 (m, 1H), 8,53-8,31 (m, 3H), 8,30-8,24 (m, 2H), 8,24-8,18 (m, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 7,70-7,61 (m, 1H), 4,64-4,42 (m, 2H), 3,61-3,41 (m, 2H), 2,75 (tt, J=10,2, 4,0 Гц, 1H), 2,05 (dd, J=13,8, 4,0 Гц, 2H), 1,84-1,65 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 175,66, 151,80, 148,93, 140,63, 134,25, 133,61, 131,14, 126,79, 122,90, 121,68, 121,46, 114,15, 113,56, 47,12, 40,60, 28,07.

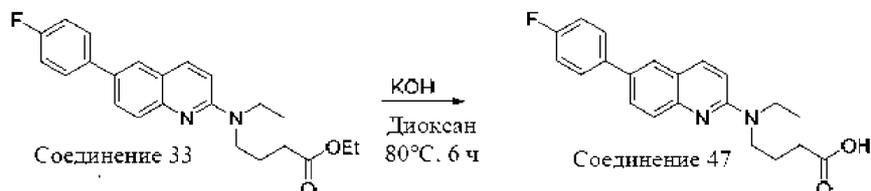
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 33 (этил-1-(6-(4-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (75 мг, 0,06 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (500 мг, 1,3 ммоль), (4-фторфенил)бороновой кислоты (200 мг, 1,5 ммоль) и карбоната цезия (2,5 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (13 мл) и воды (2,1 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 18 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1-1:1) с получением соединения 33 в виде бесцветного твердого вещества (190 мг, 40%).

HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 379,23; т. пл.: 144-146°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,80-7,71 (m, 3H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,19-7,08 (m, 2H), 7,02 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,48 (dt, J=13,5, 3,9 Гц, 2H), 4,16 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,13 (ddd, J=13,9, 11,6, 2,9 Гц, 2H), 2,60 (tt, J=11,1, 4,0 Гц, 1H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 174,73, 163,47, 157,36, 147,33, 137,55, 137,08, 134,02, 128,77, 128,56, 128,48, 127,05, 124,91, 123,01, 115,72, 115,51, 110,25, 60,51, 44,84, 41,50, 27,94, 14,24.

В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 47 (1-(6-(4-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (11 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 33 (этил-1-(6-(4-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (350 мг, 0,9 ммоль) в диоксане (11 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 80°C на протяжении 6 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты с получением суспензии при 0°C. Продукт выделяли путем фильтрования, промывали водой и высушивали при высоком вакууме при 40°C. Соединение 47 выделяли в виде желтого твердого вещества (360 мг, 95%).

HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 351,20; т. пл.: 304-308°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,67 (bs, 1H), 8,57-8,39 (m, 2H), 8,22 (bs, 1H), 8,09 (dd, J=8,8 Гц, 1H), 7,88-7,77 (m, 2H), 7,64 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 4,66-4,51 (m, 2H), 3,60-3,51 (m, 2H), 2,75 (tt, J=10,7, 4,2 Гц, 1H), 2,04 (dd, J=13,8, 3,8 Гц, 2H), 1,83-1,68 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 175,61, 163,76, 161,32, 135,53, 131,16, 129,26, 129,17, 126,03, 121,65, 116,51, 116,30, 113,43, 47,21, 39,66, 28,06.

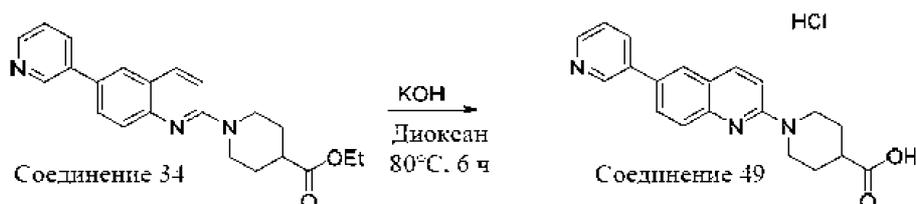
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 34 (этил-1-(6-(пиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (75 мг, 0,06 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (500 мг, 1,3 ммоль), пиридин-3-илбороновой кислоты (180 мг, 1,5 ммоль) и карбоната цезия (2,5 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (13 мл) и воды (2,1 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 1 часа. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/ЕтОАс 1:2) с получением соединения 34 в виде грязно-белого твердого вещества (240 мг, 46%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  362,25; т. пл.: 106-109°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,93 (dd,  $J=2,4, 0,9$  Гц, 1H), 8,57 (dd,  $J=4,8, 1,6$  Гц, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,04 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,49 (dt,  $J=13,3, 3,6$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,60 (tt,  $J=11,0, 4,0$  Гц, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,68, 157,48, 148,25, 148,05, 147,79, 137,59, 136,44, 134,13, 131,42, 128,47, 127,40, 125,37, 123,54, 123,04, 110,36, 60,52, 44,76, 41,47, 27,94, 14,24.

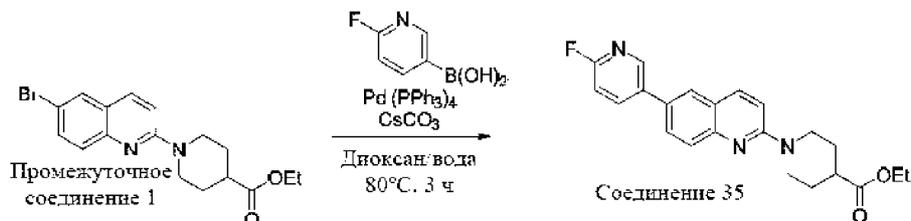
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 49 (гидрохлорид 1-(6-(пиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (6,3 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 34 (этил-1-(6-(пиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (200 мг, 0,766 ммоль) в диоксане (6,3 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 80°C в течение 6 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты с получением суспензии при 0°C. Продукт выделяли путем фильтрования, промывали водой и высушивали при высоком вакууме при 40°C. Соединение 49 выделяли в виде желтого твердого вещества (160 мг, 96%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  334,15; т. пл.: 309-313°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,31 (bs, 1H), 8,93-8,81 (m, 2H), 8,63 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,49 (bs, 1H), 8,42 (d,  $J=9,8$  Гц, 1H), 8,31-8,19 (m, 1H), 8,11-7,99 (m, 1H), 7,69 (d,  $J=9,8$  Гц, 1H), 4,65-4,55 (m, 2H), 3,57 (ddd,  $J=14,0, 11,3, 2,8$  Гц, 2H), 2,76 (tt,  $J=10,5, 4,2$  Гц, 1H), 2,05 (dd,  $J=13,8, 3,8$  Гц, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  175,59, 152,01, 142,62, 141,77, 141,65, 137,24, 131,18, 131,01, 127,47, 127,16, 121,56, 119,86, 114,04, 47,39, 40,38, 28,10.

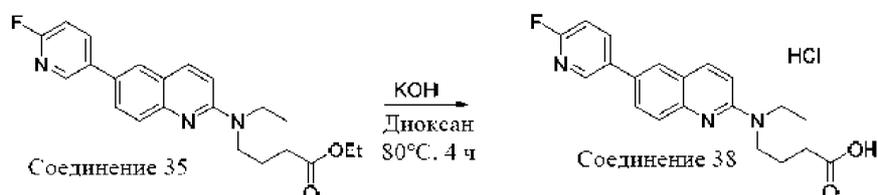
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 35 (этил-1-(6-(6-фторпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (75 мг, 0,06 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (500 мг, 1,3 ммоль), (6-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты (211 мг, 1,5 ммоль) и карбоната цезия (2,5 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (13 мл) и воды (2,1 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 3 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/ЕтОАс 2:1) с получением соединения 35 в виде грязно-белого твердого вещества (270 мг, 53%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  380,24; т. пл.: 108-110°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,49 (m, 1H), 8,09-7,99 (m, 1H), 7,92 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,81-7,66 (m, 3H), 7,08-6,98 (m, 2H), 4,49 (dt,  $J=13,5, 3,9$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,14 (ddd,  $J=13,8, 11,5, 2,9$  Гц, 2H), 2,61 (tt,  $J=11,0, 4,0$  Гц, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,69, 164,05, 157,50, 147,73, 145,67, 139,60, 137,55, 134,73, 130,28, 128,35, 127,42, 125,28, 123,01, 110,48, 109,61, 60,55, 44,76, 41,45, 27,93, 14,23.

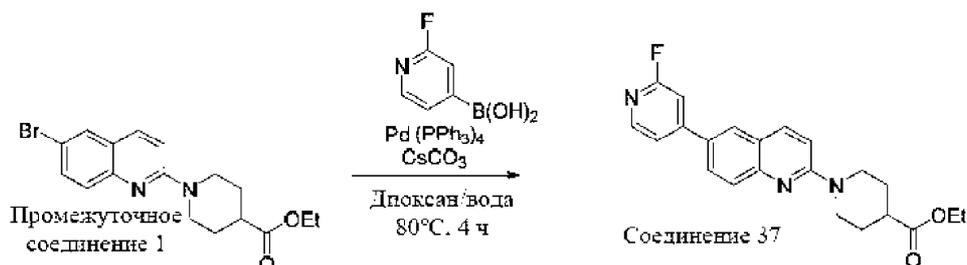
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 38 (гидрохлорид 1-(6-(6-фторпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (3,8 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 35 (этил-1-(6-(6-фторпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (150 мг, 0,3 ммоль) в диоксане (3,8 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 80°C на протяжении 4 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты с получением суспензии при 0°C. Продукт выделяли путем фильтрования, промывали водой и высушивали при высоком вакууме при 40°C. Соединение 38 выделяли в виде грязно-белого твердого вещества (116 мг, 100%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  352,16; т. пл.: 271-274°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  13,68 (bs, 1H), 12,41 (bs, 1H), 8,66 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 8,63-8,44 (m, 1H), 8,45-8,35 (m, 2H), 8,33-8,28 (m, 1H), 8,18-8,05 (m, 1H), 7,65 (d,  $J=9,8$  Гц, 1H), 7,42-7,31 (m, 1H), 4,78-4,47 (m, 2H), 3,60-3,49 (m, 2H), 2,75 (tt,  $J=10,7, 4,3$  Гц, 1H), 2,04 (dd,  $J=13,8, 3,9$  Гц, 2H), 1,84-1,69 (m, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  175,61, 164,34, 161,99, 146,04, 145,89, 140,83, 133,26, 132,62, 131,12, 126,49, 121,63, 113,65, 110,50, 110,12, 47,21, 39,45, 28,06.

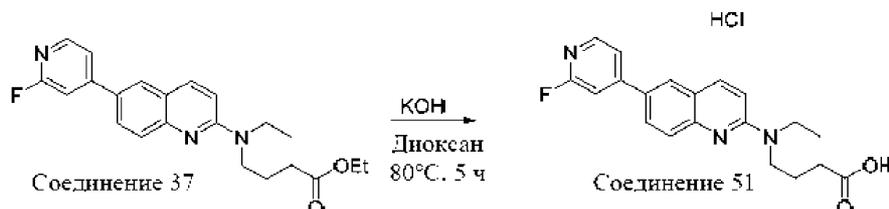
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 37 (этил-1-(6-(2-фторпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (75 мг, 0,06 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (500 мг, 1,3 ммоль), (2-фторпиридин-4-ил)бороновой кислоты (211 мг, 1,5 ммоль) и карбоната цезия (2,5 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (13 мл) и воды (2,1 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 4 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/ $EtOAc$  2:1) с получением соединения 37 в виде грязно-белого твердого вещества (150 мг, 23%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  380,23; т. пл.: 120-121°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,25 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,93 (d,  $J=9,2$  Гц, 2H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,48 (dt,  $J=5,3, 1,7$  Гц, 1H), 7,20 (bs, 1H), 7,05 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,50 (dt,  $J=13,9, 4,0$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,22-3,10 (m, 2H), 2,61 (tt,  $J=11,0, 4,0$  Гц, 1H), 2,05 (dq,  $J=12,3, 3,6$  Гц, 2H), 1,81 (dtd,  $J=13,4, 11,2, 4,0$  Гц, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,61, 165,84, 157,68, 153,73, 148,79, 147,96, 137,78, 130,25, 127,83, 127,48, 125,91, 122,79, 119,15, 110,48, 106,36, 60,55, 44,63, 41,41, 27,94, 14,23.

В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 51 (гидрохлорид 1-(6-(2-фторпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты) является следующим.

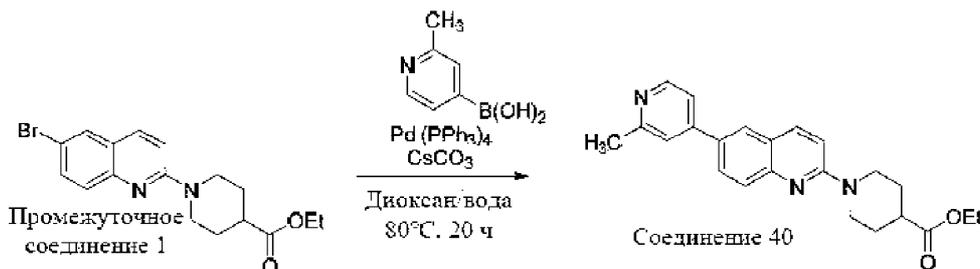


Водный раствор гидроксида калия (15,7 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 37 (этил-

1-(6-(2-фторпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (500 мг, 1,3 ммоль) в диоксане (15,7 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 80°C на протяжении 5 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты с получением суспензии при 0°C. Продукт выделяли путем фильтрования, промывали водой и высушивали при высоком вакууме при 40°C. Соединение 51 выделяли в виде грязно-белого твердого вещества (509 мг, 100%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  352,13; т. пл.: 326-330°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,78 (bs, 1H), 12,39 (bs, 1H), 8,64-8,44 (m, 2H), 8,45-8,33 (m, 2H), 8,29-8,19 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 4,69-4,47 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 2H), 2,75 (tt,  $J=10,7, 4,3$  Гц, 1H), 2,04 (dd,  $J=13,8, 4,0$  Гц, 2H), 1,83-1,68 (m, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  175,63, 165,78, 163,45, 152,18, 148,87, 148,71, 130,74, 127,34, 121,59, 119,88, 113,77, 107,09, 106,70, 47,16, 39,76, 32,58, 28,08.

