

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035757**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.08.05

(21) Номер заявки
201490596

(22) Дата подачи заявки
2012.09.12

(51) Int. Cl. **C07D 401/04** (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОХИНОЛИН-2-ОНА

(31) PCT/CN2011/079673

(32) 2011.09.15

(33) CN

(43) 2014.07.30

(86) PCT/EP2012/067744

(87) WO 2013/037779 2013.03.21

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

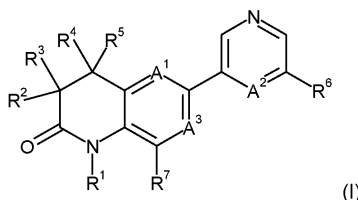
(72) Изобретатель:
**Эби Иоганнес, Амрайн Курт (CH),
Хорнспергер Бенуа (FR), Кнуст
Хеннер (DE), Кун Бернд (CH), Лю
Юнфу (CN), Мерки Ханс П., Майвег
Александр Ф., Мор Петер (CH), Тань
Сюэфэй, Чжоу Минвэй (CN)**

(74) Представитель:
**Хмара М.В., Рыбаков В.М., Липатова
И.И., Новоселова С.В., Дощечкина
В.В. (RU)**

(56) US-A1-2011112067

SIMON LUCAS ET AL.: "Fine-Tuning the Selectivity of Aldosterone Synthase Inhibitors: Structure-Activity and Structure-Selectivity Insights from Studies of Heteroaryl Substituted 1,2,5,6-Tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one Derivatives", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 7, 14 April 2011 (2011-04-14), pages 2307-2319, XP55040241, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm101470k, scheme 1; page 2309, page 1
US-A-4710507

(57) Изобретение предлагает новые соединения общей формулы (I)

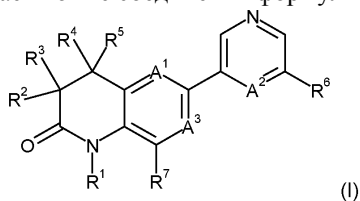


где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A¹, A² и A³ такие, как описано в данном тексте, а также композиции, включающие эти соединения, и способы применения этих соединений.

B1**035757****035757****B1**

Настоящее изобретение относится к органическим соединениям, полезным для терапии или профилактики у млекопитающих, и в частности к ингибиторам альдостеронсинтазы (CYP11B2 или CYP11B1) для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

Настоящее изобретение предлагает новые соединения формулы (I)



(I)

где R^1 представляет собой H или C_{1-12} -алкил;
 R^2 представляет собой H;
 R^3 представляет собой H;
 R^4 представляет собой H или C_{1-12} -алкил; или
 R^3 и R^4 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют двойную связь;
 R^5 представляет собой H или C_{1-12} -алкил;
 R^6 представляет собой $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$;
 R^7 представляет собой H или галоген; или
 R^1 и R^7 совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют гетеро- C_{3-10} -циклоалкил;
 R^9 представляет собой H, C_{1-12} -алкил или C_{3-10} -циклоалкил;
 R^{10} представляет собой H или C_{1-12} -алкил;
 R^{11} представляет собой H; или
 R^{10} и R^{11} совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют двойную связь;
 R^{12} представляет собой H; или
 R^{11} и R^{12} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} -циклоалкил или гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий один атом кислорода в качестве гетероатома;
 R^{13} представляет собой H;
 R^{14} представляет собой H; или
 R^{10} и R^{14} совместно образуют $-(CH_2)_t$;
 R^{15} представляет собой H, C_{1-12} -алкил или C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил;
 R^{16} представляет собой гидрокси- C_{1-12} -алкил, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ или $-C(O)OR^{18}$, или
 R^{15} и R^{16} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатомов один или два атома азота или один атом азота и один атом серы, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из следующих: гидрокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, галоген- C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкоксикарбонил, оксогруппа, триазилил- C_{1-12} -алкил и замещенный аминок- C_{1-12} -алкил, где замещенный аминок- C_{1-12} -алкил замещен при атоме азота одним или двумя C_{1-12} -алкилами; или
 R^{11} и R^{15} совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатома один атом азота, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил замещен группами R^{23} , R^{24} и R^{25} ; или
 R^9 и R^{15} совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатома один атом азота, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил замещен группами R^{23} , R^{24} и R^{25} ;
 R^{18} представляет собой C_{1-12} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, галоген- C_{1-12} -алкил, гидрокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкилкарбонил- C_{1-12} -алкил, C_6 -арил, замещенный C_6 -арил, гетероарил, замещенный гетероарил, где гетероарил представляет собой 5-членную группу, содержащую в качестве гетероатома один атом кислорода, два атома азота, один атом кислорода и один или два атома азота, или 6-членную группу, содержащую в качестве гетероатома один или два атома азота, при этом замещенный C_6 -арил и замещенный гетероарил содержат от одного до трех заместителей, независимо выбранных из следующих: C_{1-12} -алкил, гидрокси- C_{1-12} -алкил, галоген- C_{1-12} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил и галоген;
 A^1 представляет собой CR^{20} ;
 A^2 представляет собой CR^{21} ;
 A^3 представляет собой CR^{22} ;
 R^{20} представляет собой H или галоген;
 R^{21} представляет собой H, галоген или C_{1-12} -алкил;
 R^{22} представляет собой H или галоген;
 R^{23} , R^{24} и R^{25} , каждый независимо, выбраны из следующих: H, гидрокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкокси, C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, галоген- C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкокси, оксогруппа, три-

азолил- C_{1-12} -алкил и замещенный аминок- C_{1-12} -алкил, при этом замещенный аминок- C_{1-12} -алкил содержит при атоме азота от одного до двух C_{1-12} -алкил;

m равно 0 или 1, при этом если m равно 1, то сумма n и r равна 2, 3 или 4;

n равно 0 или 1;

r равно 0, 1 или 2;

q равно 0 или 1;

t равно 0 или 2;

или фармацевтически приемлемые соли.

В настоящем изобретении описаны ингибиторы альдостеронсинтазы, способные защищать от повреждений органы/ткани, обусловленных абсолютным или относительным избытком альдостерона. Гипертонией страдает примерно 20% взрослого населения в развитых странах. У лиц 60 лет и старше эта доля возрастает примерно до 60%. У лиц с гипертонией повышен риск других физиологических осложнений, включая инсульт, инфаркт миокарда, предсердную фибрилляцию, сердечную недостаточность, заболевание периферических артерий и почечную недостаточность. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система представляет собой метаболический путь, который связан с гипертонией, регуляцией объема крови и солевым балансом, и, как было недавно обнаружено, вносит непосредственный вклад в окончательное повреждение органов на поздних стадиях сердечной недостаточности или заболевания почек. Ингибиторы ACE и блокаторы рецептора ангиотензина (ARBs) успешно применяются для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов. Эти лекарства не обеспечивают максимальную защиту. У сравнительного большого числа пациентов ACE и ARB's вызывают так называемый альдостероновый прорыв - явление, при котором уровень альдостерона, после первого начального спада, возвращается к патологическому уровню. Было показано, что вредоносные последствия неадекватно повышенного уровня альдостерона (по отношению к потреблению/уровню соли) можно минимизировать путем альдостероновой блокады с помощью антагонистов рецептора минералокортикоидов. Ожидается, что прямое ингибирование синтеза альдостерона будет обеспечивать даже лучшую защиту, поскольку при этом будут уменьшаться также не-геномные эффекты альдостерона.

Воздействие альдостерона на транспорт Na/K приводит к повышению реабсорбции натрия и воды и выделения калия в почках. В целом, это приводит к увеличению объема крови и, следовательно, повышенному кровяному давлению. Помимо участия в регуляции реабсорбции натрия в почках, альдостерон может оказывать вредоносное воздействие на почки, сердце и сосудистую систему, особенно в контексте "высокого натрия". Было показано, что в таких условиях альдостерон приводит к повышенному оксидативному стрессу, что в конечном итоге может внести свой вклад в повреждение органов. Инфузия альдостерона крысам с почечным нарушением (либо за счет высокосолевого диеты, либо за счет односторонней нефректомии) вызывает широкий спектр повреждений почек, включая гломерулярное увеличение, повреждение подоцитов, интерстициальное воспаление, пролиферацию мезангиальных клеток и фиброз, что проявляется в протеинурии. В частности, было показано, что альдостерон увеличивает экспрессию молекул адгезии ICAM-1 в почках. ICAM-1 является ключевой молекулой, участвующей в гломерулярном воспалении. Аналогичным образом, было показано, что альдостерон увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин IL-1b и IL-6, MCP-1 и остеоопонтин. На клеточном уровне было показано, что в васкулярных фибробластах альдостерон увеличивает экспрессию мРНК коллагена I типа, который опосредует фиброз. Кроме того, альдостерон стимулирует накопление коллагена IV типа в мезангиальных клетках крысы и индуцирует экспрессию ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАМ) в гладких мышечных клетках. Таким образом, альдостерон является ключевым гормоном, участвующим в повреждении почек. Альдостерон играет столь же существенную роль в опосредовании риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Имеется надежное преclinical доказательство того, что MR-антагонисты (спиронолактон и элперенон) улучшают кровяное давление, функцию сердца и почек в различных преclinical моделях.

Совсем недавно преclinical исследования продемонстрировали существенный вклад CYP11B2 в заболеваемость и смертность, связанную с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почек. CYP11B2-ингибитор FAD286 и MR-антагонист спиронолактон исследовали в крысиной модели хронического заболевания почек (воздействие высоких доз ангиотензина II; высокосолевое воздействие и односторонняя нефректомия). Ангиотензин II и высокосолевое воздействие вызвали альбуминурию, азотемию, вазоренальную гипертрофию, гломерулярное повреждение, повышение экспрессии PAI-1 и мРНК остеоопонтина, а также тубулоинтерстициальный фиброз. Оба лекарственных вещества предотвращали такое воздействие на почки и уменьшали кардиальную и аортальную медиальную гипертрофию. Через 4 недели лечения с помощью FAD286 уровень альдостерона в плазме снижался, в то время как спиронолактон повышал уровень альдостерона на 4 и 8 неделе лечения. Аналогичным образом, только спиронолактон, но не FAD286, повышал стимулированную ангиотензином II и солью экспрессию мРНК PAI-1 в аорте и сердце. В других исследованиях CYP11B2-ингибитор FAD286 улучшал кровяное давление и сердечно-сосудистую функцию и структуру в экспериментальной сердечной недостаточности на крысах. В таких же исследованиях было показано, что FAD286 улучшает функцию и морфологию почек.

Оральное введение активного СYP11B2-ингибитора, LCI699, пациентам с первичным гиперальдостеронизмом, привело к заключению, что он эффективно ингибирует СYP11B2 у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, и это приводит к существенно более низкому уровню циркулирующего альдостерона, и что он корректирует гипокалемию и умеренно пониженное кровяное давление. Его воздействие на глюкокортикоидную ось соответствовало низкой селективности этого соединения и латентному ингибированию синтеза кортизола. В совокупности эти данные подтверждают представление о том, что СYP11B2-ингибитор может снижать неадекватно высокий уровень альдостерона. Важно достичь хорошей селективности по отношению к СYP11B1, чтобы избавиться от нежелательных побочных эффектов на ось НРА; именно в этом состоит различие между разными ингибиторами СYP11B2.

Объектами настоящего изобретения являются соединения формулы (I) и их выше упомянутые соли, а также их применение в качестве ингибитора альдостеронсинтазы СYP11B2 или СYP11B1, применение указанных соединений, солей для лечения или профилактики заболеваний, в частности для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга, а также применение указанных соединений, солей для изготовления лекарственных средств для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

Термин "алкокси" обозначает группу формулы -O-R', где R' представляет собой алкильную группу. Примеры алкоксигрупп включают метокси-, этокси-, н-пропокси-, изопропокси-, н-бутокси-, изобутокси- и трет-бутокси-группу. В частности, "алкоксигруппа" включает метокси-, этокси- и трет-бутокси-группу.

Термин "алкоксиалкокси" обозначает алкоксигруппу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкоксигруппы замещен другой алкоксигруппой. Примеры алкоксиалкоксигруппы включают метокси-метокси-, этоксиметокси-, метоксизтокси-, этокси-этокси-, метоксипропокси- и этоксипропокси-группу. В частности, "алкоксиалкоксигруппа" включает метоксиметокси- и метоксизтокси-группу.

Термин "алкоксиалкоксиалкил" обозначает алкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен алкоксиалкоксигруппой. Примеры алкоксиалкоксиалкильной группы включают метоксиметоксиметил, этоксиметоксиметил, метоксизтоксиметил, этоксизтоксиметил, метоксипропоксиметил, этоксипропоксиметил, метоксиметоксиэтил, этоксиметоксиэтил, метоксизтоксиэтил, этоксизтоксиэтил, метоксипропоксиэтил и этоксипропоксиэтил.

Термин "алкоксиалкил" обозначает алкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен алкоксигруппой. Примеры алкоксиалкильных групп включают метоксиметил, этоксиметил, метоксиметил, этоксиэтил, метоксипропил и этоксипропил. В частности, алкоксиалкильная группа включает метоксиметил и метоксиэтил. В частном случае, алкоксиалкильная группа представляет собой метоксиметил.

Термин "алкоксикарбонил" обозначает группу формулы -C(O)-R', в которой R' представляет собой алкоксигруппу. Примеры алкоксикарбонильной группы включают группы формулы -C(O)-R', где R' представляет собой метокси-, этокси-, н-пропокси-, изопропокси-, н-бутокси-, изобутокси- и трет-бутокси-группу. В частности, алкоксикарбонильная группа представляет собой группу формулы -C(O)-R', где R' представляет собой метокси- или трет-бутокси-группу.

Термин "алкил" обозначает моновалентную линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, включающую от 1 до 12 атомов углерода. В некоторых осуществлениях алкил включает от 1 до 7 атомов углерода, и, в частности, от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильной группы включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. В частности, алкильная группа включает метил, изопропил или этил. В частном случае, алкильная группа представляет собой метил.

Термин "алкилкарбонил" представляет собой группу формулы -C(O)-R', где R' представляет собой алкильную группу. Примеры алкилкарбонильной группы включают группы формулы -C(O)-R', где R' представляет собой метил или этил.