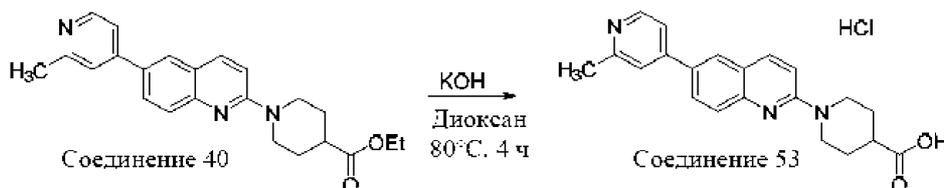
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 40 (этил-1-(6-(2-метилпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (100 мг, 0,09 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (700 мг, 1,9 ммоль), (2-метилпиридин-4-ил)бороновой кислоты (290 мг, 2,1 ммоль) и карбоната цезия (3,5 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (18 мл) и воды (3 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 20 часов. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 1:2) с получением соединения 40 в виде желтого твердого вещества (160 мг, 20%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  376,35; т. пл.: 134-135°C;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,58-8,50 (m, 1H), 7,93 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 7,86 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,81 (dd,  $J=8,7, 2,1$  Гц, 1H), 7,76 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,03 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,49 (dt,  $J=13,6, 3,9$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,15 (ddd,  $J=13,9, 11,6, 2,9$  Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,64, 158,62, 157,55, 149,25, 148,63, 148,39, 137,77, 131,66, 128,13, 127,29, 125,64, 122,88, 120,98, 118,65, 110,35, 60,54, 44,72, 41,44, 27,95, 24,46, 14,24.

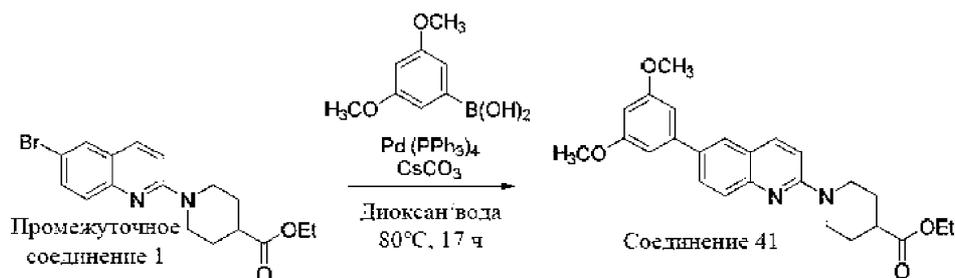
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 53 (гидрохлорид 1-(6-(2-метилпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (8,4 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 40 (этил-1-(6-(2-метилпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (270 мг, 0,7 ммоль) в диоксане (8,4 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 80°C на протяжении 4 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты с получением суспензии при 0°C. Продукт выделяли путем фильтрования, промывали водой и высушивали при высоком вакууме при 40°C. Соединение 53 выделяли в виде желтого твердого вещества (280 мг, 100%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  348,16; т. пл.: 340-345°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,41 (bs, 1H), 8,87-8,80 (m, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,59-8,31 (m, 4H), 8,32-8,25 (m, 1H), 7,65 (d,  $J=9,7$  Гц, 1H), 4,69-4,47 (m, 2H), 3,64-3,54 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,74 (tt,  $J=10,3, 4,1$  Гц, 1H), 2,03 (dd,  $J=13,9, 3,9$  Гц, 2H), 1,83-1,62 (m, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  175,75, 154,20, 134,20, 141,50, 141,82, 130,64, 128,78, 124,36, 121,89, 121,21, 113,67, 46,68, 40,54, 28,12, 19,89.

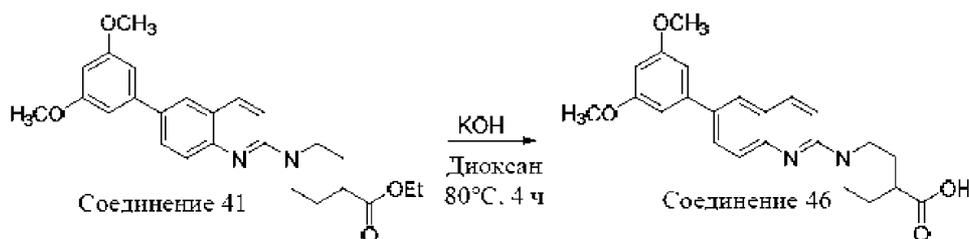
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 41 (этил-1-(6-(3,5-диметоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (100 мг, 0,09 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (700 мг, 1,9 ммоль), (3,5-диметоксифенил)бороновой кислоты (380 мг, 2,1 ммоль) и карбоната цезия (3,5 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (18 мл) и воды (3 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 17 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1) с получением соединения 41 в виде грязно-белого твердого вещества (520 мг, 63%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  421,30; т. пл.: 85-87°C;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,92 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,81-7,71 (m, 3H), 7,02 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 6,82 (d,  $J=2,2$  Гц, 2H), 6,54-6,43 (m, 1H), 4,48 (dt,  $J=13,5, 4,1$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,21-3,08 (m, 2H), 2,60 (tt,  $J=11,0, 4,0$  Гц, 1H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,73, 171,56, 161,12, 157,36, 143,17, 137,70, 134,97, 128,99, 126,85, 125,16, 122,92, 110,20, 105,33, 99,07, 60,52, 55,46, 44,90, 41,49, 27,95, 14,25.

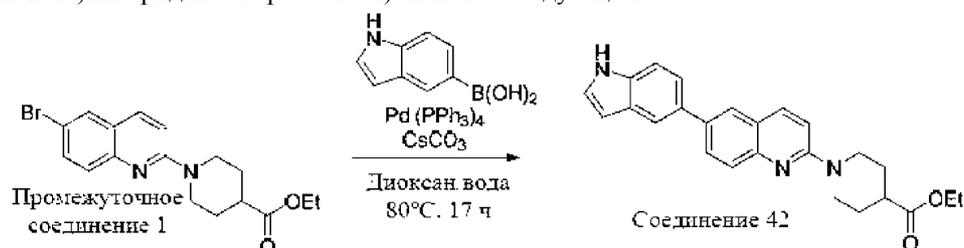
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 46 (1-(6-(3,5-диметоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (5 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 41 (этил-1-(6-(3,5-диметоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (200 мг, 0,4 ммоль) в диоксане (5 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 80°C на протяжении 4 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты с получением суспензии при 0°C. Продукт выделяли путем фильтрования, промывали водой и высушивали при высоком вакууме при 40°C. Соединение 46 выделяли в виде бесцветного твердого вещества (170 мг, 100%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  393,25; т. пл.: 248-251°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,49 (bs, 1H), 8,43 (d,  $J=9,7$  Гц, 1H), 8,33-8,24 (m, 2H), 8,16-8,09 (m, 1H), 7,64 (d,  $J=9,8$  Гц, 1H), 6,92 (d,  $J=2,2$  Гц, 2H), 6,56 (t,  $J=2,2$  Гц, 1H), 4,53-4,45 (m, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,53-3,47 (m, 2H), 2,74 (tt,  $J=10,5, 4,2$  Гц, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  175,65, 161,46, 151,90, 142,98, 141,05, 136,78, 132,49, 131,38, 126,25, 121,54, 113,31, 105,30, 100,16, 55,85, 47,19, 40,36, 28,07.

В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 42 (этил-1-(6-(1H-индол-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.

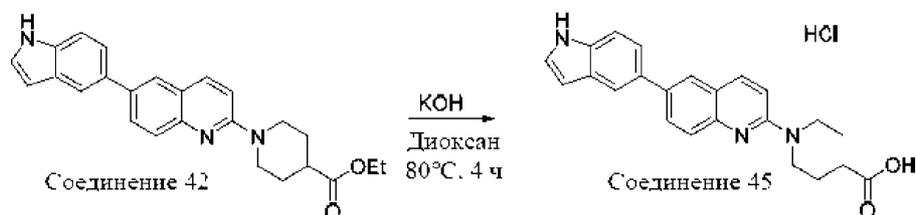


Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (100 мг, 0,09 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (700 мг, 1,9 ммоль), (1H-индол-5-ил)бороновой кислоты (330 мг, 2,1 ммоль) и карбоната цезия (3,5 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (18 мл) и воды (3 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 17 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1) с получением соединения 42 в виде серого твердого вещества (470 мг, 57%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  400,22; т. пл.: 159-162°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,27 (bs, 1H), 7,96-7,92 (m,

2H), 7,90 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,84 (d, J=2 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,02 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,63-6,61 (m, 1H), 4,48 (dt, J=13,7, 3,9 Гц, 2H), 4,17 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,12 (ddd, J=13,3, 11,5, 2,9 Гц, 2H), 2,59 (tt, J=11,1, 4,0 Гц, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,1 Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174,83, 157,25, 146,91, 137,59, 136,52, 135,18, 133,11, 129,60, 128,49, 126,80, 124,89, 124,83, 123,22, 121,87, 119,12, 111,28, 110,10, 102,98, 60,50, 44,98, 41,56, 27,97, 14,25.

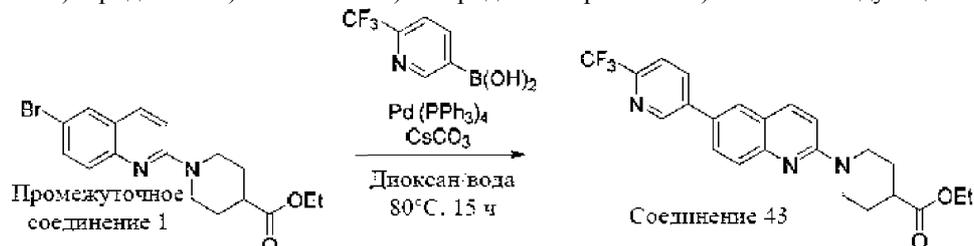
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 45 (гидрохлорид 1-(6-(1H-индол-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (6,3 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 42 (этил-1-(6-(1H-индол-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (200 мг, 0,5 ммоль) в диоксане (6,3 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 60°C на протяжении 4 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты с получением суспензии при 0°C. Продукт выделяли путем фильтрования, промывали водой и высушивали при высоком вакууме при 40°C. Соединение 45 выделяли в виде желтого твердого вещества (185 мг, 80%).

HPLC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  372,24; т. пл.: 318-321°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,44 (bs, 1H), 12,47 (bs, 1H), 11,30 (s, 1H), 8,50-8,43 (m, 1H), 8,39 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,18-8,10 (m, 1H), 7,94 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 4,56-4,47 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 2,75 (tt, J=10,5, 4,2 Гц, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,84-1,69 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  175,65, 151,56, 143,08, 138,90, 136,15, 131,53, 130,01, 128,77, 126,81, 125,48, 121,77, 120,68, 118,79, 113,04, 112,52, 102,04, 47,15, 40,36, 28,06.

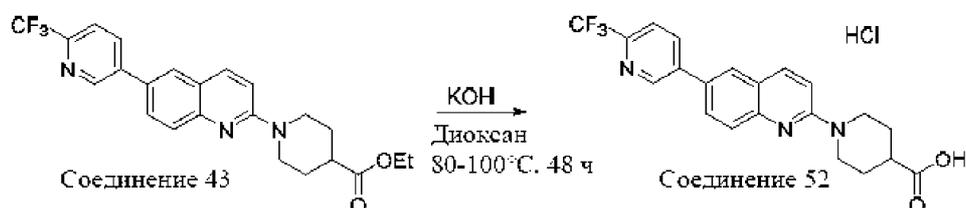
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 43 (этил-1-(6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (100 мг, 0,09 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (700 мг, 1,9 ммоль), (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (400 мг, 2,1 ммоль) и карбоната цезия (3,5 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (18 мл) и воды (3 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 15 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  4:1) с получением соединения 43 в виде бесцветного твердого вещества (230 мг, 26%).

HPLC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  430,21; т. пл.: 183-184°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,02 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,14-8,07 (m, 1H), 7,94 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,85-7,72 (m, 4H), 7,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,51 (dt, J=13,5, 3,9 Гц, 2H), 4,17 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,16 (ddd, J=13,8, 11,4, 2,9 Гц, 2H), 2,62 (tt, J=11,0, 4,0 Гц, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174,62, 157,61, 148,29, 146,41, 146,06, 139,29, 137,64, 135,09, 129,72, 128,22, 127,69, 125,93, 123,13, 122,99, 120,43, 110,52, 60,55, 44,67, 41,43, 27,93, 14,23.

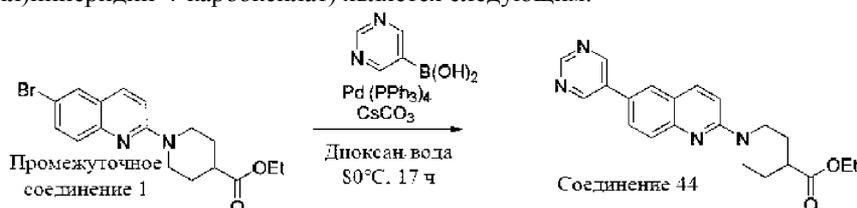
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 52 (гидрохлорид 1-(6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (7,5 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 43 (этил-1-(6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (250 мг, 0,5 ммоль) в диоксане (7,5 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 80°C в течение 24 ч. Через 24 ч добавляли диоксан (7,5 мл), затем водный раствор гидроксида калия (7,5 мл, 5 н. раствор) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси с обратным холодильником в течение 24 ч. Смесь выпаривали и полученный остаток подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты. Осадок не образовался, и водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением соединения 52 в виде грязно-белого твердого вещества (120 мг, 60%).

HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 402,15; т. пл.: 303-307°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,78 (bs, 1H), 12,43 (bs, 1H), 9,21 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,61-8,48 (m, 1H), 8,52-8,45 (m, 1H), 8,45-8,37 (m, 2H), 8,27-8,19 (m, 1H), 8,05 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,67 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,61-4,53 (m, 2H), 3,75-3,41 (m, 2H), 2,75 (tt, J=10,5, 4,4 Гц, 1H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,84-1,69 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 175,66, 152,40, 148,62, 145,61, 143,40, 142,70, 137,90, 136,45, 131,98, 131,15, 127,26, 123,31, 121,68, 121,42, 121,43, 113,69, 47,16, 39,64, 28,09.

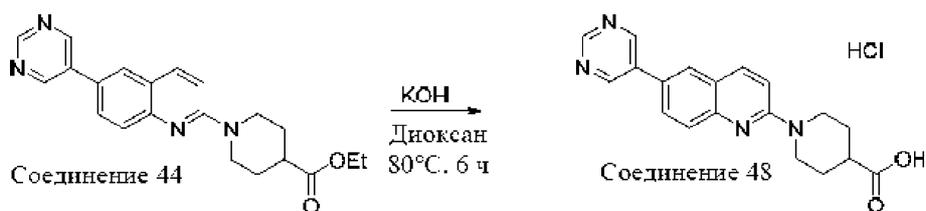
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 44 (этил-1-(6-(пиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (92,4 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,6 ммоль), пиримидин-5-илбороновой кислоты (223 мг, 1,8 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (15 мл) и воды (2,5 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 17 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 1:2) с получением соединения 44 в виде бесцветного твердого вещества (360 мг, 60%).

HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 363,22; т. пл.: 128-130°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,18 (s, 1H), 9,03 (s, 2H), 7,94 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,05 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,50 (dt, J=13,8, 3,9 Гц, 2H), 4,16 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,61 (tt, J=11,0, 4,0 Гц, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 174,62, 157,60, 157,00, 154,69, 148,24, 137,55, 134,18, 127,82, 127,61, 125,52, 123,06, 110,55, 60,54, 44,66, 41,42, 27,93, 14,23.

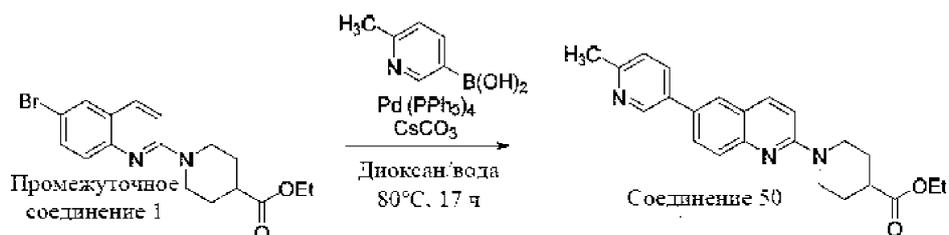
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 48 (гидрохлорид 1-(6-(пиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (6,3 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 44 (этил-1-(6-(пиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (200 мг, 0,5 ммоль) в диоксане (6,3 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 80°C на протяжении 6 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты с получением суспензии при 0°C. Продукт выделяли путем фильтрования, промывали водой и высушивали при высоком вакууме при 40°C. Соединение 48 выделяли в виде бесцветного твердого вещества (200 мг, 100%).

HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 335,20; т. пл.: 306-310°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,94 (bs, 1H), 9,35-9,14 (m, 3H), 8,70 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,51-8,39 (m, 2H), 8,29-8,21 (m, 1H), 7,70 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,61 (bs, 2H), 3,65-3,53 (m, 2H), 2,76 (tt, J=10,6, 4,3 Гц, 1H), 2,05 (dd, J=14,0, 3,9 Гц, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 175,56, 157,86, 155,21, 151,71, 142,78, 137,81, 132,35, 131,02, 130,60, 126,84, 121,57, 119,59, 113,99, 47,52, 39,54, 28,11.

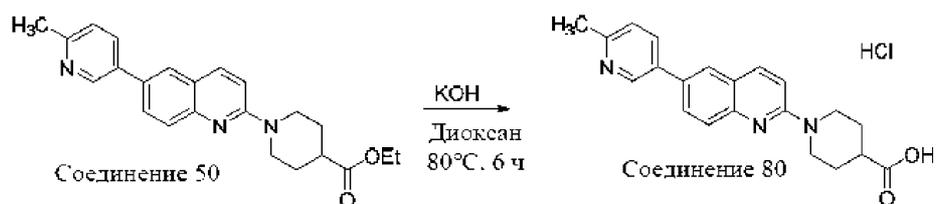
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 50 (этил-1-(6-(6-метилпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (150 мг, 0,13 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (1 г, 2,7 ммоль), (6-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты (410 мг, 3,0 ммоль) и карбоната цезия (5 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (26 мл) и воды (4,2 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 24 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 2:1-1:1) с получением соединения 50 в виде оранжевого твердого вещества (160 мг, 14%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  376,24; т. пл.: 214-218°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,86-8,78 (m, 1H), 7,93 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,83-7,68 (m, 3H), 7,23 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,03 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,48 (dt,  $J=13,5, 3,9$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,14 (ddd,  $J=13,9, 11,5, 2,9$  Гц, 2H), 2,70-2,48 (m, 4H), 2,05 (dd,  $J=13,4, 3,9$  Гц, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,70, 157,40, 156,73, 147,60, 147,40, 137,57, 134,56, 133,51, 131,56, 128,45, 127,31, 125,01, 123,17, 123,06, 110,31, 60,52, 44,79, 41,48, 27,95, 24,10, 14,25.

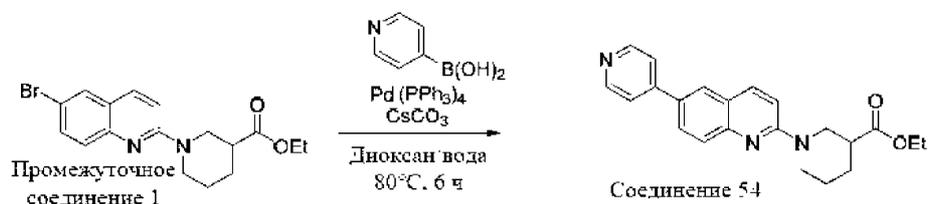
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 80 (гидрохлорид 1-(6-(6-метилпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (4 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 50 (этил-1-(6-(6-метилпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (130 мг, 0,3 ммоль) в диоксане (4 мл).

Обеспечивали перемешивание смеси при 80°C на протяжении 2 ч. Диоксан выпаривали и полученную водную смесь подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты. Осадок не образовался, и водный раствор экстрагировали смесью DCM/isop (7:3), органический слой высушивали с помощью безводного  $Na_2SO_4$ , фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением соединения 80 в виде желтого твердого вещества (112 мг, 100%). HPLC-MS  $[M+H]^+$  348,15; т. пл.: 281-284°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_2O$ )  $\delta$  9,15 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,94 (dd,  $J=8,5, 2,1$  Гц, 1H), 8,57 (d,  $J=9,8$  Гц, 1H), 8,38 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,27 (dd,  $J=8,8, 2,0$  Гц, 1H), 8,17 (t,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,64 (d,  $J=9,8$  Гц, 1H), 4,52 (dt,  $J=14,1, 4,2$  Гц, 2H), 3,78 (ddd,  $J=14,0, 11,0, 3,0$  Гц, 2H), 3,11 (tt,  $J=10,3, 4,5$  Гц, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,41 (dt,  $J=12,5, 4,0$  Гц, 2H), 2,08 (qd,  $J=10,8, 5,5$  Гц, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $D_2O$ )  $\delta$  152,08, 150,13, 145,41, 144,40, 143,31, 138,41, 137,08, 135,99, 131,30, 128,44, 127,30, 121,49, 118,76, 118,09, 113,16, 46,62, 39,45, 27,24, 18,88.

В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 54 (этил-1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-3-карбоксилат) является следующим.

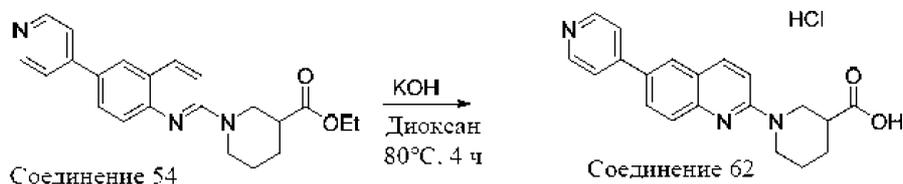


Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (207 мг, 0,18 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-3-карбоксилат) (1,3 г, 3,5 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (480 мг, 3,9 ммоль) и карбоната цезия (6,5 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (33 мл) и воды (5,5 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 6 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 2:1) с получением соединения 54 в виде бесцветного твердого вещества (750 мг, 57%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  362,22; т. пл.: 84-87°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,72-8,64 (m, 2H), 7,95 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,89 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,84 (dd,  $J=8,8, 2,1$  Гц, 1H), 7,80 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H),

7,10 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,60 (ddd, J=13,3, 3,6, 1,8 Гц, 1H), 4,32 (ddd, J=13,2, 4,8, 3,2 Гц, 1H), 4,20 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,28 (ddd, J=13,5, 10,8, 3,0 Гц, 1H), 2,65 (tt, J=9,9, 4,0 Гц, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 1H), 1,30 (t, J=7,1 Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,67, 157,46, 150,21, 148,42, 148,03, 137,73, 131,44, 127,98, 127,40, 125,60, 122,88, 121,32, 110,46, 60,61, 47,36, 45,56, 41,30, 27,58, 24,20, 14,25.

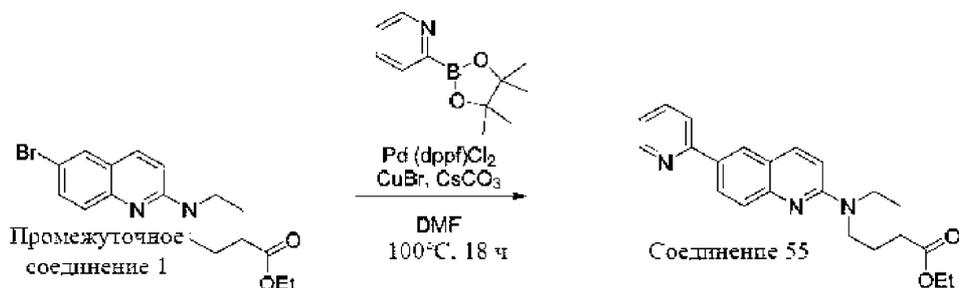
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 62 (гидрохлорид 1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты) является следующим.



Водный раствор гидроксида калия (14 мл, 5 н. раствор) добавляли в раствор соединения 54 (этил-1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-3-карбоксилат) (450 мг, 1,2 ммоль) в диоксане (14 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при 80°C на протяжении 4 ч. Смесь выпаривали и полученный остаток подкисляли с помощью 37% раствора хлористоводородной кислоты. Водный раствор экстрагировали смесью DCM/Isor (7:3), органический слой высушивали с помощью безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали при высоком вакууме с получением желтого остатка. Остаток суспендировали в EtOAc и по каплям добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диэтиловом эфире (1,5 мл, 2 н.) при 0°C с получением суспензии. Твердое вещество отделяли путем фильтрования и соединение 62 выделяли в виде оранжевого твердого вещества (74 мг, 51%).

HPLC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  334,19; т. пл.: 245-250°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,98 (d, J=5,9 Гц, 2H), 8,69-8,66 (m, 1H), 8,48-8,33 (m, 5H), 7,72-7,62 (m, 1H), 4,51-4,37 (m, 1H), 4,37-4,38 (m, 1H), 3,43-3,45 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  174,53, 173,46, 153,82, 148,22, 143,30, 141,81, 130,76, 128,76, 123,72, 121,86, 114,61, 113,92, 65,37, 52,17, 48,94, 26,96, 24,28, 15,63.

В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 55 (этил-1-(6-(пиридин-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Промежуточное соединение 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (250 мг, 0,69 ммоль), пиридин-2-бороновую кислоту, сложный пинаколовый эфир (290 мг, 1,39 ммоль), бромид меди (100 мг, 0,69 ммоль), карбонат цезия (950 мг, 2,9 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (51 мг, 0,069 ммоль) помещали в колбу. Колбу дегазировали с помощью  $\text{N}_2$  в течение 10 мин. Добавляли сухой DMF (25 мл) и полученную смесь дегазировали в течение еще 10 мин, затем реакционную смесь нагревали при 100°C на протяжении 18 ч. Добавляли воду, и водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали с помощью безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали при высоком вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 2:1) с получением соединения 55 в виде бесцветного твердого вещества (167 мг, 46%).

HPLC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  362,24; т. пл.: 134-137°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,73-8,68 (m, 1H), 8,30 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 8,07-7,90 (m, 2H), 7,84-7,74 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,02 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,54-4,48 (m, 2H), 4,16 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,33-3,10 (m, 2H), 2,62 (tt, J=10,8, 4,0 Гц, 1H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  174,58, 157,60, 156,27, 149,94, 148,36, 138,56, 137,64, 132,51, 128,12, 126,62, 125,93, 122,90, 122,53, 120,25, 111,06, 60,41, 44,42, 40,94, 28,02, 14,57.

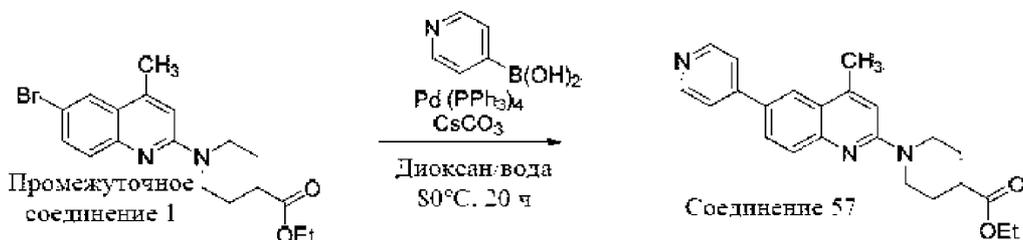
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 61 (1-(6-(пиридин-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



Гидроксид калия (85 мг, 1,5 ммоль) добавляли в раствор соединения 55 (этил-1-(6-(пиридин-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (100 мг, 0,3 ммоль) в смеси MeOH и воды (2,2 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при комнатной температуре в течение 4 ч. MeOH выпаривали и полученную водную смесь подкисляли уксусной кислотой. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при высоком вакууме. Соединение 61 выделяли в виде желтого твердого вещества (53 мг, 48%).

HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 334,19; т. пл.: 280-283°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,70-8,63 (m, 1H), 8,44 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,31-8,22 (m, 1H), 8,12 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,07-7,99 (m, 1H), 7,93-7,84 (m, 1H), 7,62 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,37-7,25 (m, 2H), 4,49-4,41 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 176,84, 157,68, 156,31, 149,91, 148,49, 138,42, 137,61, 132,31, 128,03, 126,61, 125,90, 122,82, 122,47, 120,21, 111,02, 44,71, 41,90, 28,54.

В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 57 (1-(этил-1-(4-метил-6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (175 мг, 0,15 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (1,1 г, 3,03 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (410 мг, 3,33 ммоль) и карбоната цезия (6 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (20 мл) и воды (4 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 20 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 2:1-2:1) с получением соединения 57 в виде бесцветного твердого вещества (600 мг, 53%).

HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 376,29; т. пл.: 287-289°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,01-8,90 (m, 2H), 8,54-8,41 (m, 3H), 8,35 (dd, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,65-7,52 (m, 2H), 4,63-4,47 (m, 2H), 4,10 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,88-2,72 (m, 5H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,05 (dd, J=14,0, 4,1 Гц, 2H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,21 (t, J=7,1, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 174,00, 167,86, 148,76, 131,98, 131,88, 129,28, 129,16, 125,46, 123,87, 122,09, 114,11, 112,91, 73,90, 60,63, 46,74, 34,61, 28,03, 19,61, 14,55.