Термин "алкилкарбониламиногруппа" обозначает аминогруппу, в которой один из атомов водорода в NH₂-группе замещен алкилкарбонильной группой. Примеры алкилкарбониламиногруппы включают группы, где R' представляет собой метил или этил.

Термин "алкилкарбониламиноалкил" обозначает аминоалкильную группу, в которой один из атомов водорода NH₂-группы замещен алкилкарбонильной группой. Примеры алкилкарбониламиноалкильной группы включают группы, где R' представляет собой метил или этил.

Термин "алкилкарбонилоксиалкил" обозначает гидроксиалкильную группу, в которой атом водорода в OH-группе замещен алкилкарбонильной группой. Примеры алкилкарбонилоксиалкильной группы включают алкилкарбонилоксиметил и алкилкарбонилоксиэтил. В частности, алкилкарбонилоксиалкильная группа представляет собой алкилкарбонилоксиметил. В частном случае, алкилкарбонилоксиалкильная группа представляет собой метилкарбонилоксиметил.

Термин "алкилциклоалкил" обозначает циклоалкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода циклоалкильной группы замещен алкильной группой. Примеры алкилциклоалкильной группы включают метилциклопропил, диметилциклопропил, метилциклобутил, диметилциклобутил,

метилциклопентил, диметилциклопентил, метилциклогексил и диметилциклогексил. В частности, алкилциклоалкильные группы включают метилциклопропил и диметилциклопропил.

Термин "алкилциклоалкилалкил" обозначает алкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен алкилциклоалкильной группой. Примеры алкилциклоалкилалкильных групп включают метилциклопропилметил, диметилциклопропилметил, метилциклопропилэтил, диметилциклопропилэтил, метилциклобутилметил, диметилциклобутилметил, метилциклобутилэтил, диметилциклобутилэтил, метилциклопентилметил, диметилциклопентилметил, метилциклопентилэтил, диметилциклопентилэтил, метилциклогексилметил, диметилциклогексилметил, метилциклогексилэтил, диметилциклогексилэтил, метилциклогептилметил, диметилциклогептилметил, метилциклогептилэтил, диметилциклогептилэтил, метилциклооктилметил, диметилциклооктилметил, метилциклооктилэтил и диметилциклооктилэтил.

Термин "аминогруппа" обозначает NH_2 -группу.

Термин "аминоалкил" обозначает алкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен аминогруппой. Примеры аминоалкильных групп включают аминокметил, аминокэтил, аминопропил, аминотетрапропил и диаминопропил.

Термин "аминокарбонил" обозначает группу формулы $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$.

Термин "арил" обозначает моновалентную ароматическую карбоциклическую моно- или бициклическую кольцевую систему, включающую от 6 до 10 углеродных кольцевых атомов. Примеры арильных групп включают фенил и нафтил. В частности, арильная группа представляет собой фенил.

Термин "бициклическая кольцевая система" обозначает два кольца, которые конденсированы друг с другом посредством общей одинарной или двойной связи (аннелированная бициклическая кольцевая система), через последовательность трех или более общих атомов (мостиковая бициклическая кольцевая система) или через общий единственный атом (спиро-бициклическая кольцевая система). Бициклические кольцевые системы могут быть насыщенными, частично ненасыщенными, ненасыщенными или ароматическими. Бициклические кольцевые системы могут включать гетероатомы, выбранные из N, O и S.

Термин "карбонил" обозначает группу $-\text{C}(\text{O})-$.

Термин "циано" обозначает группу $-\text{C}\equiv\text{N}$.

Термин "циклоалкокси" обозначает группу формулы $-\text{O}-\text{R}'$, где R' представляет собой циклоалкильную группу. Примеры циклоалкоксигрупп включают циклопропокси-, циклобутокси-, циклопентилокси-, циклогексилокси-, циклогептилокси- и циклооктилокси-группу. В частности, циклоалкоксигруппа представляет собой циклопропоксигруппу.

Термин "циклоалкоксиалкил" обозначает алкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен циклоалкоксигруппой. Примеры циклоалкоксиалкильной группы включают циклопропоксиметил, циклопропоксиэтил, циклобутоксиметил, циклобутоксиил, циклопентилоксиметил, циклопентилоксиэтил, циклогексилоксиметил, циклогексилоксиэтил, циклогептилоксиметил, циклогептилоксиэтил, циклооктилоксиметил и циклооктилоксиэтил.

Термин "циклоалкил" обозначает моновалентную насыщенную моноциклическую или бициклическую углеводородную группу, включающую от 3 до 10 кольцевых атомов углерода. В частных осуществлениях циклоалкил обозначает моновалентную насыщенную моноциклическую углеводородную группу, включающую от 3 до 8 кольцевых атомов углерода. Термин "бициклическая" означает, что такая система состоит из двух насыщенных карбоциклов, включающих два общих атома углерода. В частности, циклоалкильные группы являются моноциклическими. Примерами моноциклической циклоалкильной группы являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил. Примеры бициклической циклоалкильной группы являются бицикло[2.2.1]гептил или бицикло[2.2.2]октил. В частности, моноциклическая циклоалкильная группа представляет собой циклопропил.

Термин "циклоалкилалкокси" обозначает алкоксигруппу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкоксигруппы замещен циклоалкильной группой. Примеры циклоалкилалкоксигруппы включают циклопропилметокси-, циклобутилметокси-, циклопентилметокси-, циклогексилметокси-, циклогептилметокси- и циклооктилметокси-группу.

Термин "циклоалкилалкоксиалкил" обозначает алкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен циклоалкилалкоксигруппой. Примеры циклоалкилалкоксиалкильной группы включают циклопропилметоксиметил, циклопропилметоксиил, циклобутилметоксиметил, циклобутилметоксиил, циклопентилметоксиметил, циклопентилметоксиил, циклогексилметоксиметил, циклогексилметоксиил, циклогептилметоксиметил, циклогептилметоксиил, циклооктилметоксиметил и циклооктилметоксиил.

Термин "циклоалкилалкил" обозначает алкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен циклоалкильной группой. Примеры циклоалкилалкильной группы включают циклопропилметил, циклопропилэтил, циклобутилпропил и циклопентилбутил.

Термин "циклоалкилкарбонил" обозначает группу формулы $-\text{C}(\text{O})-\text{R}'$, где R' представляет собой циклоалкильную группу. Примеры циклоалкилкарбонильной группы включают группы формулы $-\text{C}(\text{O})-\text{R}'$, где R' представляет собой циклопропил.

Термин "циклоалкилкарбониламиногруппа" обозначает аминогруппу, в которой один из атомов во-

дорода $-NH_2$ группы замещен циклоалкилкарбонильной группой. Примеры алкилкарбониламиногрупп включают группы, где R' представляет собой циклопропил.

Термин "циклоалкилкарбониламиноалкил" обозначает аминоалкильную группу, в которой один из атомов водорода NH_2 -группы замещен циклоалкилкарбонильной группой. Примеры алкилкарбониламиноалкильной группы включают группы, где R' представляет собой циклопропил.

Термин "галогеналкокси" обозначает алкоксигруппу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкоксигруппы замещен одинаковыми или различными атомами галогена. Термин "пергалогеналкокси" обозначает алкоксигруппу, в которой все атомы водорода алкоксигруппы замещены одинаковыми или различными атомами галогена. Примеры галогеналкокси группы включают фторметокси-, дифторметокси-, трифторметокси-, трифторэтокси-, трифторметилэтокси-, трифтордиметилэтокси- и пентафторэтоксигруппу. В частности, галогеналкоксигруппы представляют собой трифторметокси- и 2,2-дифторэтоксигруппу.

Термин "галогеналкоксиалкил" обозначает алкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен галогеналкоксигруппой. Примеры галогеналкоксиалкильных групп включают фторметоксиметил, дифторметоксиметил, трифторметоксиметил, дифторэтоксиметил, трифторэтоксиметил, фторметоксиэтил, дифторметоксиэтил, трифторметоксиэтил, фторэтоксиэтил, дифторэтоксиэтил, трифторэтоксиэтил, фторметоксипропил, дифторметоксипропил, трифторметоксипропил, фторэтоксипропил, дифторэтоксипропил и трифторэтоксипропил. В частности, галогеналкоксиалкил представляет собой 2,2-дифторэтоксиэтил.

Термин "галогеналкил" обозначает алкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен одинаковыми или различными атомами галогена. Термин "пергалогеналкил" обозначает алкильную группу, в которой все атомы водорода алкильной группы замещены одинаковыми или различными атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают фторметил, дифторметил, трифторметил, трифторэтил, трифторметилэтил и пентафторэтил. В частности, галогеналкильная группа представляет собой трифторметил и трифторэтил.

Термин "галогенциклоалкил" обозначает циклоалкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода циклоалкильной группы замещен одинаковыми или различными атомами галогена, в частности, атомами фтора.

Примеры галогенциклоалкильной группы включают фторциклопропил, дифторциклопропил, фторциклобутил и дифторциклобутил.

Термин "галогенциклоалкилалкил" обозначает алкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен галогенциклоалкильной группой. Примеры галогенциклоалкилалкильной группы включают фторциклопропилметил, фторциклопропилэтил, дифторциклопропилметил, дифторциклопропилэтил, фторциклобутилметил, фторциклобутилэтил, дифторциклобутилметил и дифторциклобутилэтил.

Термин "галоген" в данном тексте обозначает фтор, хлор, бром или йод. В частности, галогены представляют собой хлор и фтор.

Термин "галогенгидроксиалкил" обозначает алкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен одинаковыми или различными атомами галогена, и по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен гидроксигруппой.

Термин "гетероарил" обозначает моновалентную ароматическую гетероциклическую моно- или бициклическую кольцевую систему, состоящую из 5-12 кольцевых атомов, включая 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом оставшиеся кольцевые атомы являются атомами углерода. Примеры гетероарильных групп включают пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридинил, пиазанил, пиазолил, пиридазинил, пиримидинил, триазилил, азапиринил, диазепинил, изоксазолил, бензофуранил, изотиазолил, бензотиенил, индолил, изоиндолил, изобензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензооксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил и хиноксалинил. В частности, гетероарильные группы включают пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридинил, пиазанил, пиазолил, пиридазинил, пиримидинил, изоксазолил и изотиазолил. В частном случае, гетероарильные группы включают имидазолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридинил, пиазанил, пиазолил, пиридазинил, пиримидинил, изоксазолил и изотиазолил.

В частности, в определении R^{18} , конкретные гетероарильные группы включают имидазолил, оксазолил, фуранил, оксадиазолил, пиридинил, пиазанил, пиазолил, пиридазинил, пиримидинил и изоксазолил. В частном случае, оксазолил, пиридинил и пиазолил.

Термин "гетероциклоалкил" обозначает моновалентную насыщенную или частично ненасыщенную моно- или бициклическую кольцевую систему, включающую 3-9 кольцевых атомов, включая 1, 2, или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом оставшиеся кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. В частных осуществлениях гетероциклоалкил представляет собой моновалентную насыщенную моноциклическую кольцевую систему, включающую от 4 до 7 кольцевых атомов, включая 1, 2, или 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O и S, при этом оставшиеся кольцевые атомы пред-

ставляют собой атомы углерода. Примерами моноциклической насыщенной гетероциклоалкильной группы являются азиридины, оксиранины, азетидины, оксетаны, пирролидины, тетрагидрофураны, тетрагидротиины, пирролидины, имидазолидины, оксазолидины, изоксазолидины, тиазолидины, пиперидины, тетрагидропиранины, тетрагидротиипиранины, пиперазины, морфолины, тиоморфолины, 1,1-диоксотииморфолин-4-ил, азапаны, диазапаны, гомопиперазины, оксазапаны и тиазинаны. Примерами бициклической насыщенной гетероциклоалкильной группы являются 8-азабицикло[3.2.1]октил, хинуклидин, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октил, 9-азабицикло[3.3.1]нон, 3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон, 3-тиа-9-азабицикло[3.3.1]нон и 2,6-диазаспиро[3.3]гептил. Примерами частично ненасыщенных гетероциклоалкильных групп являются дигидрофурил, имидазолин, дигидрооксазол, тетрагидропиридин, или дигидропиранил. В частном случае, примерами гетероциклоалкильной группы являются пирролидин, пирролидин, пирролидин, имидазолин, оксазолин, изоксазолин, тиазолин, пиперидин, тетрагидропиранил, тетрагидротиипиранил, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, 1,1-диоксотииморфолин-4-ил, азапан, диазапан, гомопиперазин, оксазапан, тиазинан и 2,6-диазаспиро[3.3]гептил. В частном случае, примерами гетероциклоалкильной группы являются пирролидин, пиперидин, тиоморфолин, тиазинан и 2,6-диазаспиро[3.3]гептил.

В частности, в определении R^{16} конкретная гетероциклоалкильная группа представляет собой оксетан.

В частности, гетероциклоалкильная группа, образованная R^9 и R^{15} совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, представляет собой азетидин, пирролидин, пиперидин или тетрагидропиридин. В частном случае, это пирролидин.

В частности, гетероциклоалкильная группа, образованная R^{11} и R^{15} совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, представляет собой азетидин или пирролидин.

В частности, гетероциклоалкильная группа, образованная R^{15} и R^{16} совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, представляет собой пирролидин, пиперидин, тиоморфолин, тиазинан, изотиазолин, 1,1-диоксотииморфолин-4-ил или 2,6-диазаспиро[3.3]гептил. В частном случае, это тиоморфолин или 1,1-диоксотииморфолин-4-ил. В частном случае, это пирролидин или 1,1-диоксотииморфолин-4-ил.

В частности, гетероциклоалкильная группа, образованная R^{11} и R^{12} совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, представляет собой оксетан.

Термин "гидроксид" обозначает ОН-группу.

Термин "гидроксиалкил" обозначает алкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен гидроксигруппой. Примеры гидроксиалкильных групп включают гидроксиметил, гидроксипропил, гидроксипропил, гидроксиметилпропил и дигидроксипропил. Частным случаем является гидроксиметил.

Термин "оксо" обозначает двухвалентный атом кислорода =O.

Термин "фенилалкил" обозначает алкильную группу, в которой один из атомов водорода алкильной группы замещен фенилом. Примерами фенилалкила являются бензил и фенилэтил. Частным примером фенилалкила является бензил.

Термин "тетразолилалкил" обозначает алкильную группу, в которой один из атомов водорода алкильной группы замещен тетразолом. Примерами тетразолилалкила являются тетразолиметил и тетразолилэтил. В частности, примером тетразолилалкила является тетразолиметил.

Термин "триазолилалкил" обозначает алкильную группу, в которой один из атомов водорода алкильной группы замещен триазолом. Примерами триазолилалкила являются триазолиметил и триазолилэтил. В частности, примером триазолилалкила является триазолиметил.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую активность и свойства свободных оснований или свободных кислот, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Такие соли образованы при участии неорганических кислот, таких как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., в частности хлороводородная кислота, и органических кислот, таких как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричневая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, N-ацетилцистеин и т.п. Кроме того, такие соли можно получить путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные при участии неорганического основания, включают, без ограничения, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния и т.п. Соли, полученные при участии органических оснований, включают, без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, лизин, аргинин, N-этилпиперидин, пиперидин, полииминовые смолы и т.п. В частности, фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) представляют собой соли хлороводородной кислоты, соли метансульфоновой кислоты и соли лимонной кислоты.

Термин "фармацевтически приемлемые эфиры" означает, что соединения общей формулы (I) можно дериватизировать по функциональным группам с получением производных, которые способны превращаться обратно в исходные соединения *in vivo*. Примеры таких соединений включают физиологически приемлемые и метаболически лабильные эфирные производные, таких как метоксиметилловые эфиры, метилтиометилловые эфиры и пивалоилоксиметилловые эфиры. Кроме того, любые физиологически приемлемые эквиваленты соединений общей формулы (I), аналогичные метаболически лабильным эфирам, которые способны давать исходные соединения общей формулы (I) *in vivo*, также считаются раскрытыми.

Термин "защитная группа" (PG) обозначает группу, которая селективно блокирует реакционноспособный сайт в соединении с несколькими функциональными группами таким образом, чтобы химическую реакцию можно было провести селективно по другому незащищенному реакционноспособному сайту, в общепринятом значении, связанном с синтетической химией. Защитные группы можно снимать в подходящий момент. Примерами защитных групп являются amino-протекторные группы, карбокси-протекторные группы или гидрокси-протекторные группы. В частности, защитные группы представляют собой трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), флуоренилметоксикарбонил (Fmoc) и бензил (Bn). В частном случае, защитные группы представляют собой трет-бутоксикарбонил (Boc) и флуоренилметоксикарбонил (Fmoc). В частном случае, защитная группа представляет собой трет-бутоксикарбонил (Boc). Сокращение мкМ означает "микромольный" и эквивалентно символу μM .

Описанные соединения могут также содержать неприродные соотношения атомных изотопов одного или более атомов, составляющих такие соединения. Например, описаны изотопно-меченные варианты, которые идентичны раскрытым в данном тексте соединениям, за исключением того факта, что один или более атомов замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от преобладающей атомной массы или массового числа, которые обычно встречаются в природе для данного атома. Предполагается, что все изотопы любого конкретного атома или элемента, в том виде, как они раскрыты выше, включены в объем соединений по настоящему изобретению и их применения. Примеры изотопов, которые могут содержаться в соединениях по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H ("D"), ^3H ("T"), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Конкретные изотопно-меченные соединения (например, меченные с помощью ^3H или ^{14}C) полезны при исследовании распределения соединения и/или субстрата в ткани. Изотопы трития (^3H) и углерода-14 (^{14}C) полезны в виду легкости их получения и возможности детектировать. Дальнейшее замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H) может давать определенные терапевтические преимущества, вытекающие из более высокой метаболической стабильности (например, увеличенное время полужизни *in vivo* или более низкая требуемая дозировка), и поэтому может при некоторых обстоятельствах оказаться предпочтительной. Позитрон-испускающие изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , полезны для исследований с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET) для исследования занятости рецептора субстратом. Изотопно-меченные соединения в общем случае можно получить способами, аналогичными тем, которые раскрыты в Схемах и/или Примерах, приведенных ниже в данном описании, при замене неизотопно-меченного реагента на изотопно-меченный реагент. В частности, соединения формулы (I), в которых один или более атомов H замещен(ы) атомом ^2H , также являются осуществлением настоящего изобретения.

Соединения формулы (I) могут содержать несколько асимметрических центров и могут присутствовать в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистые диастереомеры, смеси диастереомеров, диастереомерные рацематы или смеси диастереомерных рацематов.

Согласно правилу Канна-Ингольда-Прелонга, асимметрический атом углерода может иметь конфигурацию "R" или "S".

Осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, и фармацевтически приемлемые соли, в частности соединения формулы (I), описанные в данном тексте, и их фармацевтически приемлемые соли, в частном случае, соединения формулы (I), описанные в данном тексте.

Еще одним осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где

- R^1 представляет собой H или C_{1-12} -алкил;
- R^2 представляет собой H;
- R^3 представляет собой H;
- R^4 представляет собой H или C_{1-12} -алкил;
- R^5 представляет собой H или C_{1-12} -алкил;
- R^6 представляет собой $-\text{O}_m-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$;
- R^7 представляет собой H или галоген;
- R^9 представляет собой H, C_{1-12} -алкил или C_{3-10} -циклоалкил;
- R^{10} представляет собой H или C_{1-12} -алкил;
- R^{11} представляет собой H;

R^{12} представляет собой H; или
 R^{11} и R^{12} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} -циклоалкил;
 R^{13} представляет собой H;
 R^{14} представляет собой H; или
 R^{10} и R^{14} совместно образуют $-(CH_2)_t$;
 R^{15} представляет собой H, C_{1-12} -алкил или C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил;
 R^{16} представляет собой гидрокси- C_{1-12} -алкил, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ или $-C(O)OR^{18}$,
 или R^{15} и R^{16} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатомов один или два атома азота или один атом азота и один атом серы, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из следующих: гидрокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, галоген- C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкоксикарбонил, оксогруппа, триазилил- C_{1-12} -алкил и замещенный аминок- C_{1-12} -алкил, где замещенный аминок- C_{1-12} -алкил замещен при атоме азота одним или двумя C_{1-12} -алкилами;

или R^{11} и R^{15} совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатома один атом азота, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил замещен группами R^{23} , R^{24} и R^{25} ;

или R^9 и R^{15} совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатома один атом азота, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил замещен группами R^{23} , R^{24} и R^{25} ;

R^{18} представляет собой C_{1-12} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, галоген- C_{1-12} -алкил, гидрокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкилкарбонил- C_{1-12} -алкил, C_6 -арил, замещенный C_6 -арил, гетероарил, замещенный гетероарил, где гетероарил представляет собой 5-членную группу, содержащую в качестве гетероатома один атом кислорода, два атома азота, один атом кислорода и один или два атома азота, или 6-членную группу, содержащую в качестве гетероатома один или два атома азота, при этом замещенный C_6 -арил и замещенный гетероарил содержат от одного до трех заместителей, независимо выбранных из следующих: C_{1-12} -алкил, гидрокси- C_{1-12} -алкил, галоген- C_{1-12} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил и галоген;

A^1 представляет собой CR^{20} ;

A^2 представляет собой CR^{21} ;

A^3 представляет собой CR^{22} ;

R^{20} представляет собой H или галоген;

R^{21} представляет собой H, галоген или C_{1-12} -алкил;

R^{22} представляет собой H или галоген;

R^{23} , R^{24} и R^{25} , каждый независимо, выбраны из следующих: H, гидрокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкокси, C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, галоген- C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкокси, оксогруппа, триазилил- C_{1-12} -алкил и замещенный аминок- C_{1-12} -алкил, при этом замещенный аминок- C_{1-12} -алкил содержит при атоме азота от одного до двух C_{1-12} -алкил;

m равно 0 или 1, при этом если m равно 1, то сумма n и p равна 2, 3 или 4;

n равно 0 или 1;

p равно 0, 1 или 2;

q равно 0 или 1;

t равно 0 или 2;

или фармацевтически приемлемые соли или эфиры.

Еще одним осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^1 представляет собой H или C_{1-12} -алкил.

Еще одним осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^1 представляет собой C_{1-12} -алкил.

Частным осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^1 представляет собой метил.

Еще одним осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^1 представляет собой метил.

Другим осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^3 представляет собой H.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I), описанным в данном тексте, где R^4 представляет собой H или C_{1-12} -алкил.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I), описанным в данном тексте, где R^4 представляет собой H.

Осуществлением настоящего изобретения являются также соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^5 представляет собой H.

В частности, еще одним осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^7 представляет собой H или галоген. В частности, еще одним осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где

R^7 представляет собой Н.

В частности, еще одним осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^1 и R^7 совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют гетеро- C_{3-10} -циклоалкил.

Осуществлением настоящего изобретения являются также соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^9 представляет собой Н, C_{1-12} -алкил или C_{3-10} -циклоалкил.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I), описанным в данном тексте, где R^9 представляет собой Н или C_{1-12} -алкил.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I), описанным в данном тексте, где R^9 представляет собой Н.

Другим осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{10} представляет собой Н или C_{1-12} -алкил.

Другим осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{10} представляет собой Н.

Осуществлением настоящего изобретения являются также соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{11} представляет собой Н.

Осуществлением настоящего изобретения являются также соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{10} и R^{11} совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют двойную связь.

Другим осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{12} представляет собой Н.

Осуществлением настоящего изобретения являются также соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{11} и R^{12} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} -циклоалкил.

В частном случае, осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{14} представляет собой Н.

Кроме того, частным осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{10} и R^{14} совместно образуют $-(CH_2)_t-$.

Кроме того, частным осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{15} представляет собой Н, C_{1-12} -алкил или C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил.

Кроме того, частным осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{15} представляет собой Н или C_{1-12} -алкил.

Другим осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{15} представляет собой Н.

Кроме того, частным осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^9 и R^{15} совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатома один атом азота, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил замещен группами R^{23} , R^{24} и R^{25} .

Другим осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{16} представляет собой гидрокси- C_{1-12} -алкил, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ или $-C(O)OR^{18}$.

Осуществлением настоящего изобретения являются также соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{16} представляет собой гидрокси- C_{1-12} -алкил или $-S(O)_2R^{18}$.

Осуществлением настоящего изобретения являются также соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{16} представляет собой гидрокси- C_{1-12} -алкил.

Осуществлением настоящего изобретения являются также соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{16} представляет собой гидроксизтил или гидроксиметилбутил.

Осуществлением настоящего изобретения являются также соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{16} представляет собой $-S(O)_2R^{18}$.

Осуществлением настоящего изобретения являются также соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{16} представляет собой $-C(O)R^{18}$.

Еще одним осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{15} и R^{16} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатомов один или два атома азота или один атом азота и один атом серы, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил содержит от одного до трех заместителей, независимо выбранных из следующих: гидрокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, галоген- C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкоксикарбонил, оксогруппа, триазолил- C_{1-12} -алкил и замещенный amino- C_{1-12} -алкил, при этом замещенный amino- C_{1-12} -алкил замещен при атоме азота одним или двумя C_{1-12} -алкилами.

Частным осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{15} и R^{16} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатомов один или два атома азота или один атом азота и один атом серы, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил содержит от одного до

трех заместителей, независимо выбранных из следующих: гидрокси- C_{1-12} -алкил и оксогруппа.

В частности, еще одним осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где гетеро- C_{3-10} -циклоалкильная группа, содержащая в качестве гетероатомов один или два атома азота или один атом азота и один атом серы, образованная R^{15} и R^{16} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, выбрана из следующих: пирролидинил, пиперидинил, тиоморфолинил, тиазинанил, изотиазолидинил и 2,6-дiazаспиро[3.3]гептил.

Частным осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, гетеро- C_{3-10} -циклоалкильная группа, содержащая в качестве гетероатомов один или два атома азота или один атом азота и один атом серы, образованная R^{15} и R^{16} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, выбрана из следующих: пирролидинил, пиперидинил, тиоморфолинил, тиазинанил и 2,6-дiazаспиро[3.3]гептил.

Частным осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{15} и R^{16} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 2-гидроксиметилпирролидин-1-ил, 2-гидроксиметил-5-оксопирролидин-1-ил или изотиазолидинил, замещенный по атому серы двумя оксогруппами.

Другим осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{15} и R^{16} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 2-гидроксиметилпирролидин-1-ил или 2-гидроксиметил-5-оксопирролидин-1-ил.

Другим частным осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{18} представляет собой C_{1-12} -алкил или гетероарил, представляющий собой 5-членную группу, содержащую в качестве гетероатома один атом кислорода, два атома азота, один атом кислорода и один или два атома азота, или 6-членную группу, содержащую в качестве гетероатома один или два атома азота, с 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-12} -алкила и галогена.

Другим частным осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{18} представляет собой гетероарил, представляющий собой 5-членную группу, содержащую в качестве гетероатома один атом кислорода, два атома азота, один атом кислорода и один или два атома азота, или 6-членную группу, содержащую в качестве гетероатома один или два атома азота, с 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-12} -алкила и галогена.

Другим частным осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{18} представляет собой C_{1-12} -алкил.

Осуществлением настоящего изобретения являются также соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{18} представляет собой этил.

Осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{20} представляет собой H.

Осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{21} представляет собой H или C_{1-12} -алкил.

Осуществлением настоящего изобретения являются также соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{21} представляет собой H.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I), описанным в данном тексте, где R^{22} представляет собой H.

Осуществлением настоящего изобретения являются также соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{23} , R^{24} и R^{25} , каждый независимо, выбраны из следующих: водород, гидрокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, галоген- C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, оксогруппа, триазолил- C_{1-12} -алкил и замещенный amino- C_{1-12} -алкил, при этом замещенный amino- C_{1-12} -алкил замещен при атоме азота одним или двумя C_{1-12} -алкилами.

Еще одним осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где R^{23} , R^{24} и R^{25} , каждый независимо, выбраны из следующих: водород, гидрокси- C_{1-12} -алкил и оксогруппа.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I), описанным в данном тексте, где по меньшей мере один из R^{23} , R^{24} и R^{25} отличен от водорода.

Еще одним осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где m равно 1.

Еще одним осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где m равно 0.

Еще одним осуществлением настоящего изобретения являются также соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где n равно 0.

Другим осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где p равно 0 или 1.

Еще одним осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где q равно 0.

Еще одним осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где t равно 2.