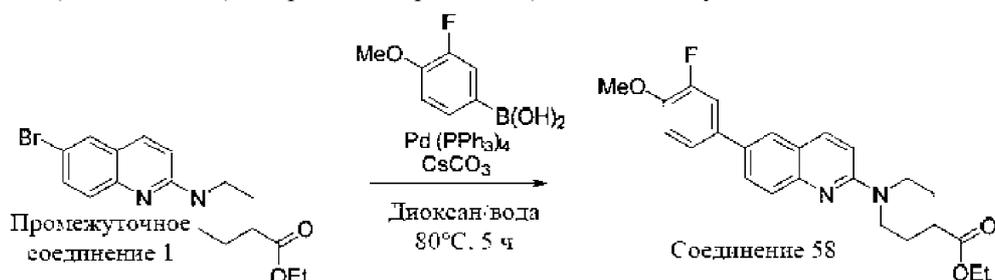
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 56 (1-(4-метил-6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота) является следующим.



Гидроксид калия (300 мг, 5,33 ммоль) добавляли в раствор соединения 57 (1-(этил-1-(4-метил-6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (400 мг, 1,07 ммоль) в смеси MeOH и воды (11 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при комнатной температуре в течение 4 ч. MeOH выпаривали и полученную водную смесь подкисляли уксусной кислотой. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при высоком вакууме. Соединение 56 выделяли в виде бесцветного твердого вещества (300 мг, 85%).

HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 348,23; т. пл.: 340-342°C; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,66-8,61 (m, 2H), 8,23-8,18 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,65 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,21 (bs, 1H), 4,52-4,43 (m, 2H), 3,15-3,07 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,62-2,55 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 176,65, 157,53, 150,36, 148,50, 147,39, 146,09, 130,13, 127,95, 127,64, 123,37, 122,73, 121,32, 111,13, 44,09, 40,26, 27,83, 19,29.

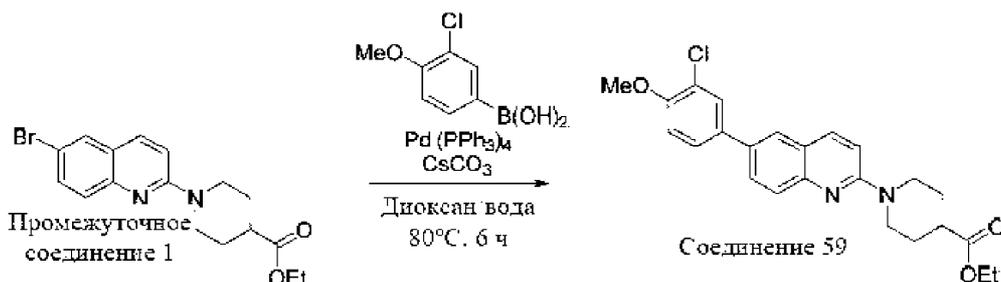
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 58 (этил-1-(6-(3-фтор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (96 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,66 ммоль), (3-фтор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (310 мг, 1,83 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 5 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 3:1) с получением соединения 58 в виде бесцветного твердого вещества (417,3 мг, 52%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  409,27; т. пл.: 150-152°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,91 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 7,79-7,69 (m, 3H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,08-6,97 (m, 2H), 4,47 (dt,  $J=13,5, 3,9$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,13 (ddd,  $J=13,8, 11,5, 2,9$  Гц, 2H), 2,59 (tt,  $J=11,0, 4,0$  Гц, 1H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,73, 157,28, 153,86, 151,43, 146,71, 137,59, 134,29, 133,52, 126,98, 124,55, 123,01, 122,48, 114,64, 113,72, 110,26, 60,52, 56,40, 44,87, 41,48, 27,94, 14,23.

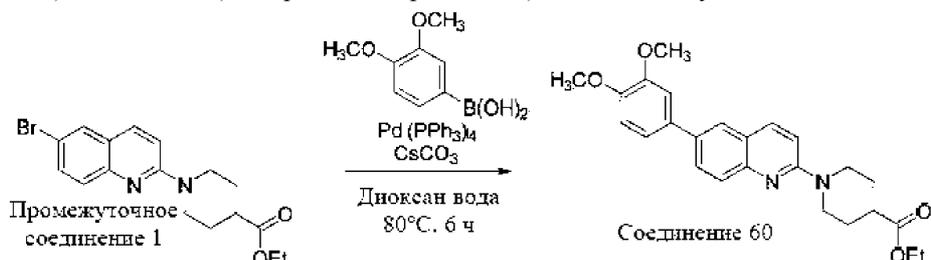
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 59 (этил-1-(6-(3-хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (96 мг, 0,083 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,66 ммоль), (3-хлор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (341 мг, 1,83 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 6 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 3:1) с получением соединения 59 в виде бесцветного твердого вещества (400 мг, 57%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  425,24; т. пл.: 145-147°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,91 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 7,79-7,65 (m, 4H), 7,58-7,49 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 4,47 (dt,  $J=13,5, 3,9$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,13 (ddd,  $J=13,8, 11,5, 2,9$  Гц, 2H), 2,59 (tt,  $J=11,0, 4,0$  Гц, 1H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,73, 157,29, 154,14, 137,59, 137,12, 134,48, 133,35, 132,04, 128,70, 127,00, 126,09, 124,56, 123,02, 122,81, 112,34, 110,27, 60,52, 56,28, 44,87, 41,48, 27,94, 14,23.

В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 60 (этил-1-(6-(3,4-диметоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.

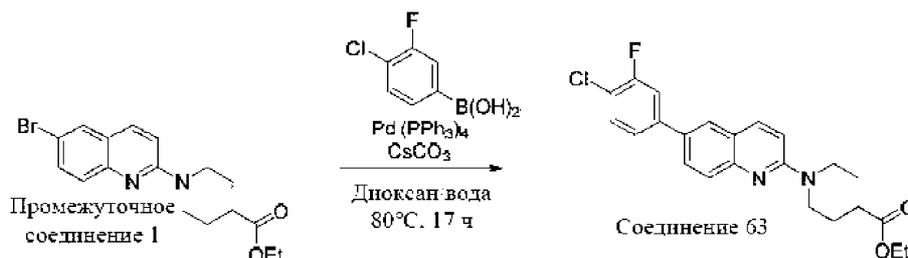


Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (135 мг, 0,12 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (840 мг,

2,33 ммоль), (3,4-диметоксифенил)бороновой кислоты (470 мг, 2,56 ммоль) и карбоната цезия (4,2 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (22 мл) и воды (3,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 6 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 2:1) с получением соединения 60 в виде бесцветного твердого вещества (500 мг, 51%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  421,29; т. пл.: 151-153°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,92 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,81-7,67 (m, 3H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,02 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,47 (dt,  $J=13,4, 3,9$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,12 (ddd,  $J=13,8, 11,4, 2,8$  Гц, 2H), 2,59 (tt,  $J=11,1, 4,0$  Гц, 1H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,76, 157,27, 149,20, 148,39, 137,53, 134,90, 134,01, 128,86, 126,90, 124,49, 123,06, 119,29, 111,55, 110,35, 110,20, 60,51, 55,99, 44,90, 41,50, 27,95, 14,24.

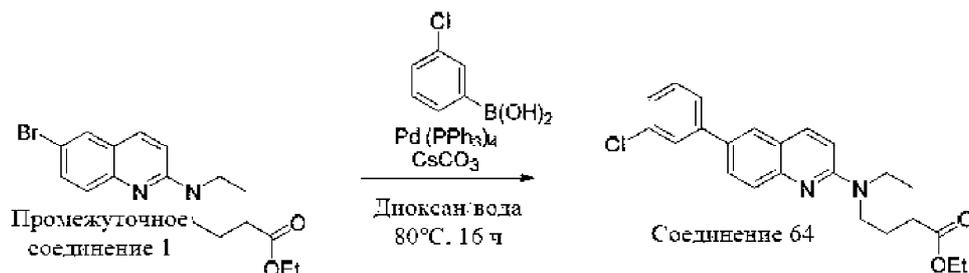
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 63 (этил-1-(6-(4-хлор-3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (90 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,6 ммоль), (4-хлор-3-фторфенил)бороновой кислоты (300 мг, 1,7 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (15 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 17 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 6:1-4:1) с получением соединения 63 в виде бесцветного твердого вещества (510 мг, 75%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  413,19; т. пл.: 115-116°C;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,90 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 7,84-7,63 (m, 3H), 7,55-7,40 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,02 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,49 (dt,  $J=13,7, 4,0$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,24-3,10 (m, 2H), 2,60 (tt,  $J=11,0, 3,9$  Гц, 1H), 2,05 (dd,  $J=13,5, 3,7$  Гц, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,66, 159,35, 157,38, 141,63, 137,68, 130,78, 128,36, 127,49, 125,16, 123,19, 122,89, 119,44, 119,30, 114,98, 114,81, 110,38, 60,54, 44,81, 41,44, 27,95, 14,25.

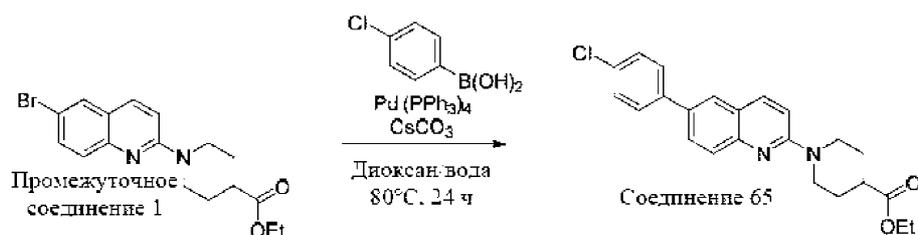
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 64 (этил-1-(6-(3-хлорфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (90 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,6 ммоль), (3-хлорфенил)бороновой кислоты (284 мг, 1,8 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (15 мл) и воды (3 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 16 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 6:1) с получением соединения 64, в виде грязно-белого твердого вещества (510 мг, 80%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  395,21; т. пл.: 117-120°C;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,92 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 7,80-7,73 (m, 3H), 7,66 (bs, 1H), 7,55 (d,  $J=1,1$ , 1H), 7,38 (m, 1H), 7,30 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,03 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,49 (dt,  $J=13,4, 4,0$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,20-3,09 (m, 2H), 2,60 (tt,  $J=11,1, 4,0$  Гц, 1H), 2,05 (dd,  $J=13,3, 3,8$  Гц, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,72, 157,46, 147,82, 142,82, 137,64, 134,69, 133,43, 130,01, 128,62, 127,16, 127,10, 126,86, 125,27, 125,13, 122,98, 110,29, 60,53, 44,80, 41,50, 27,96, 14,27.

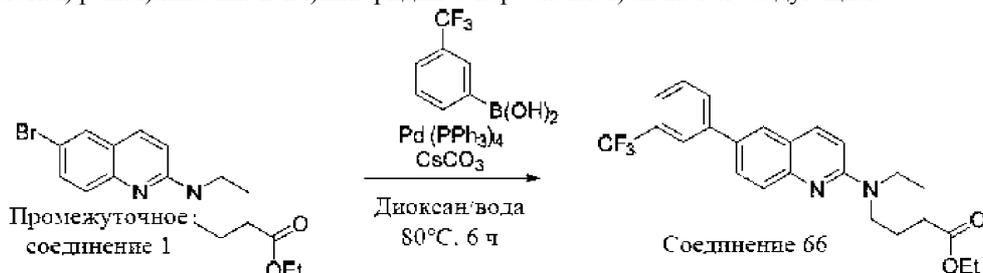
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 65 (этил-1-(6-(4-хлорфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (90 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,6 ммоль), (4-хлорфенил)бороновой кислоты (284 мг, 1,8 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (15 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 24 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1-2:1) с получением соединения 65 в виде грязно-белого твердого вещества (390 мг, 60%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  395,21; т. пл.: 160-164°C;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,91 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 7,81-7,69 (m, 3H), 7,59 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,41 (d,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,02 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,53-4,44 (m, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,22-3,04 (m, 2H), 2,60 (tt,  $J=11,1, 4,0$  Гц, 1H), 2,05 (dd,  $J=13,5, 3,8$  Гц, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,63, 166,58, 154,29, 139,28, 137,63, 133,01, 128,94, 128,44, 128,24, 127,80, 126,46, 125,01, 122,88, 110,32, 60,56, 44,96, 41,38, 27,96, 14,25.

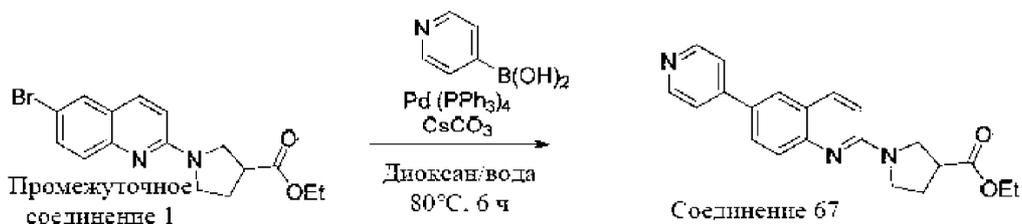
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 66 (этил-1-(6-(3-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (90 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,6 ммоль), (43-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (345 мг, 1,7 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 24 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1) с получением соединения 66 в виде грязно-белого твердого вещества (520 мг, 75%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  429,22; т. пл.: 135-136°C;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,97-7,90 (m, 2H), 7,87-7,74 (m, 4H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,04 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,50 (dt,  $J=13,6, 4,0$  Гц, 2H), 4,17 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,15 (t,  $J=12,3$  Гц, 2H), 2,61 (tt,  $J=11,0, 4,0$  Гц, 1H), 2,06 (dd,  $J=13,4, 3,7$  Гц, 2H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  199,02, 174,68, 157,41, 141,73, 137,69, 131,57, 131,31, 131,05, 130,24, 129,24, 128,64, 127,25, 125,40, 123,73, 123,53, 122,98, 110,36, 60,54, 44,83, 41,46, 27,96, 14,24.

В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 67 (этил-1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат) является следующим.