Еще одним осуществлением настоящего изобретения являются соединения формулы (I), описанные в данном тексте, где t равно 0.

В частности, примеры соединений формулы (I), описанных в данном тексте, выбраны из следующих соединений:

- [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-амид этансульфоновой кислоты;
- [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илкарбамоил]-метилэфир уксусной кислоты;
- 2-гидрокси-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-ацетамид;
- 6-[5-(2-гидроксиэтиламино)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он;
- 6-[5-((S)-2-гидроксиметилпирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он;
- 6-[5-((R)-2-гидроксиметилпирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он;
- 6-[5-((S)-2-гидроксиметилпирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он;
- 6-[5-((S)-2-гидроксиметил-5-оксопирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он;
- 6-[5-((S)-2-этиламинометилпирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он;
- 6-[5-((S)-2-метоксиметилпирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он;
- 1-метил-6-[5-((S)-2-[1,2,4]триазол-1-илметилпирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он;
- 6-(5-бензиламинопиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он;
- 6-[5-((S)-2-гидроксиметил-5-оксопирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он;

1-метил-6-[5-(2-оксопирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

[5-(1,4,4-триметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

1-метил-6-[5-(2-оксопирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

1-метил-6-[5-(2-оксопиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

6-[5-(1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

6-[5-((S)-2-метоксиметилпирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

метилловый эфир (S)-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты;

1-метил-6-[5-((S)-2-(2,2,2-трифторэтоксиметил)-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

трет-бутиловый эфир 6-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-2,6-диаза-спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-[5-((R)-1-гидроксиметил-2-метилпропиламино)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

6-(5-аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-пропионамид;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид пропан-2-сульфоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир {2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-карбаминовой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-метоксиизоксазол-5-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид циклопропанкарбоновой кислоты;

6-[5-(2-аминоэтокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид;

N-{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-пропионамид;

6-[5-(1,1-диоксо-1λ⁶-[1,2]тиазинан-2-илметил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

и их фармацевтически приемлемые соли.

В частности, примеры соединений формулы (I), описанных в данном тексте, выбраны из следующих:

трет-бутиловый эфир (S)-2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илоксиметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир (R)-3-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир 3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир (S)-3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир (S)-3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пиперидин-1-карбоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир 4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пиперидин-1-карбоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир (S)-2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илоксиметил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир (S)-3-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир (R)-3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

{3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-оксетан-3-ил}-амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты;

[5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

{(S или R)-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты;

{(R или S)-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты;

трет-бутиловый эфир {(транс)-4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-циклогексил}-карбаминовой кислоты;
 6-[5-(1-аминоциклопропил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он;
 1-метил-6-[5-((S)-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид;
 1-метил-6-[5-((S)-пиперидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он;
 1-метил-6-[5-(пиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид;
 6-[5-((S)-1-азетидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он;
 6-[5-((S или R)-1-аминоэтил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид;
 6-[5-((R или S)-1-аминоэтил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид;
 1-метил-6-[5-((S)-1-пирролидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид;
 7-фтор-1-метил-6-[5-((R)-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид;
 1-метил-6-[5-((R)-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид;
 6-[5-(3-аминооксетан-3-ил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид;
 6-[5-(азетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид;
 6-[5-((транс)-4-аминоциклогексилокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид;
 6-[5-(1-амино-1-метилэтил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он;
 6-(5-аминометилпиридин-3-ил)-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 6-[5-((S)-1-циклопропанкарбонилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он;

3-метил-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-бутирамид;

3,3,3-трифтор-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-пропионамид;

2-гидрокси-2-метил-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-пропионамид;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-карбоновой кислоты;

1-метил-6-[5-((S)-1-пропионилпиперидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 2-метоксипиримидин-5-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 1-метил-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-трифтометил-фуран-3-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид пиридазин-3-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид пиримидин-5-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты;

1-метил-6-[5-(1-пропионилпиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид пиридазин-4-карбоновой кислоты;

1-метил-6-[5-((S)-1-пропионилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он;

6-[5-((S)-1-циклопропанкарбонилазетидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

4-фтор-2,6-диметил-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-бензамид;

1-метил-6-[5-((S)-1-пропионилазетидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,6-дихлорпиридазин-4-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-циклопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид пиридин-2-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 1,3-диметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид пиримидин-2-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 6-метоксипиридазин-3-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-амид 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 6-хлорпиридазин-3-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлор-6-метилпиридазин-4-карбоновой кислоты;

1-метил-6-[5-((S)-1-пропионилпирролидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 2-метил-5-трифторметилоксазол-4-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 2-метилоксазол-4-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-циклопропилоксазол-4-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 2,5-диметилоксазол-4-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-метилоксазол-4-карбоновой кислоты;

{1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-циклопропил}-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 6-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,6-дихлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 6-метилпиридин-2-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-фторпиридин-2-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-хлор-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты;

1-метил-6-[5-((R)-1-пропионилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

7-фтор-1-метил-6-[5-((S)-1-пропионилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-трифторметилпиримидин-2-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-метилпирразин-2-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-хлорпирразин-2-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-трифторметилпирразин-2-карбоновой кислоты;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

1-метил-6-[5-((R)-1-пропионилпирролидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

1-метил-6-[5-(1-пропионилазетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

N-{3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-оксетан-3-ил}-пропионамид;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,6-дихлорпиридазин-4-карбоновой кислоты;

7-фтор-1-метил-6-[5-((R)-1-пропионилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-хлор-3-метоксипиразин-2-карбоновой кислоты;

{(R или S)-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-метил-5-трифторметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

{1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-циклопропил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

{1-метил-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

{1-метил-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

[5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

[5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

{1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-циклопропил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

{1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-циклопропил}-амид 3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты;

N-[(транс)-4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-циклогексил]-пропионамид;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-трифторметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

7-фтор-1-метил-6-[5-((S)-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

трет-бутиловый эфир (R)-2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илоксиметил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

1-метил-6-[5-((R)-1-пирролидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид;

6-(5-аминометилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 6-[5-(1-аминоциклопропил)-пиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 {2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-амид этансульфоновой кислоты;
 3-хлор-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-бензолсульфонамид;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 6-метоксипиридин-3-сульфоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,5-диметилизоксазол-4-сульфоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид циклопропансульфоновой кислоты;
 3,4-дихлор-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-бензолсульфонамид;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 1-метил-1Н-имидазол-4-сульфоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 6-хлорпиридин-3-сульфоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 1-метил-1Н-пиразол-4-сульфоновой кислоты;
 6-[5-((S)-1-этансульфонилпиперидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 6-[5-(1-этансульфонилпиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 2,2,2-трифторэтансульфоновой кислоты;
 C,C,C-трифтор-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид;
 6-[5-((S)-1-этансульфонилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 6-[5-((S)-1-этансульфонилазетидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 {1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-циклопропил}-амид этансульфоновой кислоты;

6-[5-((S)-1-этансульфонилпирролидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

6-[5-((R)-1-этансульфонилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

6-[5-((R)-1-этансульфонилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

6-[5-(1-этансульфонилазетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

{1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-циклопропил}-амид этансульфоновой кислоты;

{{(транс)-4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-циклогексил}-амид этансульфоновой кислоты;

{{(R или S)-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид этансульфоновой кислоты;

{{(S или R)-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид этансульфоновой кислоты;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

{2-метил-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-пропил}-амид (рац)-этансульфоновой кислоты;

{циклопропил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-метил}-амид (рац)-этансульфоновой кислоты;

{1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид (рац)-этансульфоновой кислоты;

6-[5-(1,1-диоксо-1λ6-изотиазолидин-2-илметил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

{1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-пропил}-амид (рац)-этансульфоновой кислоты;

этил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

метил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

{1-метил-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид этансульфоновой кислоты;

изопропил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

(2-этоксиэтил)-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

метил-{1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид (рац)-этансульфоновой кислоты;

этил-{1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид (рац)-этансульфоновой кислоты;

метил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

6-{5-[2-(1,1-диоксо-1λ6-изотиазолидин-2-ил)-этокси]-пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

{(R или S)-1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид этансульфоновой кислоты;

{(S или R)-1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид этансульфоновой кислоты;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

[4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

[4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

метил-{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-амид этансульфоновой кислоты;

метил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

N-метил-N-{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-пропионамид;

метил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

метил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-метиламид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

метил-{1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-циклопропил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-метиламид 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

[5-(8-хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

[5-(8-хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

[5-(8-хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

6-{5-[(3-этилоксетан-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

[5-(7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

[5-(8-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

[5-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

[5-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-метиламид этансульфоновой кислоты;

N-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-пропионамид;

(рац)-N-{1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-пропионамид;

трет-бутиловый эфир (S)-3-[5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

метил-[5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

[5-(8-хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-метиламид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

[4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты;

6-(5-аминометил-4-хлорпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид;

[4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

[4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

[4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты;

6-(5-аминометил-4-метилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид;

[4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

[4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-илметил]-амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты;

6-(5-аминометил-4-метилпиридин-3-ил)-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

[4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-метиламид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

метил-[4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

{(R или S)-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир 5'-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6-дигидро-4H-[3,3']бипиридинил-1-карбоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир {2-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-карбаминовой кислоты;

{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

[5-(4-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-8-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

[5-(3-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-9-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

[5-(4-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-8-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

метил-[5-(4-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-8-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

6-[5-(2-аминоэтокси)-пиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид;

{(R или S)-1-[4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-
 пиридин-3-ил]-этил}-амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты;
 6-[5-((R или S)-1-аминоэтил)-4-метилпиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-
 1Н-хинолин-2-он гидрохлорид;
 {(R или S)-1-[4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-
 пиридин-3-ил]-этил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 {(R или S)-1-[4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-
 пиридин-3-ил]-этил}-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 {2-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-
 илокси]-этил}-амид этансульфоновой кислоты;
 {2-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-
 илокси]-этил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 N-{(транс)-4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-
 илокси]-циклогексил}-метансульфонамид;
 [5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-
 метилпиридин-3-илметил]-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 трет-бутиловый эфир 5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-
 3',6'-дигидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты;
 {2-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-
 илокси]-этил}-метиламид этансульфоновой кислоты;
 {(R или S)-1-[4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-
 пиридин-3-ил]-этил}-амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты;
 6-[5-((R или S)-1-аминоэтил)-4-хлорпиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-
 хинолин-2-он гидрохлорид;
 {(R или S)-1-[4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-
 пиридин-3-ил]-этил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 {(R или S)-1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-
 метилпиридин-3-ил]-этил}-амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты;
 6-[5-((R или S)-1-аминоэтил)-4-метилпиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-
 дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид;
 6-[5-((S)-1-ацетилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-
 дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 1-метил-6-{5-[(S)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-пирролидин-3-
 илокси]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 этиловый эфир (S)-3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-
 пиридин-3-илокси]-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

{(R или S)-1-[4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

{(R или S)-1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-ил]-этил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-илметил]-амид 5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир 5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты;

N-{(R или S)-1-[4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-пропионамид;

6-[5-(1-аминоциклопропил)-пиридин-3-ил]-1-метил-1H-хинолин-2-он;

[5-(8-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

N-{(R или S)-1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-ил]-этил}-пропионамид;

N-[4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-пропионамид;

N-{(R или S)-1-[4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-пропионамид;

{2-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

и их фармацевтически приемлемые соли.

В частном случае, примеры соединений формулы (I), описанных в данном тексте, выбраны из следующих:

6-[5-(2-гидроксиэтиламино)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

6-[5-((S)-2-гидроксиметилпирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

6-[5-((S)-2-гидроксиметилпирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

6-[5-((S)-2-гидроксиметил-5-оксопирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

1-метил-6-[5-(2-оксопирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

6-[5-((R)-1-гидроксиметил-2-метилпропиламино)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Кроме того, конкретные примеры соединений формулы (I), описанных в данном тексте, выбраны из следующих:

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

1-метил-6-[5-((S)-1-пропионилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-амид 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

7-фтор-1-метил-6-[5-((R)-1-пропионилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

{1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-циклопропил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

{1-метил-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

{1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-циклопропил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;

{(транс)-4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-циклогексил}-амид этансульфоновой кислоты;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;

{1-метил-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид этансульфоновой кислоты;

6-{5-[2-(1,1-диоксо-1λ6-изотиазолидин-2-ил)-этокси]-пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

{(R или S)-1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид этансульфоновой кислоты;

{(S или R)-1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид этансульфоновой кислоты;

метил-{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-амид этансульфоновой кислоты;

[5-(4-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-8-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты;

N-{(транс)-4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-циклогексил}-метансульфонамид;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-илметил]-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир 5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3',6'-дигидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты;

{2-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-метиламид этансульфоновой кислоты;

{2-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

1-метил-6-{5-[(S)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-пирролидин-3-илокси]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

и их фармацевтически приемлемые соли.

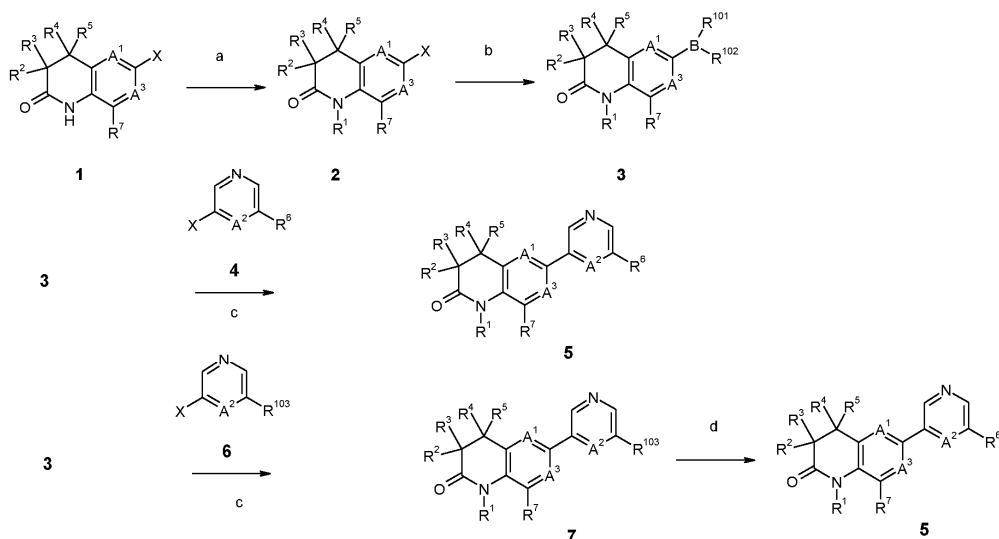
Также описаны способы получения соединений формулы (I), описанных в данном тексте.

Получение соединений формулы (I) по настоящему изобретению можно проводить параллельными или сходящимися путями синтеза. Способы синтеза показаны на ниже следующих общих схемах. Навыки, необходимые для проведения реакции и очистки полученных продуктов, доступны специалисту в данной области техники. В случае если в ходе реакции получают смесь энантиомеров или диастереомеров

ров, эти энантиомеры или диастереомеры можно разделить способами, раскрытыми в данном описании, или способами, известными специалисту в данной области техники, такими как, например, хиральная хроматография или кристаллизация. Заместители и индексы, использованные в ниже следующем описании способов, имеют значение, раскрытое в данном тексте.

В настоящем тексте использованы следующие аббревиатуры: AcOH = уксусная кислота, BOC = трет-бутилоксикарбонил, BuLi = бутиллитий, CDI = 1,1-карбонилдиимидазол, CH₂Cl₂ = дихлорметан, DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин, DCE = 1,2-дихлорэтан, DCM = дихлорметан, DIBALH = диизобутилалюминийгидрид, DCC = N,N'-дициклогексилкарбодиимид, DMA = N,N-диметилацетамид, DMAP = 4-диметиламинопиридин, DMF = N,N-диметилформамид, EDCI = N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид, EtOAc = этилацетат, EtOH = этанол, Et₂O = диэтиловый эфир, Et₃N = триэтиламин, eq = эквиваленты, HATU = O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат, ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография, НОВТ = 1-гидроксibenзотриазол, основание Хунига = iPr₂NEt = N-этил-диизопропиламин, IPC = технологический контроль, LАН = алюминийгидрид лития, LDA = литийдиизопропиламид, LiBH₄ = борогидрид лития, MeOH = метанол, NaBH₃CN, цианоборогидрид натрия, NaBH₄ = борогидрид натрия, NaI = иодид натрия, Red-Al = натрий бис-(2-метоксиэтокси)алюминий гидрид, КТ = комнатная температура, TBDMSCl = трет-бутилдиметилсилилхлорид, TFA = трифторуксусная кислота, THF = тетрагидрофуран, количеств. = количественный.

Схема 1а



X = галоген или OSO₂CF₃.

R¹⁰¹ и R¹⁰², например, вместе с атомом бора, к которому они присоединены, образуют R¹⁰³ обозначает заместители, показанные, например, на схемах 2а и 2b, позволяющие осуществить дальнейшее превращение в R⁶ на более поздней стадии синтеза.

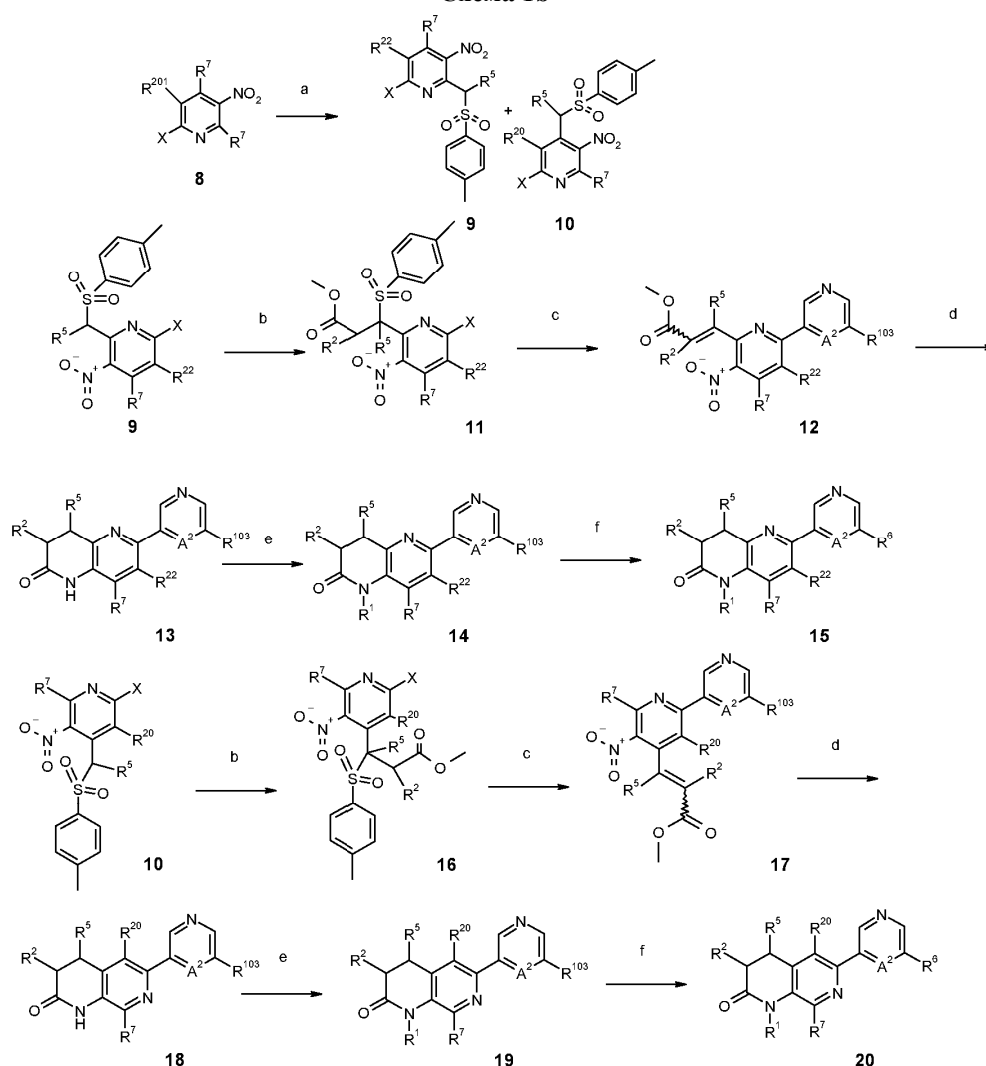
Лактамы 1 (схема 1а) хорошо известны или их можно получить способами, описанными в данном тексте, или известными специалисту в данной области техники (см. также схему 1b: другой способ синтеза соединений 5 и 7); соединения 1 можно алкилировать по атому азота с помощью основания, такого как гидрид натрия или трет-бутоксид натрия или калия, с последующим добавлением алкилирующего агента формулы R¹-X, где Y представляет собой галоген, тозилат или мезилат, в растворителе, таком как DMF или THF, предпочтительно в температурном диапазоне между 0 и примерно 80°C, с получением N-алкилированных лактамов 2 (стадия а).

Реакция лактамов 2, например, с 4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-5 диоксабороланом) в растворителях, таких как диметилсульфоксид или диоксан, в присутствии ацетата калия и катализаторов, таких как (1,1'-бис-дифенилфосфино)ферроцен)палладий-(II)дихлорид (комплекс 1:1 с дихлорметаном), при температуре вплоть до примерно 100°C, дает производные боронового эфира 3 (стадия b). Конденсация боронового эфира 3 с помощью подходящих арилгалогенидов 4 или 6 (возможные пути синтеза арилгалогенидов 4 или 6 см. на схемах 2) можно осуществить в условиях реакции Сузуки, например в присутствии катализаторов, таких как три-о-толилфосфин/палладий(II)ацетат, тетраakis-(трифенилфосфин)палладий, бис-(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид или дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II), возможно в форме комплекса с дихлорметаном (1:1), и в присутствии основания, такого как водный или неводный раствор фосфата калия, натрия или карбонат калия, в растворителе, таком как диметилсульфоксид, толуол, этанол, диоксан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, и в инертной ат-

мосфере, например в атмосфере аргона или азота, в температурном диапазоне предпочтительно между комнатной температурой и примерно 130°C, с получением аддуктов 5 или 7 (стадия с). Соединения 7 можно далее превращать в соединения общей формулы 5 способами, описанными в нижеследующих схемах, примерах, или способами, хорошо известными специалисту в данной области техники (стадия d).

Производные галоген-нитропиридина 8 (схема 1b), в которых по меньшей мере один атом водорода замещен группой R⁷ в орто-положении по отношению к нитрогруппе, вводят в реакцию с 1-хлор-1-R⁵-метансульфонил-4-метилбензолом в растворителях, таких как THF, и в присутствии основания, такого как трет-БуОК, в температурном диапазоне между -78°C и комнатной температуре, с получением региоизомерных сульфонов 9 и 10 (стадия a). В результате обработки сульфонов 9 и 10 с помощью эфиров галогенуксусной кислоты в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, и в присутствии слабого основания, такого как, например, карбонат натрия или калия, предпочтительно в температурном диапазоне между комнатной температурой и примерно 80°C, получают аддукты эфиров уксусной кислоты 11 и 16 (стадия b). Входе реакции Сузуки аддуктов 11 и 16 с подходящими производными гетероарилборонной кислоты в условиях, описанных для стадии с (схема 1a) получают аддукты 12 и 17, содержащие остатки акрилового эфира, с сопутствующим отщеплением 4-метилбензолсульфонильных групп (стадия c). В результате каталитического гидрирования, например, с помощью Pd/C и AcOH в метаноле при повышенной температуре и при давлении H₂, равном примерно 50-200 фунт/кв.дюйм, получают лактамы 13 и 18 (стадия d). При обработке лактамов 13 и 18 алкилирующим агентом, таким как алкил- или циклоалкил-галид, алкил- или циклоалкил-тозилат, или же алкил- или циклоалкил-мезилат, в растворителе, таком как THF или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, такого как гидрид натрия или калия, предпочтительно около 0°C, получают алкилированные лактамы 14 и 19 (стадия e). Алкилированные лактамы 14 и 19 можно далее превращать в соединения общей формулы 15 или 20 способами, описанными в нижеследующих схемах, примерах, или способами, хорошо известными специалисту в данной области техники (стадия f).

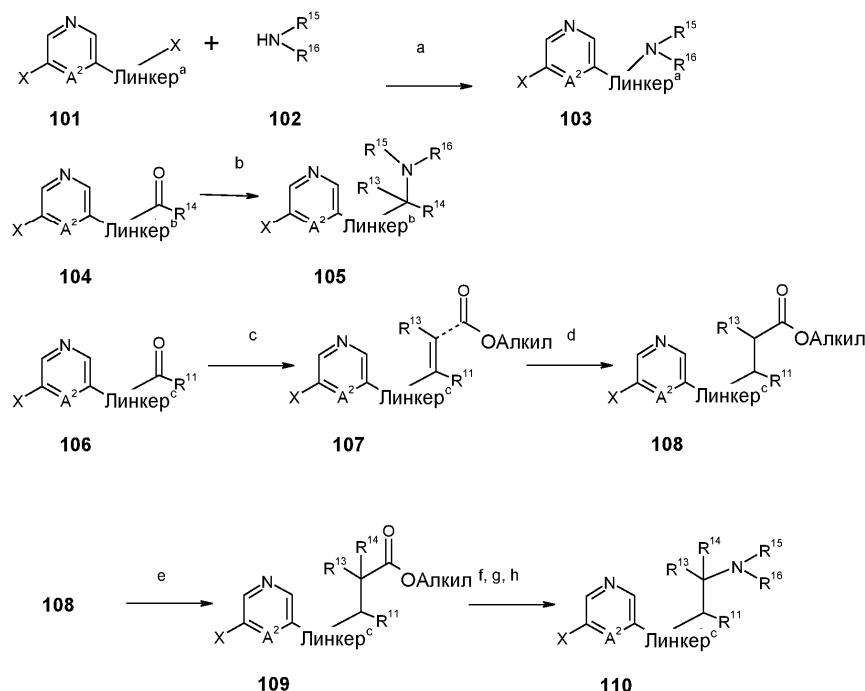
Схема 1b



дальнейшее превращение в R⁶ на более поздней стадии синтеза.

R²⁰¹ = H, галоген, алкил, циклоалкил или галогенциклоалкил.

Схема 2а



X = галоген или OSO₂CF₃.

На схемах 2а и 2b описан возможный синтез арилгалидов 103, 105, 110, 114, 117 и 121, которые соответствуют арилгалидам 4 и 6 на схеме 1.

Термины "линкер", использованные на схеме 2а, имеют следующее определение.

Линкер^a = -O_m-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-(CR¹³R¹⁴)_q-, -N_mR¹⁷-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-(CR¹³R¹⁴)_q- или -S_m(O)_r-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-(CR¹³R¹⁴)_q-.

Линкер^b = -O_m-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-, -N_mR¹⁷-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p- или -S_m(O)_r-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-.

Линкер^c = -O_m-(CR⁹R¹⁰)_n-, -N_mR¹⁷-(CR⁹R¹⁰)_n- или -S_m(O)_r-(CR⁹R¹⁰)_n-.

Соединения 101 (схема 2а), несущие алифатический линкер^a, вводят в реакцию с аминсоединением 102 либо как с таковым, либо после образования аниона, например с гидридом натрия, в растворителях, таких как N,N'-диметилформамид, в температурном диапазоне между 0 и примерно 100°C, с получением аддуктов 103 (стадия а). Соединения 101, в которых линкер^a отсутствует, вводят в реакцию с аминсоединениями 102 (R¹⁶ представляет собой H, алкил, галогеналкил, циклоалкил, галогенциклоалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, фенилалкил, замещенный фенилалкил, арил, замещенный арил, гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, гетероарил или замещенный гетероарил), либо непосредственно в присутствии основания, такого как основание Хунига, в растворителе, таком как бутанол, и при повышенной температуре, либо в ходе Pd(0)-катализируемой реакции аминирования (конденсация Бухвальда-Хартвига) в инертной атмосфере, например в атмосфере аргона или азота, в присутствии палладиевого катализатора, такого как трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (Pd₂(dba)₃) или ацетат палладия(II) (Pd(COOCH₃)₂), фосфинового лиганда, такого как трифенилфосфин, гас-2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (гас-BINAP) или (R)-(-)-1-[(S)-2-(дициклогексилфосфино)ферроценил]этил ди-трет-бутилфосфин и основания, такого как Cs₂CO₃ или KOt-Bu, в растворителе, таком как толуол, этанол или вода или их смесь, при комнатной или повышенной температуре, при этом нагревание можно осуществлять стандартным способом или за счет микроволнового облучения, с получением замещенных аддуктов 103, в которых линкер^a отсутствует (стадия а).