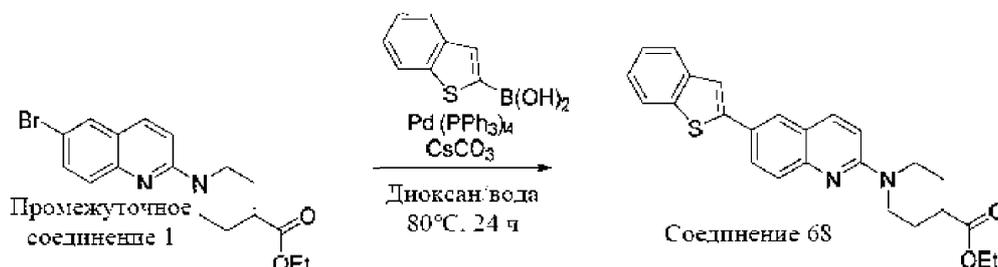


Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (127 мг, 0,11 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (800 мг, 2,3 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (310 мг, 2,5 ммоль) и карбоната цезия (4 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (20 мл) и воды (3,4 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 6 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 1:2). Продукт перекристаллизовывали из isop и соединение 67 выделяли в виде желтого твердого вещества (279 мг, 50%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  348,20; т. пл.: 145-147°C;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,67-8,62 (m, 2H), 7,93 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,90-7,79 (m, 3H), 7,61-7,56 (m, 2H), 6,78 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 4,20 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 4,03-3,64

(m, 4H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,18, 167,28, 150,15, 148,04, 137,81, 131,05, 128,26, 126,75, 125,93, 122,64, 121,31, 110,82, 61,07, 49,40, 46,58, 43,05, 28,69, 14,23.

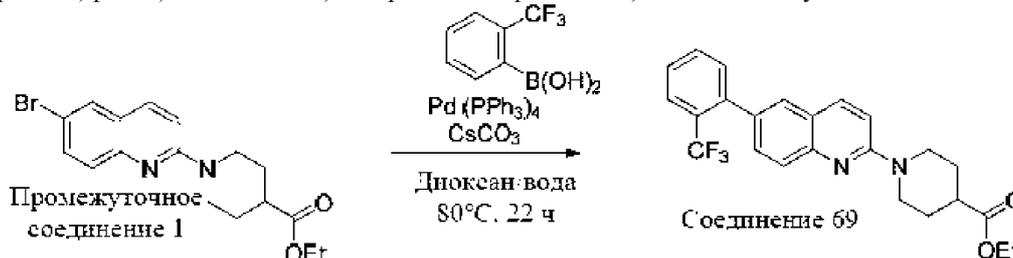
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 68 (этил-1-(6-(бензо[b]тиофен-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (90 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,6 ммоль), бензо[b]тиофен-2-илбороновой кислоты (323 мг, 1,8 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (15 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 24 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 8:1) с получением соединения 68 в виде светло-коричневого твердого вещества (100 мг, 12%).

HPLC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  417,20; т. пл.: 199-201°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02-7,86 (m, 3H), 7,89-7,69 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,39-7,27 (m, 2H), 7,02 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,49 (dt, J=13,8, 4,0 Гц, 2H), 4,17 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,60 (tt, J=11,0, 4,0 Гц, 1H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,1 Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174,66, 169,30, 144,30, 140,91, 140,07, 139,32, 137,62, 127,99, 127,97, 124,70, 124,52, 124,15, 123,40, 122,22, 118,95, 110,37, 60,55, 44,82, 41,43, 27,96, 14,25.

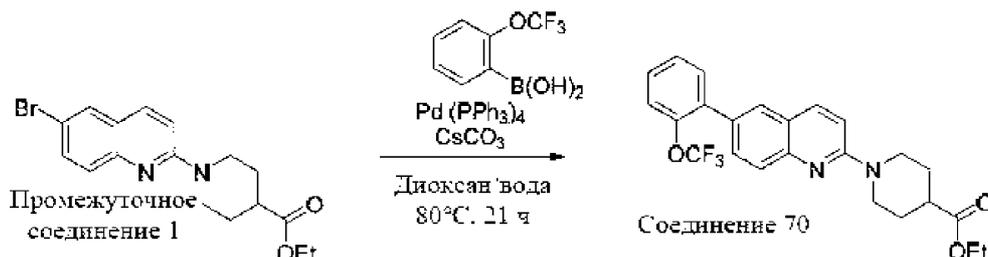
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 69 (этил-1-(6-(2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (90 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,6 ммоль), (2-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (345 мг, 1,8 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (15 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 22 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 6:1) с получением соединения 69 в виде бесцветного твердого вещества (509 мг, 70%).

HPLC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  429,15; т. пл.: 168-170°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,58-8,30 (m, 2H), 7,96-7,85 (m, 2H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,75-7,60 (m, 3H), 7,49 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,62-4,48 (m, 2H), 4,11 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,59-3,48 (m, 2H), 2,84 (tt, J=10,5, 6,1 Гц, 1H), 2,05 (dd, J=14,1, 3,7 Гц, 2H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,20 (t, J=7,1 Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178,71, 144,41, 137,97, 137,68, 137,50, 133,75, 133,42, 133,18, 132,40, 132,11, 131,42, 131,37, 130,69, 127,97, 125,53, 118,45, 51,79, 44,63, 32,72, 19,30.

В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 70 (этил-1-(6-(2-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.

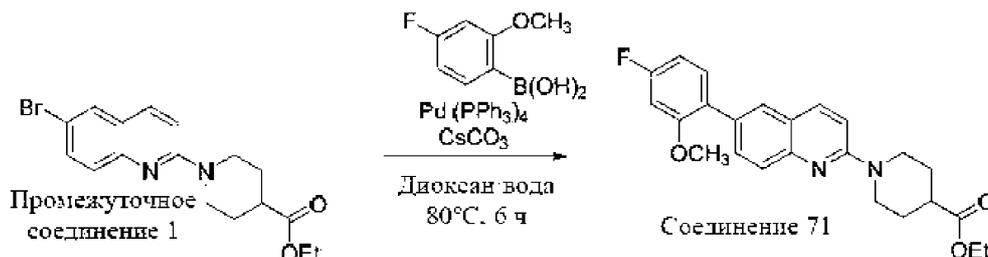


Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (90 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспен-

зию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,6 ммоль), (2-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты (354 мг, 1,8 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (15 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 21 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 6:1) с получением соединения 70 в виде бесцветного твердого вещества (564 мг, 75%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  445,12; т. пл.: 161-164°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,49-8,37 (m, 2H), 8,04 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,68-7,48 (m, 5H), 4,60-4,51 (m, 2H), 4,10 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,58-3,45 (m, 2H), 2,84 (ddt,  $J=15,0, 10,6, 4,7$  Гц, 1H), 2,05 (dd,  $J=13,6, 3,9$  Гц, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,20 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173,44, 151,64, 146,13, 143,11, 137,78, 134,27, 133,37, 131,41, 129,48, 127,79, 127,41, 121,60, 120,82, 120,31, 111,09, 60,98, 47,85, 39,73, 27,90, 14,16.

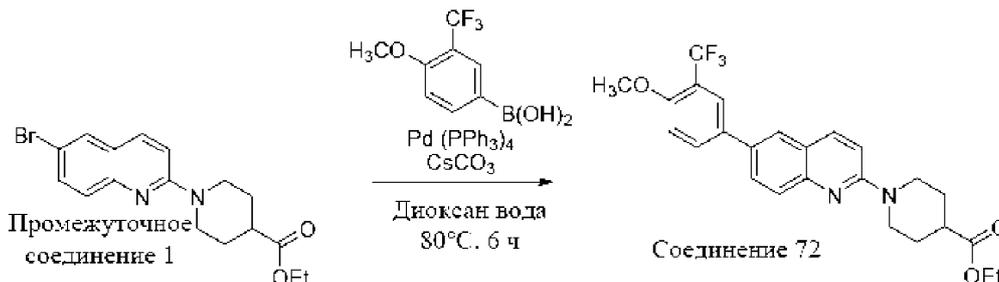
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 71 (этил-1-(6-(4-фтор-2-метоксифенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (96 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,66 ммоль), (4-фтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты (311 мг, 1,83 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 6 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 2:1) с получением соединения 71 в виде бесцветного твердого вещества (442 мг, 65%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  409,24; т. пл.: 93-96°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,92 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,78-7,67 (m, 3H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,03 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 6,82-6,71 (m, 2H), 4,50 (dt,  $J=13,4, 3,9$  Гц, 2H), 4,19 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,22-3,10 (m, 2H), 2,62 (tt,  $J=11,0, 4,0$  Гц, 1H), 2,07 (dd,  $J=13,5, 3,8$  Гц, 2H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,30 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,72, 164,17, 161,73, 157,65, 137,71, 131,51, 127,44, 126,44, 122,66, 109,94, 107,24, 107,03, 99,58, 99,33, 60,50, 55,80, 45,04, 41,48, 27,91, 14,24.

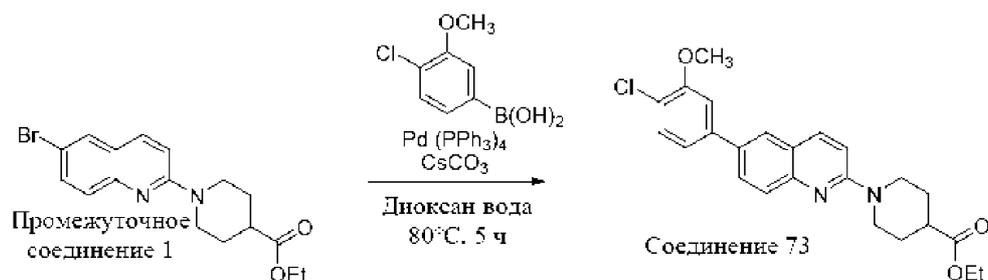
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 72 (этил-1-(6-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (96 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,66 ммоль), (4-метокси-3-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (402 мг, 1,83 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 6 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 2:1) с получением соединения 72 в виде бесцветного твердого вещества (749 мг, 98%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  459,10; т. пл.: 137-141°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,95 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,86 (d,  $J=2,4$  Гц, 2H), 7,80-7,72 (m, 3H), 7,09 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,04 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,49 (dt,  $J=13,5, 4,0$  Гц, 2H), 4,17 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,25-3,10 (m, 2H), 2,62 (tt,  $J=10,9, 4,0$  Гц, 1H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,57, 156,67, 132,90, 132,14, 131,49, 128,56, 128,44, 127,74, 125,65, 125,03, 124,66, 122,84, 122,32, 119,25, 118,94, 112,48, 110,39, 60,58, 56,13, 45,14, 41,27, 27,93, 14,23.

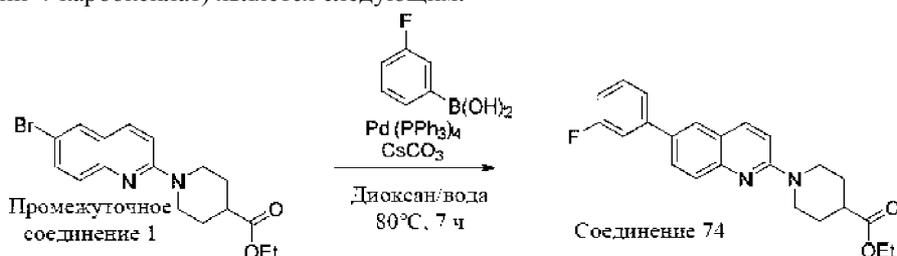
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 73 (этил-1-(6-(4-хлор-3-метоксифенил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (96 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,66 ммоль), (4-хлор-3-метоксифенил)бороновой кислоты (371 мг, 1,99 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 5 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1) с получением соединения 73 в виде бесцветного твердого вещества (420 мг, 60%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  425,18; т. пл.: 146-148°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,28-7,94 (m, 2H), 7,85-7,68 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,08-7,01 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,39-3,21 (m, 2H), 2,64 (tt,  $J=10,7, 4,1$  Гц, 1H), 2,19-2,02 (m, 2H), 1,96-1,76 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174,45, 156,67, 155,22, 131,79, 130,44, 130,02, 125,14, 122,53, 121,55, 119,97, 112,73, 110,83, 110,49, 108,10, 100,68, 60,67, 56,25, 45,41, 41,06, 27,91, 14,24.

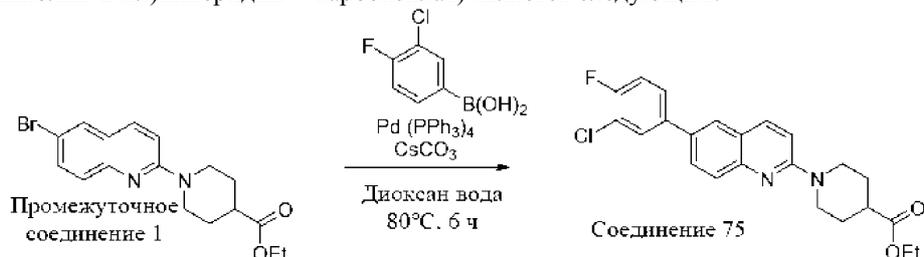
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 74 (этил-1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (96 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,66 ммоль), (43-фторфенил)бороновой кислоты (280 мг, 1,99 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 7 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1) с получением соединения 74 в виде грязно-белого твердого вещества (421 мг, 62%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  379,24; т. пл.: 120-123°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,91-7,74 (m, 3H), 7,53-7,31 (m, 3H), 7,08-6,98 (m, 2H), 4,49 (dt,  $J=13,5, 4,0$  Гц, 2H), 4,17 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,27-3,11 (m, 2H), 2,61 (tt,  $J=10,9, 4,0$  Гц, 1H), 2,07 (dd,  $J=13,5, 3,8$  Гц, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174,64, 164,25, 162,30, 157,03, 143,15, 138,01, 133,92, 130,29, 128,89, 125,24, 122,85, 122,60, 122,61, 113,73, 110,34, 60,57, 44,99, 41,38, 27,95, 14,26.