Соединения 101, в которых линкер^a отсутствует, вводят в реакцию с аминсоединениями 102 (R¹⁶ представляет собой -S(O)₂R¹⁸, -S(O)₂OR¹⁸, -S(O)₂NR¹⁸R¹⁹, -C(O)R¹⁸, -C(O)OR¹⁸ или -C(O)NR¹⁸R¹⁹) в растворителях, таких как 1,4-диоксан, в присутствии иодида меди(I), карбоната калия или цезия, и хелатирующего 1,2-диаминсоединения, такого как N,N'-диметилэтилендиамин или транс-1,2-диаминогексан, при повышенной температуре, предпочтительно с помощью микроволнового нагревания, с получением замещенных аддуктов 103, в которых линкер^a отсутствует (стадия а).

С помощью подходящих способов восстановительного аминирования, таких как, например, обработка альдегидов или кетонов 104 и подходящих аминсоединений с помощью NaBH(OAc)₃, в одну стадию, в растворителе, таком как метанол, предпочтительно примерно при комнатной температуре, или в две стадии, сначала путем обработки изопропоксидом титана (IV) в растворителях, таких как метанол

или толуол, предпочтительно при температуре между комнатной и температурой флегмы растворителей, с последующей реакцией с NaBH_4 , предпочтительно при температуре между 0°C и комнатной, переводят альдегиды или кетоны 104 в аминсоединения 105; или, как вариант, имины, полученные после обработки изопропоксидом титана (IV), можно выпаривать, затем повторно растворять в растворителе, таком как THF, и обрабатывать реактивом Гриньяра R^{13}MgX , предпочтительно при температуре в интервале от -40 до 0°C , с получением аминсоединений 105, включающих конкретный заместитель R^{13} (стадия b).

Альдегиды и кетоны 106 вводят в реакцию Хорнера-Эммонса с использованием таких реагентов, как диметил(метоксикарбонил)метилфосфонат, возможно содержащий дополнительный заместитель R^{13} при метиленовой группе, и основания, такого как гидрид натрия, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, предпочтительно при температуре в интервале между 0°C и температурой флегмы растворителя, с получением ненасыщенных эфиров 107 (стадия c). Восстановление двойной связи в ненасыщенных эфирах 107 можно осуществить, например, с использованием смеси хлорида никеля и борогидрида натрия в качестве восстановителей, в растворителях, таких как метанол, предпочтительно при температуре в интервале между 0°C и комнатной температурой, с получением эфиров 108 (стадия d). Альфа-моно- или дизамещенные эфиры 109 можно синтезировать из эфиров 108, путем обработки основанием, таким как LDA или HMDS, в растворителях, таких как тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, с последующим добавлением одного или последовательно двух различных алкилгалидов, при этом реакцию предпочтительно проводят при температуре между -78°C и комнатной (стадия e). Эфиры 109 можно далее превращать в аминсоединения 110, которые могут выступать в качестве соединений 4 или 6 на схеме 1, например, через образование амида с помощью аммиака в метаноле приблизительно при комнатной температуре, перегруппировку Гофманна, обработку гидроксидом натрия и бромом, в растворителе, таком как этанол, предпочтительно при температуре в интервале между 0°C и температурой флегмы растворителя, и последующее введение заместителей R^{15} и R^{16} (стадии f, g, h) способами, известными специалисту в данной области техники.

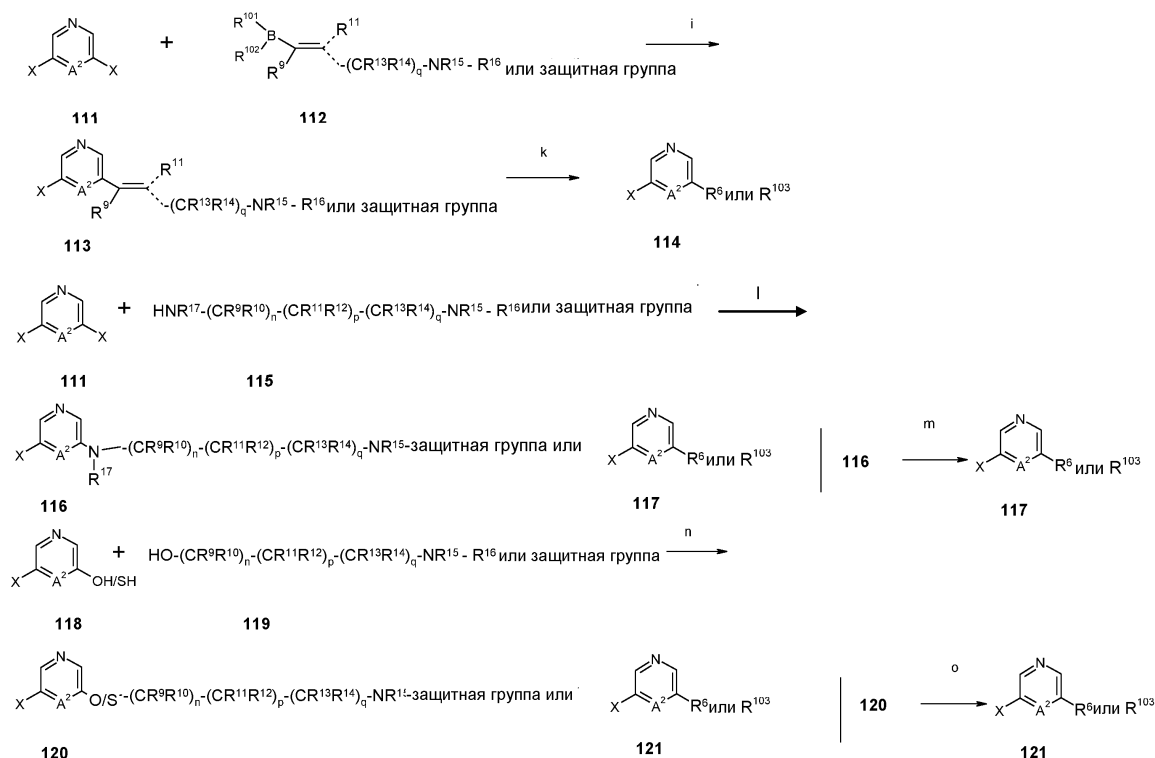
Аминсоединения 110 можно получить гидролизом эфиров 109 до соответствующих кислот, с последующей обработкой дифенилфосфорилазидом, TEA, в растворителе, таком как толуол, предпочтительно при температуре флегмы, и последующей обработкой с помощью, например, натрия триметилсиланолята, в растворителе, таком как THF, предпочтительно примерно при КТ, с последующим введением заместителей R^{15} и R^{16} (стадии f, g, h) способами, известными специалисту в данной области техники.

Дигалоген- или дитрифлат-замещенные гетероароматические соединения 111 (схема 2b) вводят в реакцию с ненасыщенными производными бороновой кислоты 112 в условиях реакции Сузуки, как описано на схеме 1, стадия c, что приводит к аддуктам 113 (стадия i). Путем удаления двойной связи в соединениях 113, например каталитическим гидрогенированием, с последующими дополнительными стандартными синтетическими модификациями, переводят соединения 113 в синтоны 114 (стадия k).

С помощью реакции соединений 111 с аминсоединениями 115, проводимой в условиях, описанных для превращения соединений 101, в которых линкер^a отсутствует, в соединения 103, получают соединения 116 или 117 (стадия l). Соединения 116 можно превращать с помощью дополнительных стандартных синтетических модификаций в синтоны 117 (стадия m).

Фенолы или тиофенолы 118 вводят в реакцию со спиртами 119 в условиях реакции Мицунобу, например с трифенилфосфином и ди-трет-бутил-, диизопропил-, диэтилазодикарбоксилатом или ди(4-хлорбензил)азодикарбоксилатом в качестве реагентов, в растворителях, таких как толуол, дихлорметан или тетрагидрофуран, предпочтительно при комнатной температуре, с получением аддуктов 120 или 121 (стадия n). Соединения 120 можно превращать с помощью дополнительных модификаций в синтоны 121, причем такие модификации включают окисление по атому серы до соответствующего сульфоксида или сульфона, например с помощью м-хлорпербензойной кислоты (стадия o).

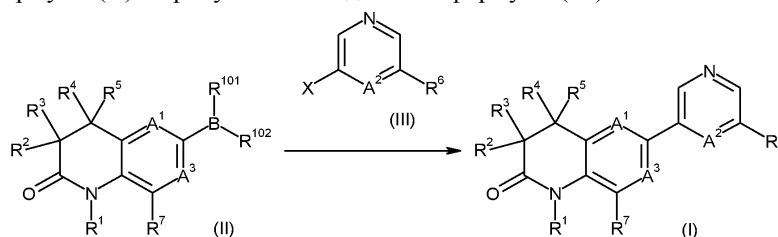
Схема 2b



X = галоген или OSO_2CF_3 .

R^{101} и R^{102} , например, вместе с атомом бора, к которому они присоединены, образуют R^{103} обозначает заместители, позволяющие осуществить дальнейшее превращение в R^6 на более поздней стадии синтеза.

Также описан способ получения соединения формулы (I), определенного выше, включающий реакцию соединения формулы (II) в присутствии соединения формулы (III)



где A^1 , A^2 , A^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 таковы, как определено в формуле изобретения в п.1, и где X представляет собой галоген или трифлат, R^{101} и R^{102} представляют собой алкил, циклоалкил, или вместе с атомом бора, к которому они присоединены, образуют бороланил.

В частности, в присутствии катализаторов, таких как три-о-толилфосфин/палладий(II)ацетат, тетра-кис-(трифенилфосфин)палладий, бис-(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид или дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II), возможно в форме комплекса с дихлорметаном (1:1), и в присутствии основания, такого как водный или неводный фосфат калия, карбонат натрия или калия, в растворителе, таком как диметилсульфоксид, толуол, этанол, диоксан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, и в инертной атмосфере, например в атмосфере аргона или азота, в температурном диапазоне, в частности, между комнатной температурой и примерно 130°C , при этом A^1 , A^2 , A^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 таковы, как определено в формуле изобретения в п.1, и где X представляет собой галоген или трифлат, R^{103} и R^{104} представляют собой алкил, циклоалкил, или вместе с атомом бора, к которому они присоединены, образуют бороланил.

Кроме того, объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I), описанное в данном тексте, в качестве ингибитора альдостеронсинтазы CYP11B2 или CYP11B1.

Аналогично, объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, обладающая ингибиторной активностью в отношении альдостеронсинтазы CYP11B2 или CYP11B1, включающая соединение формулы (I), описанное в данном тексте, и терапевтически инертный носитель.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), описанного в данном тексте, для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), описанного в данном тексте, для лечения или профилактики хронического заболевания почек.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), описанного в данном тексте, для лечения или профилактики застойной сердечной недостаточности.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), описанного в данном тексте, для лечения или профилактики гипертонии.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), описанного в данном тексте, для лечения или профилактики первичного гиперальдостеронизма.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), описанного в данном тексте, для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

Осуществлением настоящего изобретения является также применение соединения формулы (I), описанного в данном тексте, для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики хронического заболевания почек.

Осуществлением настоящего изобретения является также применение соединения формулы (I), описанного в данном тексте, для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики застойной сердечной недостаточности.

Осуществлением настоящего изобретения является также применение соединения формулы (I), описанного в данном тексте, для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики гипертонии.

Осуществлением настоящего изобретения является также применение соединения формулы (I), описанного в данном тексте, для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики первичного гиперальдостеронизма.

Объектом настоящего изобретения является также способ лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I), описанного в данном тексте.

Осуществлением настоящего изобретения является также способ лечения или профилактики хронического заболевания почек, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I), описанное в данном тексте.

Осуществлением настоящего изобретения является также способ лечения или профилактики застойной сердечной недостаточности, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I), описанное в данном тексте.

Осуществлением настоящего изобретения является также способ лечения или профилактики гипертонии, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I), описанное в данном тексте.

Осуществлением настоящего изобретения является также способ лечения или профилактики первичного гиперальдостеронизма, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I), описанное в данном тексте.

Методы анализа.

В качестве клеток хозяина для эктопической экспрессии (временной или стабильной) ферментов семейства CYP11 была использована линия клеток G-402. В частности, были получены стабильные клетки G-402, эктопически экспрессирующие энзимную активность CYP11B1 человека, CYP11B2 человека, CYP11A1 человека, CYP11B1 яванского макака или CYP11B2 яванского макака. Существенно, что использованная линия клеток G-402 экспрессирует кофакторы (аденодоксин и аденодоксин редуктазу), играющие существенную роль для активности семейства CYP11, при этом в этих клетках не было выявлено значимой ферментной активности семейства CYP11 (по сравнению с клетками H295R). Поэтому линия клеток G-402 уникально подходит в качестве клеток хозяина для эктопической экспрессии ферментов семейства CYP11.

Клетки G-402 доступны в базе ATCC (CRL-1440); изначально они были получены из почечной лейкомииобластомы.

Плазмиды экспрессии содержат ORF как для CYP11B1 человека/яванского макака, так и CYP11B2, под контролем подходящих промоторов (CMV-промотор) и подходящего маркера устойчивости (неомицин). Плазмиду экспрессии трансфицируют в клетки G-402, используя стандартные процедуры, и эти затем проводят селекцию клеток по экспрессии заданных маркеров устойчивости. Затем проводят селекцию индивидуальных клеточных клонов и оценивают их на предмет наличия желаемой энзиматической активности с использованием 11-дезоксикортикостерона (Cyp11B2) или 11-дезоксикортизола (Cyp11B1) в качестве субстрата.

Клетки G-402, экспрессирующие конструкты CYP11, были получены, как описано выше, и их культивировали в модифицированной среде Мак-Коя 5а, каталожный номер в ATCC: 30-2007, содержащей 10% FCS и 400 мкг/мл G418 (генетицин) при 37°C, в атмосфере 5% CO₂/95% воздух. Клеточные энзиматические исследования проводили в среде DMEM/F12, содержащей 2.5% FCS, обработанную активированным углем, и субстрат в подходящей концентрации (0.3-10 мкМ 11-дезоксикортикостерон, 11-дезоксикортизол или кортикостерон). Для анализа ферментной активности клетки наносили на 96-луночные планшеты и инкубировали в течение 16 ч. Затем переносили аликвоту супернатанта и проводили анализ концентрации ожидаемого продукта (альдостерон в случае CYP11B2; кортизол в случае CYP11B1). Концентрации этих стероидов можно определять с помощью тест-систем на основе технологии HTRF (производства CisBio), позволяющих определять как альдостерон, так и кортизол.

В качестве меры ингибирования соответствующего фермента исследуемыми соединениями, которые добавляют в ходе клеточного энзиматического анализа, можно использовать ингибирование высвобождения продуцируемых стероидов. Дозозависимое ингибирование соединением активности фермента рассчитывают путем нанесения на график добавленных концентраций ингибитора (ось x) против измеренного уровня стероида/продукта (ось y). Затем рассчитывают ингибирование путем построения кривой с помощью следующей 4-параметрической сигмоидальной функции (модель Morgan-Mercer-Flodin (MMF)) по точкам исходных данных, используя метод наименьших квадратов:

$$y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

где A представляет собой максимальное значение y;

B представляет собой фактор EC₅₀, который определяют с помощью XLFit;

C представляет собой минимальное значение y и

D представляет собой величину наклона.

Максимальное значение A соответствует количеству стероида, синтезированного в отсутствии ингибитора, величина C соответствует количеству стероида, которое детектируется, когда фермент полностью ингибирован.

Величины EC₅₀ для заявленных соединений исследовали с помощью тестовой системы, основанной на G402, которая описана выше. Ферментную активность Cyp11B2 тестировали в присутствии 1 мкМ дезоксикортикостерона и различных количеств ингибиторов; ферментную активность Cyp11B1 тестировали в присутствии 1 мкМ дезоксикортизола и различных количеств ингибиторов.

Пример	EC50 СУР11В2 человека мкМ	EC50 СУР11В1 человека мкМ
1	0.170	3.70
2	0.430	>3
3	0.715	>3
4	0.011	0.35
5	0.019	1.08
6	0.098	3.34
7	0.056	0.57
8	0.049	2.33
9	0.829	>10
10	0.020	0.17
11	0.076	0.41
12	0.002	0.05
13	0.319	17.89
14	0.308	1.57
15	0.019	1.20
16	0.011	0.86
17	4.649	>10
18	0.058	0.75
19	0.023	0.80
20	0.003	0.02
21	0.021	0.26
22	0.025	0.10
23	0.032	0.39
24	0.007	0.22
25	0.005	0.11
26	0.018	0.57
27	0.007	0.27
28	0.121	0.78
29	0.260	5.56

30	0.170	10.22
31	0.172	>3
32	1.293	>10
33	1.256	>10
34	0.416	29.22
35	0.325	>10
36	0.071	2.57
37	0.044	1.59
38	0.081	1.50
39	0.010	0.12
40	0.015	0.75
41	0.067	5.56
42	0.028	0.16
43	0.040	1.56
44	0.005	0.568
45	0.087	0.863
46	0.005	0.298
47	0.003	0.061
48	0.049	0.392
49	0.271	1.003
50	0.003	0.024
51	0.032	1.872
52	0.030	0.139
53	0.008	0.453
54	не опр.	3.855
55	0.682	11.133
56	0.040	0.587
57	0.026	0.393
59	0.033	0.710

60	0.685	не опр.
61	0.508	20.108
62	0.177	8.543
63	0.731	15.994
64	0.423	12.328
65	0.315	13.084
66	0.710	не опр.
67	0.160	7.675
68	0.350	33.719
69	0.411	3.492
70	0.202	15.608
71	0.081	2.497
72	0.007	0.101
73	0.017	0.575
74	0.286	не опр.
75	0.008	0.509
76	0.023	0.452
77	0.042	0.223
78	0.121	1.145
79	0.035	0.302
80	0.043	0.493
81	0.172	4.635
82	0.008	0.020
83	0.009	0.046
84	0.034	0.526
85	0.003	0.048
86	0.004	0.108
87	0.017	1.066
88	0.001	0.013

035757

89	0.014	0.276
90	0.011	1.497
91	0.043	3.068
92	0.016	0.632
93	0.023	0.613
94	0.023	1.336
95	0.017	1.781
96	0.022	1.676
97	0.006	0.111
98	0.011	0.360
99	0.035	1.117
100	0.007	0.140
101	0.002	0.179
102	0.014	1.441
103	0.015	2.927
104	0.010	0.094
105	0.086	2.581
106	0.020	2.683
107	0.002	0.044
108	0.032	1.110
109	0.078	0.712
110	0.006	0.187
111	0.004	0.081
112	0.006	0.151
113	0.075	1.575
114	0.008	0.142
115	0.001	0.014
116	0.003	0.081
117	0.008	0.121

118	0.004	0.682
119	0.006	0.075
120	0.000	0.008
121	0.019	1.371
122	0.009	0.535
123	0.062	2.917
124	0.005	0.138
125	0.003	0.154
126	0.007	0.642
127	0.012	0.400
128	0.119	2.286
129	0.030	0.613
130	0.162	10.483
131	0.003	0.440
132	0.029	4.800
133	0.010	0.837
134	0.003	0.094
135	0.006	0.163
136	0.047	2.433
137	0.006	0.872
138	0.003	0.267
139	0.018	0.455
140	0.114	6.646
141	0.856	19.889
142	0.003	0.380
143	0.009	0.051
144	0.004	0.460
145	0.175	3.779
151	0.005	0.090

035757

152	0.154	4.752
153	0.375	11.100
154	0.114	1.427
155	0.047	0.589
156	0.155	1.374
157	0.463	3.256
158	0.239	6.429
159	0.180	7.933
160	0.113	0.716
161	0.001	0.008
162	0.062	2.853
163	0.061	2.387
164	0.009	0.207
165	0.013	0.494
166	0.022	1.206
167	0.018	0.898
168	0.014	0.273
169	0.035	0.850
170	0.015	0.699
171	0.009	0.420
172	0.001	0.069
173	0.031	0.800
174	0.033	1.225
175	0.007	0.688
176	0.128	не опр.
177	0.117	8.464
178	0.010	0.535
179	0.012	0.169
180	0.033	1.891

035757

181	0.025	2.320
182	0.006	0.302
183	0.004	0.268
184	0.227	9.741
185	0.633	9.289
186	0.011	0.199
187	0.027	0.705
188	0.014	0.572
189	0.002	0.093
190	0.007	0.442
191	0.010	0.777
192	0.029	1.981
193	0.022	1.009
194	0.041	1.704
195	0.001	0.056
196	0.008	0.514
197	0.004	0.062
198	0.007	0.188
199	0.003	0.028
200	0.001	0.031
201	0.024	0.436
202	0.013	0.170
203	0.083	4.957
204	0.020	2.237
205	0.097	4.025
206	0.010	0.237
207	0.044	2.543
208	0.059	4.202
209	0.162	7.544

035757

210	0.030	1.344
211	0.005	0.119
212	0.051	4.834
213	0.041	0.834
214	0.030	0.104
216	0.042	0.879
217	0.029	1.256
218	0.029	1.196
219	0.012	0.557
220	0.002	0.040
222	0.004	1.008
223	0.036	2.855
224	0.006	0.173
225	0.006	0.691
226	0.011	1.767
227	0.004	0.157
228	0.009	0.356
229	0.010	0.656
230	0.001	0.007
231	0.019	0.802
232	0.001	0.016
233	0.013	0.219
234	0.027	2.258
235	0.109	4.662
236	0.003	0.077
237	0.008	0.143
238	0.005	0.513
239	0.021	0.401
240	0.250	15.012
241	0.007	0.251
242	0.100	3.686
243	0.001	0.026
244	0.002	0.075
245	0.001	0.072
246	0.013	4.723
247	0.005	0.069
248	0.000	0.007
249	0.014	0.261
250	0.035	1.247
251	0.001	0.006
252	0.026	0.468
253	0.193	4.475
254	0.001	0.049

255	0.013	1.325
256	0.008	0.158
257	0.022	0.679
258	0.013	0.291
259	0.001	0.154
260	0.000	0.001
261	0.062	1.222
262	0.084	1.817
263	3.101	не опр.
264	0.024	2.921
265	0.009	0.623
266	0.054	0.623
267	0.001	0.236

Для соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей или их эфиров, описанных в данном тексте, значение EC_{50} (CYP11B2) находится в интервале от 0.000001 до 1000 мкМ, в частности величина EC_{50} (CYP11B2) находится в интервале от 0.00005 до 500 мкМ, в частном случае величина EC_{50} (CYP11B2) находится в интервале от 0.0005 до 5 мкМ. Эти результаты были получены с помощью описанного выше энзиматического анализа.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно применять в качестве лекарственных средств (например, в форме фармацевтических препаратов). Такие фармацевтические препараты можно вводить внутрь, например орально (например, в форме таблеток, покрытых оболочкой, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий), интраназально (например, в форме назальных спреев) или ректально (например, в форме суппозитория). Кроме того, введение можно осуществлять парентерально, например внутримышечно или внутривенно (например, в форме растворов для инъекций).

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно процессировать совместно с фармацевтически инертными неорганическими или органическими адьювантами для изготовления таблеток, покрытых оболочкой, драже и твердых желатиновых капсул. В качестве таких адьювантов для таблеток, драже и твердых желатиновых капсул можно использовать, например, лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновую кислоту или ее соли и т.п.

Подходящими адьювантами для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые вещества и жидкие полиолы и т.п.

Подходящими адьювантами для изготовления растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертированный сахар, глюкоза и т.п.

Подходящими адьювантами в случае растворов для инъекций являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.п.

Подходящими адьювантами для суппозитория являются, например, природные или отвержденные масла, воски, жиры, полутвердые или жидкие полиолы и т.п.

Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солюбилизаторы, вещества, повышающие вязкость, стабилизаторы, увлажняющие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для варьирования осмотического давления, буферные агенты, маскирующие агенты или антиоксиданты. Они могут содержать также и другие терапевтически ценные вещества.

Дозировку можно варьировать в широких пределах и ее, разумеется, следует подбирать в соответствии с индивидуальными требованиями в каждом конкретном случае. В целом, в случае орального введения, подходящей является суточная дозировка, составляющая примерно от 0.1 до 20 мг на 1 кг массы тела, предпочтительно примерно от 0.5 до 4 мг на 1 кг массы тела (например, около 300 мг на человека), разделенная на предпочтительно 1-3 отдельных доз, которые могут включать, например, одинаковое количество. При этом следует понимать, что обозначенный здесь верхний предел можно превышать, если к этому имеются показания.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры можно применять для лечения или профилактики заболеваний, опосредованных альдостероном.

Для соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей и эфиров, описанных в данном тексте, показано также переменное ингибирование CYP11B1. Эти соединения можно применять для ингибирования CYP11B1 в сочетании с переменным ингибированием CYP11B2. Такие соединения можно применять для лечения или профилактики состояния, при которых повышены продукция/уровень кортизола или повышены уровни как кортизола, так и альдостерона (например, синдром Кушинга, пациенты с ожогами, депрессия, расстройства, связанные с посттравматическим стрессом, хронический стресс, кортикотропные аденомы, болезнь Кушинга).

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры можно применять для лечения или профилактики сердечно-сосудистых состояний (включая гипертонию и сердечную недоста-

точность), почечные состояния, состояния печени, сосудистые состояния, воспалительные состояния, боль, ретинопатию, нейропатию (например, периферическую нейропатию), инсулинопатию, эдему, эндотелиальную дисфункцию, дисфункцию барорецептора; фиброзные заболевания, депрессию и т.п.

Сердечно-сосудистые состояния включают застойную сердечную недостаточность, коронарную болезнь сердца, аритмию, артериальную фибрилляцию, сердечные повреждения, сниженную фракцию выброса, диастолическую и систолическую сердечную дисфункцию, фибриноидный некроз коронарных артерий, сердечную недостаточность, гипертрофическую кардиомиопатию, нарушенную податливость сосудистой стенки, нарушенное диастолическое наполнение, ишемию, гипертрофию левого желудочка, фиброз миокарда и сосудов, инфаркт миокарда, некротические повреждения миокарда, аритмию сердца некротических повреждений миокарда, предотвращение внезапной необратимой остановки сердца, рестеноз, инсульт, повреждения сосудов.

Почечные состояния включают острую и хроническую почечную недостаточность, почечные заболевания конечных стадий, сниженный клиренс креатинина, сниженную скорость клубочковой фильтрации, диабетическую нефропатию, экспансию ретикулярного мезангиального матрикса, со значительным увеличением содержания паренхиматозных клеток или без такого увеличения, фокальный тромбоз гломерулярных капилляров, общий фибриноидный некроз, гломерулосклероз, ишемические повреждения, злокачественный нефросклероз (например, ишемическая ретракция), микроальбуминурия, нефропатия, протеинурия, сниженный почечный кровоток, почечная артериопатия, опухание и пролиферация интракапиллярных (эндотелиальных и мезангиальных) и/или экстракапиллярных клеток (серповидных отростков).

Печеночные состояния включают, без ограничения, цирроз печени, печеночный асцит, застой печени, неалкогольный стеатогепатит и т.п.

Сосудистые состояния включают, без ограничения, тромботическое сосудистое заболевание (например, пристеночный фибриноидный некроз, экстравазация и фрагментация красных кровяных клеток, а также люминальный и/или пристеночный тромбоз), пролиферативную артериопатию (например, раздутые миоинтимальные клетки, окруженные муциновым внеклеточным матриксом и узелковое утолщение), атеросклероз, сниженная податливость сосудов (например, жесткость, сниженная желудочковая податливость и сниженная сосудистая податливость), эндотелиальная дисфункция и т.п.

Воспалительные состояния включают, без ограничения, артрит (например, остеоартрит), воспалительные заболевания дыхательных путей (например, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD)) и т.п.

Боли включают, без ограничения, острую боль, хроническую боль (например, артралгию) и т.п.

Эдема включает, без ограничения, эдему периферических тканей, застой печени, застой селезенки, печеночные асциты, респираторный застой или застой легких и т.п.