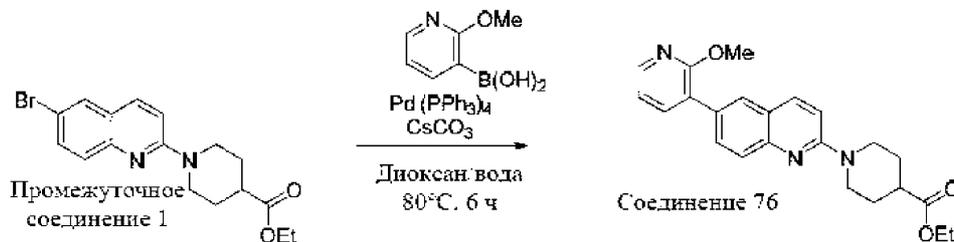
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 75 (этил-1-(6-(3-хлор-4-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (96 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,66 ммоль), (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (345 мг, 1,99 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 6 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 4:1) с получением соединения 75 в виде бесцветного твердого вещества (664 мг, 97%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  413,16; т. пл.: 143-146°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,93 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,78-7,65 (m, 3H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 7,04 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,49 (dt,  $J=13,5, 3,9$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,25-3,14 (m, 2H), 2,62 (tt,  $J=10,8, 4,0$  Гц, 1H), 2,07 (dd,  $J=13,5, 3,8$  Гц, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,55, 158,70, 156,23, 138,07, 129,05, 126,64, 126,57, 125,11, 122,74, 121,37, 117,17, 116,95, 116,74, 110,45, 60,59, 45,09, 41,26, 27,92, 14,23.

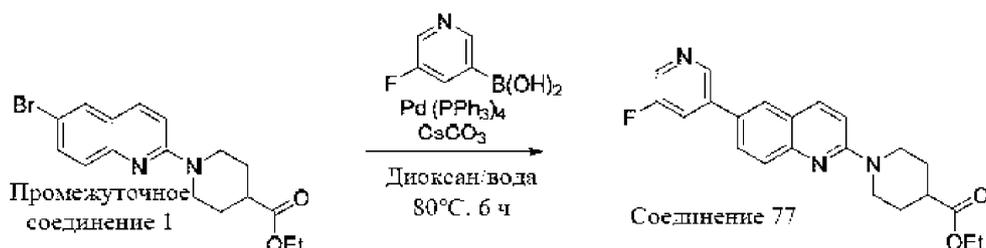
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 76 (этил-1-(6-(2-метоксипиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (96 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,66 ммоль), (2-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (305 мг, 1,99 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 6 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 2:1) с получением соединения 76 в виде грязно-белого твердого вещества (515 мг, 79%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  392,26; т. пл.: 105-107°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,22-8,12 (m, 1H), 7,90 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 7,84-7,61 (m, 4H), 7,05-6,95 (m, 2H), 4,48 (dt,  $J=13,6, 3,9$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,13 (ddd,  $J=13,9, 11,4, 2,8$  Гц, 2H), 2,59 (tt,  $J=11,0, 4,0$  Гц, 1H), 2,04 (dd,  $J=13,4, 3,8$  Гц, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,73, 161,01, 157,46, 147,41, 145,38, 138,51, 137,62, 130,78, 130,58, 127,46, 126,28, 124,54, 122,69, 117,14, 110,00, 60,50, 53,53, 44,89, 41,52, 27,92, 14,24.

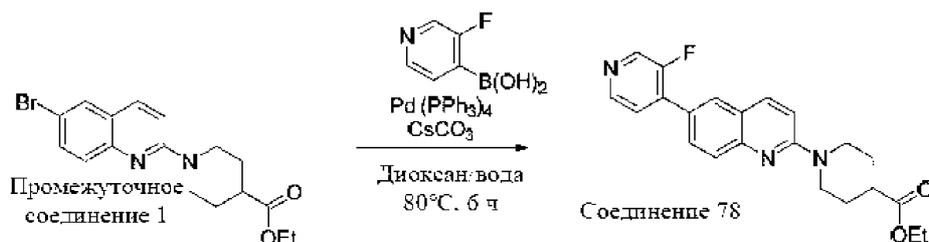
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 77 (этил-1-(6-(5-фторпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (96 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,66 ммоль), (5-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты (280 мг, 1,99 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 6 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 2:1) с получением соединения 77 в виде грязно-белого твердого вещества (540 мг, 86%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  380,21; т. пл.: 113-115°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,77-8,74 (m, 1H), 8,43 (d,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,93 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,86-7,71 (m, 3H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,05 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,50 (dt,  $J=13,9, 3,9$  Гц, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,15 (ddd,  $J=13,8, 11,4, 2,9$  Гц, 2H), 2,61 (tt,  $J=11,0, 4,0$  Гц, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,65, 161,07, 158,52, 157,55, 143,94, 138,18, 137,64, 136,20, 129,84, 128,29, 127,52, 125,71, 122,96, 120,87, 110,49, 60,55, 44,72, 41,43, 27,93, 14,23.

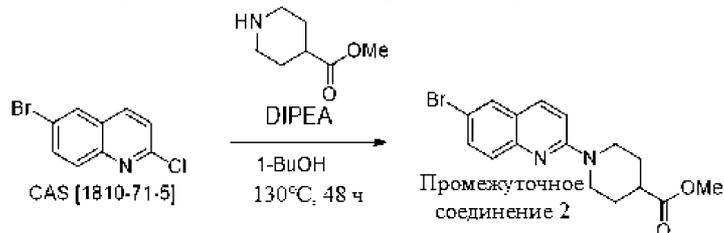
В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 78 (этил-1-(6-(3-фторпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (96 мг, 0,08 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1 (этил-1-(6-бромхиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (600 мг, 1,66 ммоль), (3-фторпиридин-4-ил)бороновой кислоты (280 мг, 1,99 ммоль) и карбоната цезия (3 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (16 мл) и воды (2,6 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 6 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 2:1-1:2) с получением соединения 78 в виде желтого твердого вещества (100 мг, 16%).

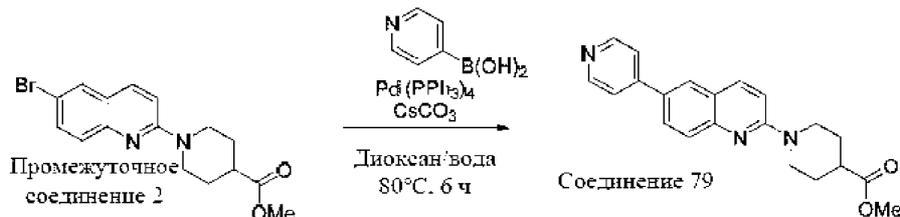
HPLC-MS  $[M+H]^+$  380,16; т. пл.: 97-101°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,63-8,51 (m, 1H), 8,47 (d,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,08-7,85 (m, 3H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,05 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,57-4,47 (m, 2H), 4,16 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,63 (tt,  $J=10,8, 4,0$  Гц, 1H), 2,07 (dd,  $J=13,4, 3,9$  Гц, 2H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,52, 171,94, 165,46, 146,00, 145,95, 139,17, 138,91, 135,76, 132,10, 129,87, 128,02, 126,84, 124,01, 122,50, 110,41, 60,59, 44,95, 41,28, 27,93, 14,23.

В одном варианте осуществления способ синтеза соединений, представляющих собой промежуточное соединение 2 (метил-1-(6-бромхиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



DIPEA (5 мл) добавляли в суспензию 2-хлор-6-бромхиолина (1 г, 4,1 ммоль) и метилизонинокотата (650 мг, 4,5 ммоль) в 1-BuOH (20 мл) и обеспечивали перемешивание смеси при 130°C на протяжении 24 ч. Растворитель выпаривали, и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 2:1) с получением промежуточного соединения 2 в виде грязно-белого твердого вещества (572 мг, 98%).

В одном варианте осуществления способ синтеза соединения 79 (метил-1-(6-(пиридин-4-ил)хиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) является следующим.



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (80 мг, 0,07 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 2 (метил-1-(6-бромхиолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат) (480 мг, 1,39 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (285 мг, 1,66 ммоль) и карбоната цезия (2,4 мл, 3 М раствор) в смеси диоксана (10 мл) и воды (2 мл). Обеспечивали перемешивание суспензии при 80°C на протяжении 5 ч. Растворитель выпаривали при высоком вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc 2:1). Неочищенный продукт растворяли в горячем изор, все еще горячим фильтровали и обеспечивали охлаждение фильтрата при 0°C. Кристаллы продукта собирали путем фильтрования. Продукт, соединение 79, выделяли в виде грязно-белого твердого вещества (204 мг, 42%).

HPLC-MS  $[M+H]^+$  348,13; т. пл.: 153-155°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,70-8,61 (m, 2H), 7,93 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,87 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,85-7,73 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,04 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,50 (dt,  $J=13,4, 3,9$  Гц, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,15 (ddd,  $J=13,9, 11,5, 2,9$  Гц, 2H), 2,63 (tt,  $J=11,0, 4,0$  Гц, 1H), 2,05 (dd,  $J=13,5, 3,8$  Гц, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  175,05, 157,59, 150,22, 148,44, 148,03, 137,74, 131,49, 128,01, 127,40, 125,62, 122,91, 121,32, 110,36, 51,79, 44,69, 41,32, 27,92.

В одном варианте осуществления предпочтительные соединения общей формулы I являются следующими:

1-(6-(4-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота;  
 этил-1-(6-(2-метоксипиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;  
 этил-1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;  
 1-(6-(3-фтор-4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота;  
 1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота;  
 этил-1-(6-(6-метоксипиримидин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;  
 этил-1-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;  
 1-(6-(4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота;  
 гидрохлорид                      этил-1-(6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;  
 этил-1-(6-(3-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;  
 этил-1-(6-(3-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;  
 1-(6-(3-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота;  
 этил-1-(6-(6-метилпиримидин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;  
 этил-1-(6-(пиримидин-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;  
 этил-1-(6-(3-фтор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;  
 этил-1-(6-(4-хлор-3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;  
 этил-1-(6-(2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;  
 этил-1-(6-(4-фтор-2-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, N-оксид, стереоизомер, стереоизомер, в частности диастереоизомер, энантиомер или атропоизомеры или их смеси, полиморф или сложный эфир.

#### Пример 2.

В одном варианте осуществления анализ цитотоксичности *in vitro* проводили следующим образом. Анализ цитотоксичности *in vitro* проводили в клеточной линии HepG2 с применением анализа восстановления тетразолия для оценки жизнеспособности клеток (восстановление MTS, как описано Coqy A. et al. (Cancer Commun. 1991, 3 (7), 207-212)). Анализ проводили в 96-луночных планшетах в течение 48 ч при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> в инкубационной среде (DMEM с низким содержанием глюкозы с GlutaMax, 10% FBS, 1% пенициллина/стрептомицина и DMSO). Клетки подвергали воздействию 8 разных концентраций соединения в последовательных разбавлениях (обычно основание 2), плюс положительный контроль (соединение в концентрации, которая, как известно, понижает жизнеспособность клеток на более 50%) и отрицательный контроль (инкубационная среда). Для каждого условия анализировали лунки в шести повторностях. Исходные растворы соединений получали в DMSO при 20 мМ, когда это возможно, стерилизовали фильтрованием, разделяли на аликвоты и хранили при -20°C. Максимальные испытываемые концентрации соединений зависят от их растворимости в инкубационной среде и от максимальной части DMSO в процентах, допустимой без утраты жизнеспособности клеток. В конце инкубационного периода добавляли реагент, представлявший собой тетразолий (раствор CellTiter 96® AQ<sub>aqueous</sub> от Promega); клетки инкубировали в течение еще 3 ч с содействием восстановлению тетразолия до формазана живыми клетками. Количество полученного растворимого формазана оценивали путем считывания поглощения при 490 нм на планшет-ридере со спектрофотометром. Среднее значение поглощения для лунок с отрица-

тельным контролем соответствовало 100% жизнеспособности клеток; поглощение, полученное при каждом испытываемом условии, затем превращали в значение жизнеспособности клеток в процентах -эти результаты наносили на график относительно концентрации соединения и осуществляли нелинейную регрессионную аппроксимацию. Когда это возможно,  $IC_{50}$  рассчитывали как концентрацию соединения, которая обеспечивает снижение жизнеспособности клеток на 50%.

Пример 3.

В одном варианте осуществления анализ чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* на основе REMA проводили следующим образом. Чувствительность *M. tuberculosis* получали путем подвергания чувствительного *M. tuberculosis* H37Rv, в частности штамма ATCC 25618 *M. tuberculosis*, воздействию разных соединений и оценки ингибирования ее роста с помощью способа REMA (анализ микротитрованием резазурина), основанного на Palomino JC et al. (*Mycobacterium tuberculosis* Antimicrob. Agents Chemother. 2002, 46, 8, 2720-2722). Анализ проводили в 96-луночных планшетах в течение 6 дней при 37°C в среде Middlebrook 7H9. Клетки подвергали воздействию 8 разных концентраций соединений в двукратных последовательных разведениях; инкубационную среду применяли в качестве отрицательного контроля и получали 2 положительных контроля: рифампицин в концентрации, которая, как известно, подавляет рост, и моксифлоксацин в 8 разных концентрациях, от отсутствия подавления роста до полного подавления роста. Исходные растворы соединений получали в DMSO в концентрации по меньшей мере 40× выше чем максимальная испытываемая концентрация. В конце инкубационного периода добавляли резазурин и клетки инкубировали в течение еще 2 дней с содействием изменению цвета резазурина от синего до розового каждый раз, когда происходил рост. Цвета регистрировали и наименьшую концентрацию, при которой не наблюдали изменения цвета (последняя синяя лунка), принимали как минимальную подавляющую концентрацию (MIC) этого соединения для *M. tuberculosis*.

Пример 4.

В одном варианте осуществления анализ метаболической стабильности проводили следующим образом. Метаболическую стабильность оценивали путем инкубирования испытываемых соединений в 96-луночных планшетах с использованием 5 аликвот по 40 мкл (одна для каждого момента времени) в инкубационной среде на основе микросом печени. Данная среда содержала  $MgCl_2$  (3,3 мМ), NADPH-кофакторную систему (NADPH (3 мМ), глюкоза-6-фосфат (5,3 мМ), глюкоза-6-фосфатдегидрогеназу (0,67 единицы/мл)) и 0,42 мг белков микросом печени на мл в фосфатном буфере (100 мМ, pH 7,4). Контрольные инкубации проводили, заменяя NADPH-кофакторную систему на фосфатный буфер. Испытуемые соединения (1 мкМ, конечная концентрация растворителя 1,6%) инкубировали с микросомами при 37°C и при круговом встряхивании при 100 об/мин. Имипрамин и пропранолол инкубировали параллельно в качестве эталонных соединений. Каждую реакцию проводили в двух повторностях. Анализировали пять моментов времени в течение 60 мин. Реакции останавливали путем добавления 12 объемов 90% ацетонитрила в воде в инкубируемые аликвоты, затем осаживали белки путем центрифугирования.

Надосадочные жидкости анализировали с применением HPLC-системы Shimadzu VP с колонкой для HPLC с обращенной фазой, соединенной с tandemным масс-спектрометром API 3000 (PE Sciex). Источник TurboIonSpray применяли как в режиме положительных ионов, так и отрицательных ионов. Сбор и анализ данных проводили с применением программного обеспечения Analyst 1.5.2 (PE Sciex). Константу устранения ( $k_{el}$ ), период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) и системный клиренс ( $Cl_{int}$ ) определяли на графике  $\ln(AUC)$  относительно времени с применением линейного регрессионного анализа для каждого испытываемого и эталонного соединения.

Пример 5.

В одном варианте осуществления анализ с определением коэффициента распределения (LogD) проводили следующим образом. Испытуемые соединения инкубировали в полипропиленовых микропробирках типа Eppendorf в трех повторностях: 5-мкл аликвоты, содержащие 10 мМ исходного раствора каждого соединения в DMSO, добавляли в ранее насыщенную смесь, содержащую 500 мкл забуференного фосфатом солевого раствора (pH 7,4) и 500 мкл октанола. Обеспечивали смешивание раствора в ротаторе в течение 1 ч при 30 об/мин. Разделение фаз обеспечивали путем центрифугирования. Фазу в октанолу разбавляли в 100 раз с помощью 40% ацетонитрила в воде для анализа, а водную фазу анализировали без разбавления. Мебендазол применяли в качестве эталонного соединения. Все образцы (обе фазы) анализировали на HPLC-системе Shimadzu VP с колонкой для хроматографии с обращенной фазой, соединенной с tandemным масс-спектрометром API 3000 (PE Sciex). Источник ионов TurboIonSpray применяли в режиме положительных ионов. Сбор и анализ данных проводили с применением программного обеспечения Analyst 1.5.2. Коэффициенты распределения испытываемых соединений рассчитывали как логарифм коэффициентов извлечения (D) в обоих растворителях в соответствии с уравнением ниже.

$$D = \frac{100 \cdot S_o}{S_p}$$

где  $S_o$  - площадь пика соединения в фазе в октанолу,

$S_p$  - площадь пика соединения в фазе в забуференном фосфатом солевом растворе.

## Пример 6.

В одном варианте осуществления анализ с определением рКа проводили следующим образом. Склонность соединения выступать донором протона измеряется как его константа диссоциации как кислоты (константа диссоциации) или  $K_a$ . Более практичная шкала представления кислотности представляет собой рКа, которая равняется отрицательному значению логарифма  $K_a$  ( $pK_a = -\log K_a$ ). Определения рКа испытуемых соединений и 3 эталонных соединений проводили путем потенциометрического титрования в соответствии с техническими протоколами для измерения рКа, предоставленными Pion Inc. и Sirius Analytical Inc. Вкратце, рКа соединений определяли с помощью рН-метрического способа на основе потенциометрического кислотно-основного титрования при 25°C. Испытуемые и эталонные соединения растворяли в подкисленном растворе NaCl в смеси MeOH-вода (1:4) (150 mM, pH 2) и медленно титровали с помощью 10 mM раствора NaOH в смеси MeOH-вода (1:4). Зарегистрированные рН раствора в качестве функции объема NaOH, примененного во время титрования, применяли для построения титрационной кривой. Титрование подкисленного раствора NaCl в отсутствие какого-либо соединения применяли для построения графика для холостого раствора. Буферную емкость рассчитывали в каждый момент времени на титрационной кривой в виде соотношения скорости потока NaOH (константа) и скорости повышения рН. Значение рКа определяли из полученного графика буферной емкости относительно рН как максимум буферной емкости. рН-метрический способ позволяет измерять рКа в диапазоне от 2 до 12. Сбор и анализ данных проводили с применением программного обеспечения SmartLoggerII 1.0.14 (Beckman Coulter). Анализ данных выполняли с применением программного обеспечения GraphPad Prism 5.01 и Excel 2010.

## Пример 7.

В одном варианте осуществления анализ стабильности в плазме крови человека (PS) проводили следующим образом. Испытуемые соединения (1 мкМ, конечная концентрация DMSO 1%) инкубировали в 5 аликвотах по 70 мкл (одна для каждого момента времени), в двух повторностях при 37°C при круговом встряхивании при 100 об/мин. Анализировали пять моментов времени в течение 120 мин. Два эталонных соединения анализировали параллельно. Реакции останавливали путем добавления 420 мкл смеси ацетонитрил-вода (90:10) и затем выполняли осаждение белков плазмы крови путем центрифугирования. Надосадочные жидкости анализировали на HPLC-системе Shimadzu VP с колонкой для хроматографии с обращенной фазой, соединенной с tandemным масс-спектрометром API 3000 (PE Sciex). Применяли режим как положительных, так и отрицательных ионов источника ионов TurboIonSpray. Сбор и анализ данных проводили с применением программного обеспечения Analyst 1.5.2 (PE Sciex). Рассчитывали долю испытуемых соединений, оставшуюся после инкубации в плазме крови, в процентах и их значения периода полужизни ( $T_{1/2}$ ).

## Пример 8.

В одном варианте осуществления анализ связывания белков плазмы крови человека (PPB) проводили следующим образом. Анализ проводили в многоразовой 96-луночной установке для диализа (диализатор HTD96b). Каждая отдельная луночная установка состояла из 2 камер, разделенных вертикально размещенной диализной мембранной с порами, предварительно определенного размера (MWCO 12-14 кДа). 120 мкл неразбавленной плазмы крови с добавленным соединением (1 мкМ, 1% конечная концентрация DMSO) добавляли в одну камеру и такой же объем забуференного фосфатом солевого раствора, pH 7,4, в другую камеру. Диализатор HTD96b накрывали клейкой запечатывающей пленкой и инкубировали при 37°C и при круговом встряхивании при 100 об/мин в течение 5 ч. Верапамил также оценивали параллельно в качестве эталонного соединения. Для получения образца аликвоту содержания каждой камеры смешивали с таким же объемом холостой противоположной матрицы. С целью определения неспецифичной утраты соединения во время данного анализа создавали стандартный раствор путем смешивания аликвоты с добавленной плазмой крови с холостым буферным раствором без диализа. Образцы разбавляли в 10 раз с помощью 100% ацетонитрила, затем осаждали белки плазмы крови путем центрифугирования. Надосадочные жидкости анализировали с применением HPLC-системы Shimadzu VP с колонкой для хроматографии с обращенной фазой, соединенной с tandemным масс-спектрометром API 3000 (PE Sciex). Применяли режим как положительных, так и отрицательных ионов источника ионов TurboIonSpray. Сбор и анализ данных проводили с применением программного обеспечения Analyst 1.5.2 (PE Sciex).

Долю соединения, связанного белками плазмы крови, в процентах и его восстановление рассчитывали с применением уравнений ниже.

$$\text{Связывание белками} = \left( 1 - \frac{\text{площадь пика в буфере}}{\text{площадь пика в плазме крови}} \right) - 100\%$$

$$\text{Восстановление} = \left( \frac{\text{площадь пика в буфере} + \text{площадь пика в плазме крови}}{\text{площадь пика в стандартном растворе}} \right) - 100\%$$

Долно соединения, связанного белками плазмы крови, в процентах и его восстановление рассчитывали с применением значений, полученных для каждого соединения при количественной оценке 3 образцов (в буфере, плазме крови и стандартном растворе).

Пример 9.

В одном варианте осуществления проводили анализ PAMPA. Все стадии анализа PAMPA проводили в соответствии с пособием pION Inc. PAMPA Explorer™. Основной принцип анализа состоит в инкубации соединения в донорной камере с водным буфером, которая отделена от принимающей камеры с другим буфером фосфолипидной или углеводородной мембраной, зафиксированной на подложке из фильтра. После испытания измеряют концентрации в соответствующих донорной и принимающей камерах и рассчитывают проникающую способность. Осуществляли симуляцию модели GIT с применением фосфолипидной смеси GIT-0. Верапамил и хинидин (высокая проникающая способность) и ранитидин (низкая проникающая способность) применяли в качестве эталонных соединений. Все соединения тестировали в четырех повторностях. Буфер Prisma HT (pH 7,4), содержащий 50 мкМ испытуемого соединения (конечная концентрация DMSO 0,5%), добавляли в донорную камеру. Буфер Acceptor Sink добавляли в каждую принимающую камеру. Инкубацию выполняли при комнатной температуре в течение 4 ч без перемешивания. После инкубации аликвоты из каждой камеры переносили в оптические планшеты, пригодные для УФ-вид. излучения, и поглощение регистрировали в диапазоне 202-500 нм с шагом 4 нм. Соединения с низким сигналом при УФ-вид. излучении оценивали с помощью LC-MS/MS (с применением HPLC-системы Shimadzu VP с колонкой для HPLC с обращенной фазой, соединенной с tandemным масс-спектрометром API 3000 (PE Sciex), и источника ионов TurboIonSpray, применяемого в режиме положительных ионов; сбор и анализ данных проводили с применением программного обеспечения Analyst 1.5.2 (PE Sciex)).

Затем наблюдаемый коэффициент проникающей способности рассчитывали с применением формулы ниже.

$$\log P_{app} = \log_{10} \left( - \frac{2,303 \times V_D}{2 \times \text{область} \times \text{время}} \right) \times \log_{10} \left( 1 - 2 \times \frac{[\text{лек. ср.}]_{acc}}{[\text{лек. ср.}]_d} \right),$$

$V_D$  - объем буфера для транспортировки в донорную лунку (0,3 мл);

область - область поверхности липидов во вставке (область эффективного роста вставки - 0,3 см<sup>2</sup>);

время - время анализа, секунды;

$[\text{лек. ср.}]_{acc}$  - конечная OD испытуемого соединения в принимающей лунке;

$[\text{лек. ср.}]_d$  - начальная OD испытуемого соединения в донорной лунке.

Наблюдаемый коэффициент проникающей способности рассчитывали для каждого соединения ( $\log P_{app}$ ).

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению, например при испытании в анализе цитотоксичности, описанном в примере 2, как правило характеризуются значением IC<sub>50</sub>, составляющим не менее 50 мкМ.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению при испытании в анализе чувствительности, описанном в примере 3, как правило, могут характеризоваться MIC, ниже чем 15,6 мкМ. Соединения по настоящему изобретению при испытании в анализе, описанном в примере 3, могут характеризоваться MIC, составляющим от 3,91 мкМ до 15,6 мкМ.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению испытывали в описанных выше анализах, указанных в примерах 2 и 3, и получали следующие результаты.

Результаты REMA и IC<sub>50</sub> для выбранных соединений

Номер соединения	Название	МИС соглас но REMA	IC <sub>50</sub>
2	1-(6-(4-(Трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	++++	++++
3	Этил-1-(6-(4-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	+++	++++
4	Этил-1-(6-(2-метоксипиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	++++
8	Этил-1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	++++
10	1-(6-(3-Фтор-4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	++++	++++
11	1-(6-(3-Фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	++++	++++
14	Этил-1-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	++++
15	Гидрохлорид этил-1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата	+++	++++
16	Этил-1-(6-(фуран-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	+++	++++
18	Гидрохлорид 1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты	+++	++++
19	Этил-1-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	+++
20	Этил-1-(6-(4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	+++	++++
21	1-(6-(4-Метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	++++	++++
22	1-(6-(3-Метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	+++	++++
23	1-(6-(2-Хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	+++	++++
24	Гидрохлорид этил-1-(6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата	++++	+++
25	Этил-1-(6-(3-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	++++
26	Этил-1-(6-(3-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	++++
29	1-(6-(3-(Трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	++++	++++
30	Этил-1-(6-(3-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	+++	++++
32	Этил-1-(6-(3-нитрофенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	+++	++++
35	Этил-1-(6-(6-фторпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	+++	++++
37	Этил-1-(6-(2-фторпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	+++	+++
40	Этил-1-(6-(2-метилпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	+++	++
41	Этил-1-(6-(3,5-диметоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	+++	+++
42	Этил-1-(6-(1H-индол-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	+++	++
50	Этил-1-(6-(6-метилпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	++++
54	Этил-1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-3-карбоксилат	+++	++++
55	Этил-1-(6-(пиридин-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-	++++	+++

	4-карбоксилат		
58	Этил-1-(6-(3-фтор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	++++
63	Этил-1-(6-(4-хлор-3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	++++
64	Этил-1-(6-(3-хлорфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	+++	++++
67	Этил-1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат	+++	++++
68	Этил-1-(6-(бензо[b]тиофен-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	+++	++++
69	Этил-1-(6-(2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	+++
70	Этил-1-(6-(2-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	+
70	Этил-1-(6-(4-фтор-2-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	++++
72	Этил-1-(6-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	+++	++++
74	Этил-1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	+++	++++
75	Этил-1-(6-(3-хлор-4-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	+++	++++

В табл. 1 результаты REMA и анализа цитотоксичности представлены следующим образом.

	++++	+++	++	+
Рост МТВ согласно REMA (мкМ)	<7,8	7,8-15,6	15,6-31,5	31,5-62,5
IC <sub>50</sub> (мкМ)	>100	50-100	20-50	<20

Таблица 2

Результаты REMA и IC<sub>50</sub> для выбранных соединений

Номер соединения	Название	MIC согласно REMA	IC <sub>50</sub>
2	1-(6-(4-(Трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	++++	++++
4	Этил-1-(6-(2-метоксипиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-	++++	++++

	карбоксилат		
8	Этил-1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	++++
10	1-(6-(3-Фтор-4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	++++	++++
11	1-(6-(3-Фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	++++	++++
14	Этил-1-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	++++
19	Этил-1-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	+++
21	1-(6-(4-Метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	++++	++++
24	Гидрохлорид этил-1-(6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата	++++	+++
25	Этил-1-(6-(3-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	++++
26	Этил-1-(6-(3-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	++++
29	1-(6-(3-(Трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	++++	++++
50	Этил-1-(6-(6-метилпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	++++
55	Этил-1-(6-(пиридин-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	+++
58	Этил-1-(6-(3-фтор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	++++
63	Этил-1-(6-(4-хлор-3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	++++
69	Этил-1-(6-(2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	+++
71	Этил-1-(6-(4-фтор-2-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	++++	++++

В табл. 2 результаты REMA и анализа цитотоксичности представлены следующим образом.

	++++	+++	++	+
Рост МТВ согласно REMA (мкМ)	<7,8	7,8-15,6	15,6-31,5	31,5-62,5
IC <sub>50</sub> (мкМ)	>100	50-100	20-50	<20

В одном варианте осуществления было показано, что соединения по настоящему изобретению подавляют рост *Mycobacterium tuberculosis* в стандартном анализе REMA (Palomino JC et al., *Mycobacterium tuberculosis Antimicrob. Agents Chemother.* 2002, 46, 8, 2720-2722) с минимальной подавляющей концентрацией (MIC), составляющей не более 15,6 мкМ. На удивление, соединения по настоящему изобретению показали MIC, составляющую не более 15,6 мкМ. Еще более удивительно, что варианты осуществления для лучших результатов настоящего изобретения характеризуются MIC, составляющей не более 7,8 мкМ. Также было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению не цитотоксичны в отношении клеточной линии HepG2, метаболически устойчивы в микросомах человека, устойчивы в плазме крови и относительно способны проникать под параллельную искусственную мембрану желудочно-кишечного тракта. Были описаны LogD и рКа. Раскрытые соединения являются многообещающими антимикобактериальными средствами.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению испытывали в описанном выше анализе, указанном в примере 4, и получали следующие результаты.

Таблица 3

Результаты  $Cl_{int}$  и  $t_{1/2}$  для выбранных соединений

Номер соединения	Название	$Cl_{int}$ (мкл/мин/мг)	$t_{1/2}$ (мин)
18	Гидрохлорид 1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты	$\leq 1$	Н. о.
21	1-(6-(4-Метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	19	87,4
23	1-(6-(2-Хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	26	64,1
27	1-(6-(3-Гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	$\leq 1$	Н. о.
29	1-(6-(3-(Трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	9	186,4
36	1-(6-(4-(Трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	4	456,5
47	1-(6-(4-Фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	$\leq 1$	Н. о.
52	Гидрохлорид 1-(6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты	3	558,8

Н. о.=не определено

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению испытывали в описанном выше анализе, указанном в примере 5, 6, 7, 8 и 9, и получали следующие результаты.

Таблица 4

## Дополнительные биологические данные для выбранных соединений

Номер соединения	Название	$t_{1/2}$ (мин) hPS	hPPB	ГТ РАМПА $\log[10^{-6}$ см/с]	LogD	pKa
2	1-(6-(4-(Трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	>120	$\geq 99$	-4,6	2,88	Н. о.
10	1-(6-(3-Фтор-4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	>120	99	-4,6	2,75	Н. о.
11	1-(6-(3-Фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	>120	99	-4,0	2,12	Н. о.
14	Этил-1-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	>120	$\geq 99$	-4,9	4,28	Н. о.
18	Гидрохлорид 1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты	>120	95	$\leq -7$	0,81	4,4, 9,6
19	Этил-1-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	>120	$\geq 99$	-5,6	3,99	Н. о.

21	1-(6-(4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	>120	99	≤-7	1,83	2,8, 9,8
23	1-(6-(2-Хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	>120	≥99	-4,2	2,46	4,1, 6,9
24	Гидрохлорид этил-1-(6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата	>120	≥99	-5,3	3,18	Н. о.
25	Этил-1-(6-(3-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	>120	≥99	-5,8	2,49	Н. о.
26	Этил-1-(6-(3-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	>120	≥99	-5,3	>4,5	Н. о.
27	1-(6-(3-Гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	>120	99	-5,1	1,34	7,0, 10,8
29	1-(6-(3-(Трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	>120	≥99	-4,4	3,11	<2, 10,0
36	1-(6-(4-(Трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	>120	≥99	-4,4	2,93	<2, 10,0
47	1-(6-(4-Фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	>120	99	-4,3	2,02	2,3, 9,0
50	Этил-1-(6-(6-метилпиперидин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	>120	≥99	-4,5	2,21	Н. о.
52	Гидрохлорид 1-(6-(6-(трифторметил)пиперидин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты	>120	99	-4,8	1,61	3,8, 10,0
55	Этил-1-(6-(пиперидин-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	>120	≥99	-4,6	3,51	Н. о.
58	Этил-1-(6-(3-фтор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	>120	≥99	-5,0	2,26	Н. о.
63	Этил-1-(6-(4-хлор-3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	>120	≥99	-5,1	4,02	Н. о.
64	Этил-1-(6-(3-хлорфенил)хинолин-2-	>120	≥99	-6,1	4,32	Н. о.

	ил)пиперидин-4-карбоксилат					
66	Этил-1-(6-(3-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	>120	≥99	-6,4	4,29	Н. о.
67	Этил-1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат	78	98	-4,0	3,73	Н. о.
68	Этил-1-(6-(бензо[b]тиофен-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	>120	≥99	-5,5	2,65	Н. о.
69	Этил-1-(6-(2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	>120	≥99	-5,4	3,38	Н. о.
71	Этил-1-(6-(4-фтор-2-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	>120	≥99	-5,0	3,49	Н. о.
72	Этил-1-(6-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	>120	≥99	-5,7	2,83	Н. о.
74	Этил-1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	>120	≥99	-5,7	4,00	Н. о.
75	Этил-1-(6-(3-хлор-4-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	>120	≥99	-6,3	4,00	Н. о.

Н. о. - не определено

Выражение "содержащий", где бы не использовалось в данном документе, предусмотрено для обозначения наличия заявленных признаков, целых чисел, стадий, компонентов, но не для исключения наличия или добавления одного или более других признаков, целых чисел, стадий, компонентов или их групп.

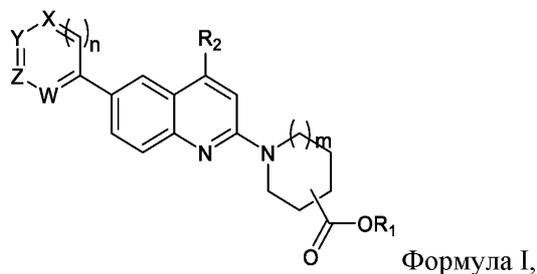
Специалисту в данной области будет понятно, что, если в данном документе не указано иное, конкретная описанная последовательность стадий является лишь иллюстративной и может варьироваться без отступления от настоящего изобретения. Таким образом, если не указано иное, описанные стадии являются неупорядоченными в том смысле, что, если возможно, стадии можно осуществлять в любом удобном или необходимом порядке.

Настоящее изобретение не следует рассматривать как каким-либо образом ограниченное описанными вариантами осуществления, и для специалиста обычной квалификации в данной области будет очевидно наличие множества возможностей для его модификаций. Вышеописанные варианты осуществления являются комбинируемыми.

В следующей формуле изобретения дополнительно изложены конкретные варианты осуществления настоящего изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, диастереоизомер, энантиомер или атропоизомер,



где

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X, Y, Z, W выбраны независимо друг от друга;

R<sub>1</sub> выбран из H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

R<sub>2</sub> выбран из H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

X выбран из N, O, S или CR<sub>3</sub>, и R<sub>3</sub> выбран из H, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила;

Y выбран из N или CR<sub>4</sub>, и R<sub>4</sub> выбран из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, галогена или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

Z выбран из N или CR<sub>5</sub>, и R<sub>5</sub> выбран из H, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, OH, NO<sub>2</sub> или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

W выбран из N или CR<sub>6</sub>, и R<sub>6</sub> выбран из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, галогена или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси;

m и n независимо выбраны из 0 или 1;

галоген представляет собой F или Cl;

при условии, что группа, присоединенная к хинолиновому фрагменту при C<sub>6</sub>, представляет собой замещенный или незамещенный: пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, фуран-2-ил, бензотиофенил, индолил или фенил,

и в пиперидиновом кольце, которое присоединено к хинолиновому фрагменту при C<sub>2</sub>, его собственные C<sub>3</sub> или C<sub>4</sub> замещены карбоксилатной группой.

2. Соединение формулы I по п.1, где

R<sub>1</sub> выбран из H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или CH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> выбран из H или CH<sub>3</sub>;

X выбран из N, O, S или CR<sub>3</sub>, и R<sub>3</sub> выбран из H, Cl, F, CF<sub>3</sub> или OCH<sub>3</sub>;

Y выбран из N или CR<sub>4</sub>, и R<sub>4</sub> выбран из H, F, Cl, CH<sub>3</sub>, OH, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или OCH<sub>3</sub>;

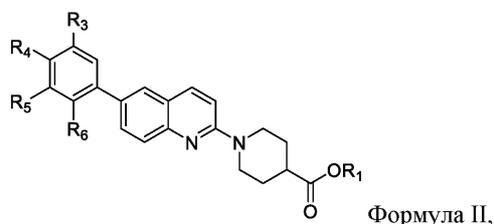
Z выбран из N или CR<sub>5</sub>, и R<sub>5</sub> представляет собой H, OH, F, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> или CH<sub>3</sub>;

W выбран из N или CR<sub>6</sub>, и R<sub>6</sub> представляет собой H, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> или OCF<sub>3</sub>;

m и n независимо выбраны из 0 или 1;

при условии, что группа, присоединенная к хинолиновому фрагменту при C<sub>6</sub>, представляет собой замещенный или незамещенный: пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, фуран-2-ил, бензотиофенил, индолил или фенил.

3. Соединение по п.1 или 2, где



R<sub>1</sub> выбран из H или CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> выбран из H, Cl, F, CF<sub>3</sub> или OCH<sub>3</sub>;

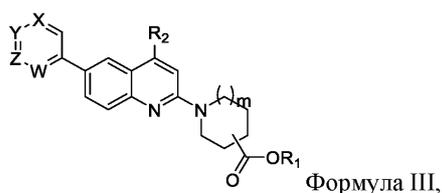
R<sub>4</sub> выбран из H, OH, Cl, F, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или OCH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub> выбран из H, OH, F, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> или NO<sub>2</sub>;

R<sub>6</sub> выбран из H, Cl, F, CF<sub>3</sub>, или OCF<sub>3</sub>, или OCH<sub>3</sub>;

при условии, что группа, присоединенная к хинолиновому фрагменту при C<sub>6</sub>, представляет собой замещенный или незамещенный индолил или фенил.

4. Соединение по п.1 или 2, где



R<sub>1</sub> выбран из H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или CH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> выбран из H и CH<sub>3</sub>;

X выбран из N или CR<sub>3</sub>, и R<sub>3</sub> представляет собой H;

Y выбран из N или CR<sub>4</sub>, и R<sub>4</sub> выбран из H, CH<sub>3</sub>, F, CF<sub>3</sub> или OCH<sub>3</sub>;

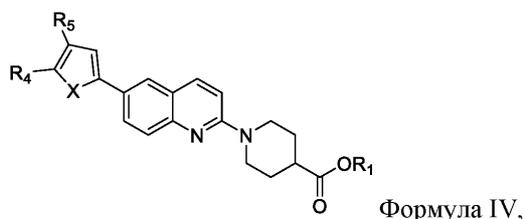
Z выбран из N или CR<sub>5</sub>, и R<sub>5</sub> выбран из H или CH<sub>3</sub>;

W выбран из N или CR<sub>6</sub>, и R<sub>6</sub> выбран из H или F;

m выбран из 0 или 1;

при условии, что группа, присоединенная к хинолиновому фрагменту при C<sub>6</sub>, представляет собой замещенный или незамещенный: пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил или пиримидин-5-ил.

5. Соединение по п.1 или 2, где



X представляет собой O или S;

R<sub>1</sub> выбран из H или CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

при условии, что группа, присоединенная к хинолиновому фрагменту при C<sub>6</sub>, представляет собой замещенный или незамещенный: фуран-2-ил или бензотиофенил.

6. Соединение по п.3, где R<sub>3</sub> представляет собой H, Cl, F или CF<sub>3</sub>.

7. Соединение по п.3, где R<sub>4</sub> представляет собой H, Cl, F, OCF<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или OCH<sub>3</sub>.

8. Соединение по п.3, где R<sub>5</sub> представляет собой H, Cl, F, OH, OCF<sub>3</sub> или CF<sub>3</sub>.

9. Соединение по п.3, где R<sub>6</sub> представляет собой H, Cl, CF<sub>3</sub> или OCH<sub>3</sub>.

10. Соединение по п.4, где X и Z одновременно представляют собой N, и R<sub>5</sub> представляет собой OCH<sub>3</sub>.

11. Соединение по п.4, где Y, Z или W представляет собой N.

12. Соединение по п.11, где Y представляет собой N.

13. Соединение по п.11, где R<sub>4</sub> представляет собой OCH<sub>3</sub>, когда Z представляет собой N.

14. Соединение по п.11, где R<sub>4</sub> представляет собой CH<sub>3</sub>, когда Z представляет собой N.

15. Соединение по п.11, где W представляет собой N.

16. Соединение по любому из пп.6-15, где R<sub>1</sub> представляет собой H или CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соль представляет собой гидрохлорид.

18. Соединение или фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой:

этил-1-(6-(4-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-(4-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

этил-1-(6-(4-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(2-метоксипиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-(2-метоксипиримидин-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

этил-1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-(4-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3-фтор-4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

этил-1-(6-(3-фтор-4-изопропоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

этил-1-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

гидрохлорид этил-1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(фуран-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-(фуран-2-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

гидрохлорид 1-(6-(пиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этил-1-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-(4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

гидрохлорид этил-1-(6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата;

этил-1-(6-(3-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(3-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-(3-гидроксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

этил-1-(6-(3-метоксифенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(3-нитрофенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(4-фторфенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(пиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

этил-1-(6-(6-фторпиридин-3-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

этил-1-(6-(2-фторпиридин-4-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат;



21. Применение соединения по любому из пп.1-19 в ветеринарии.
22. Применение соединения по любому из пп.1-19 для лечения или предупреждения туберкулеза.
23. Применение по п.22, где лечение проводят в комбинации по меньшей мере с одним средством против ВИЧ.
24. Применение по п.23, где средство против ВИЧ выбрано из ингибитора протеазы ВИЧ, нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ, отличного от нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ и ингибитора интегразы ВИЧ.
25. Применение по п.22, где лечение проводят в комбинации, по меньшей мере, с дополнительным лекарственным средством для лечения туберкулеза.
26. Применение по п.25, где лекарственное средство для лечения туберкулеза выбрано из группы, состоящей из изониазида, рифамицина и его производных, пипразинамида, этамбутола, циклосерина, этионамида, стрептомицина, амикацина, канамицина, рифампина (рифампицина), аминогликозидов, капреомицина, п-аминосалициловой кислоты, фторхинолонов, таких как левофлоксацин, моксафлоксацин или гатифлоксацин или их смесей.
27. Применение по любому из пп.23-26, где средство против ВИЧ или дополнительное лекарственное средство для лечения туберкулеза вводят одновременно, отдельно или последовательно.
28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-19 и фармацевтическое приемлемое вспомогательное вещество.
29. Фармацевтическая композиция по п.28, содержащая (i) терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли и (ii) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