Инсулинопатии включают, без ограничения, инсулиновую резистенцию, сахарный диабет I типа, сахарный диабет II типа, чувствительность к глюкозе, предиабетическое состояние, синдром X и т.п.

Фиброзные заболевания включают, без ограничения, фиброзы миокарда и внутripочечные фиброзы, почечный интерстициальный фиброз и фиброз печени.

Кроме того, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры, описанные в данном тексте, можно также применять для лечения или профилактики сердечно-сосудистых состояний, выбранных из группы, включающей гипертензию, сердечную недостаточность (в частности, сердечную недостаточность после инфаркта миокарда), левожелудочковую гипертрофию и инсульт.

Такое сердечно-сосудистое состояние представляет собой гипертензию.

Такое сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность.

Такое сердечно-сосудистое состояние представляет собой левожелудочковую гипертрофию.

Такое сердечно-сосудистое состояние представляет собой инсульт.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры можно применять для лечения или профилактики почечного состояния.

Такое почечное состояние представляет собой нефропатию.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры можно применять для лечения или профилактики сахарного диабета II типа.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры можно применять для лечения или профилактики сахарного диабета I типа.

Настоящее изобретение далее наглядно представлено в примерах, которые не носят ограничивающий характер.

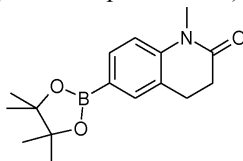
В случае, если соединения в примерах синтеза получают в виде смеси энантиомеров, чистые энантиомеры можно разделять способами, описанными в данном тексте, или способами, известными специалисту в данной области техники, такими как, например, хиральная хроматография или кристаллизация.

Примеры

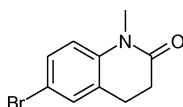
Все примеры и промежуточные продукты были получены в атмосфере аргона, если не указано иное.

Промежуточный продукт А-1.

1-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он

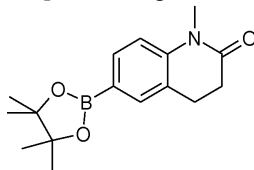


[А] 6-Бром-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



К раствору 6-бром-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (5 г, 22.1 ммоль) в DMF (100 мл), охлажденному до 0°C, добавляли порциями трет-бутоксид калия (4.96 г, 44.2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Затем добавляли метилиодид (4.08 г, 28.8 ммоль), реакционную смесь доводили до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение ночи. Вносили дополнительное количество MeI (1.25 г, 8.86 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 40°C вплоть до окончания реакции. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, вливали в 100 мл 1 М HCl и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-30% EtOAc-гептан с получением указанного в заголовке соединения (4.23 г, 80%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 240.0, 242.1 (M+H⁺).

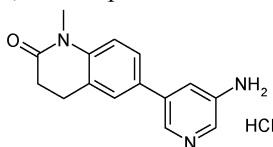
[В] 1-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



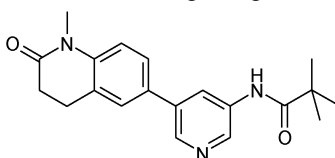
В колбу загружали 6-бром-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (3 г, 12.5 ммоль), 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (3.81 г, 15.0 ммоль), ацетат калия (3.68 г, 37.5 ммоль) и диоксан (48 мл). Через эту смесь продували аргон, затем вносили комплекс дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (1:1) [аддукт PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂] (457 мг, 0.625 ммоль) и полученную смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через Dicalite и промывали с помощью EtOAc (2×150 мл). Полученный фильтрат промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-40% EtOAc-гептан с получением указанного в заголовке соединения (2.63 г, 73%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 288.0 (M+H⁺).

Промежуточный продукт А-2.

6-(5-Аминопиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид



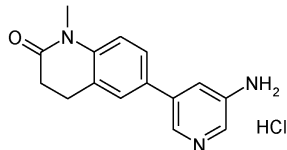
[А] 2,2-Диметил-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]пропионамид



Во флакон для микроволнового облучения вносили N-(5-бромпиридин-3-ил)пиваламид (0.2 г, 0.778 ммоль), 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1) (0.246 г, 0.856 ммоль) и DMF (4 мл). Через реакционную смесь продували аргон; после этого добавляли бис-(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид (0.055 г, 0.078 ммоль), а затем 1н. водный раствор Na₂CO₃ (2.33 мл, 2.33 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновом шкафу при 120°C в течение 5 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через Dicalite и промывали с помощью EtOAc (2×20 мл). Полученный фильтрат промывали соевым раствором, высу-

шивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-5% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.195 г, 74%) в виде белого твердого вещества. MS: 338.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

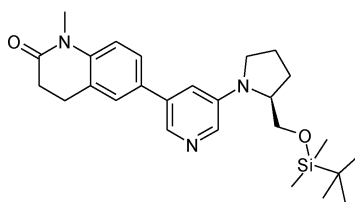
[B] 6-(5-Аминопиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид



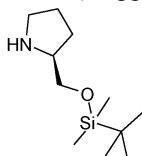
Суспензию 2,2-диметил-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]пропионамида (0.195 г, 0.578 ммоль) в 1н. водном растворе HCl (5.78 мл) нагревали до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха и полученное твердое вещество растирали в MeOH , отфильтровывали и далее высушивали в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0.115 г, 69%) в виде грязно-белого твердого вещества в виде HCl -соли. MS: 254.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточный продукт А-3.

6-{5-[(S)-2-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-ил]пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он

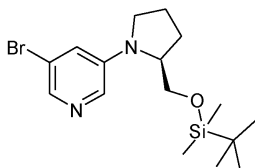


[A] (S)-2-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин



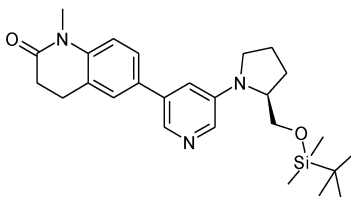
К раствору (S)-пирролидин-2-ил-метанола (0.69 г, 6.82 ммоль) в DCM (3 мл), охлажденному до 0°C , добавляли TEA (1.38 г, 13.6 ммоль), а затем TBDMS-Cl (1.03 г, 6.82 ммоль) в DCM (3 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и вливали в NH_4Cl (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1.11 г, 76%) в виде желтого масла. MS: 216.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[B] 3-Бром-5-[(S)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-ил]пиридин



К раствору (S)-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пирролидина (0.455 г, 2.11 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (0.039 г, 0.042 ммоль) и *rac*-2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (*rac*- biNAP) (0.066 г, 0.106 ммоль). Через этот раствор продували аргон и нагревали до 85°C в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли трет-бутоксид натрия (0.406 г, 4.22 ммоль) и 3,5-дибромпиридин (0.5 г, 2.11 ммоль) и реакционную смесь затем нагревали до 85°C в течение ночи. Смесь вливали в насыщенный раствор NH_4Cl (20 мл) и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-5% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.412 г, 53%) в виде желтого масла. MS: 371.0, 372.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

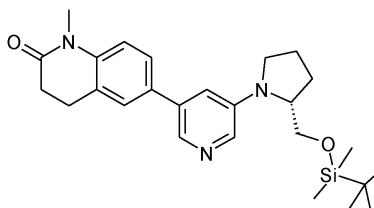
[C] 6-{5-[(S)-2-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-ил]пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



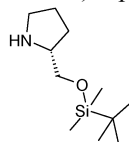
Во флакон для микроволнового облучения загружали 3-бром-5-[(S)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-ил]пиридин (0.091 г, 0.245 ммоль), 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1, 0.077 г, 0.270 ммоль) и DMF (1.5 мл). Через реакционную смесь продували аргон; после этого добавляли бис-(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид (0.017 г, 0.025 ммоль), а затем 1н. Na₂CO₃ водный раствор (0.980 мл, 0.980 ммоль), и реакционную смесь нагревали в микроволновом шкафу при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, вливали в водный раствор NaHCO₃ (10 мл), и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали с помощью 0-5% MeOH-DCM градиент с получением указанного в заголовке соединения (0.1 г, 90%) в виде белого твердого вещества. MS: 452.1 (M+H⁺).

Промежуточный продукт А-4.

6-{5-[(R)-2-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-ил]пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он

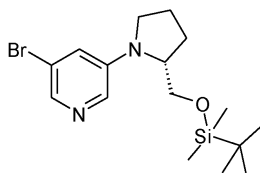


[A] (R)-2-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин



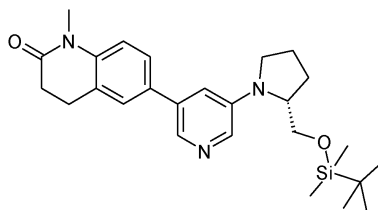
По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-3 [A], (R)-пирролидин-2-ил-метанол вводили в реакцию с TBDMS-Cl в присутствии TEA с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS: 216.3 (M+H⁺).

[B] 3-Бром-5-[(R)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-ил]пиридин



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-3 [B], реакция (R)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидина с 3,5-дибромпиридином в присутствии Pd₂(dba)₃, гас-biNAP и трет-бутоксид натрия дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. MS: 371.0, 372.9 (M+H⁺).

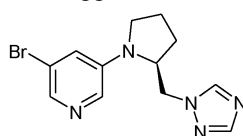
[C] 6-{5-[(R)-2-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-ил]пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



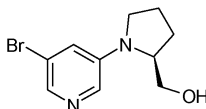
По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-3 [C], 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1) конденсировали с 3-бром-5-[(R)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-ил]пиридином с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS: 452.1 (M+H⁺).

Промежуточный продукт А-5.

3-Бром-5-((S)-2-[1,2,4]триазол-1-илметил)пирролидин-1-ил]пиридин

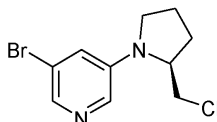


[A] [(S)-1-(5-Бромпиридин-3-ил)пирролидин-2-ил]метанол



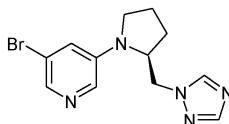
К раствору 3-бром-5-[(S)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-ил]пиридина (промежуточный продукт А-3 [В], 0.1 г, 0.269 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0.202 мл, 0.808 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выпаривали досуха, остаток разбавляли с помощью DCM, вливали в водный раствор NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0.060 г, 87%) в виде желтого масла. MS: 257.0, 259.0 (M+H⁺).

[B] 3-Бром-5-((S)-2-хлорметилпирролидин-1-ил)пиридин



К раствору (S)-1-(5-бромпиридин-3-ил)пирролидин-2-ил)метанола (0.060 г, 0.233 ммоль) в DCM (1 мл), охлажденному до 0°C, добавляли по каплям тионилхлорид (0.112 г, 0.932 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, затем доводили до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью DCM, вливали в водный раствор NaHCO₃ (10 мл) и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (0.055 г, 86%) в виде оранжевого масла. MS: 275.0, 277.0 (M+H⁺).

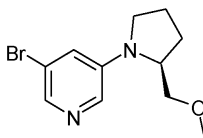
[C] 3-Бром-5-((S)-2-[1,2,4]триазол-1-илметилпирролидин-1-ил)пиридин



К раствору NaN (0.011 г, 0.272 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 1H-1,2,4-триазол (0.016 г, 0.236 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли 3-бром-5-((S)-2-хлорметилпирролидин-1-ил)пиридин (0.05 г, 0.181 ммоль) в DMF (0.5 мл) и смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью DCM, вливали в водный раствор NaHCO₃ (5 мл) и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (0.04 г, 72%) в виде желтого масла. MS: 308.0, 310.0 (M+H⁺).

Промежуточный продукт А-6.

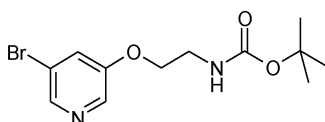
3-Бром-5-((S)-2-метоксиметилпирролидин-1-ил)пиридин



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-3 [В], реакция (S)-2-метоксиметилпирролидина с 3,5-дибромпиридином в присутствии Pd₂(dba)₃, гас-би-NAP и трет-бутоксид натрия давала указанное в заголовке соединения в виде желтого масла. MS: 271.1, 273.1 (M+H⁺).

Промежуточный продукт А-7.

трет-Бутиловый эфир [2-(5-бромпиридин-3-илокси)этил]карбаминовой кислоты

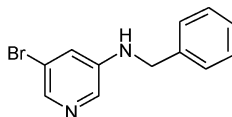


К раствору 5-бромпиридин-3-ола (0.5 г, 2.87 ммоль) в THF (30 мл), охлажденному до 0°C, добавляли трифенилфосфин (0.829 г, 3.16 ммоль) и трет-бутил 2-гидроксиэтилкарбат (0.51 г, 3.16 ммоль) в THF (5 мл), а затем добавляли порциями ди(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (1.16 г, 3.16 ммоль), и реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, вливали в водный раствор NaHCO₃ (50 мл) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток разводили в диэтиловом эфире (50 мл) и оставляли в холо-

дильнике на 2 ч. После этого твердый осадок отфильтровывали и полученный фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-30% EtOAc-гептан с получением указанного в заголовке соединения (0.57 г, 63%) в виде белого твердого вещества. MS: 317.0 и 319.0 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт A-8.

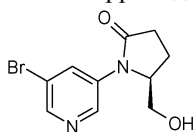
Бензил-(5-бромпиридин-3-ил)амин



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта A-3 [B], реакция бензиламина с 3,5-дибромпиридином в присутствии $Pd_2(dba)_3$, гас-би-NAP и трет-бутоксид натрия давала указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS: 262.9, 264.9 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт A-9.

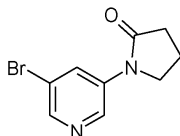
(S)-1-(5-Бромпиридин-3-ил)-5-гидроксиметилпирролидин-2-он



В запаянной трубке 3,5-дибромпиридин (0.5 г, 2.11 ммоль) объединяли с (S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-оном (0.243 г, 2.11 ммоль), иодидом меди(I) (0.040 г, 0.021 ммоль), карбонатом калия (0.583 г, 4.22 ммоль) и N,N'-диметилэтилендиамин (0.037 г, 0.042 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через Dicalite и промывали с помощью DCM. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-10% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.140 г, 25%) в виде светло-желтого масла. MS: 271.1, 273.1 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт A-10.

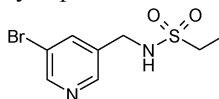
1-(5-Бромпиридин-3-ил)пирролидин-2-он



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта A-9, пирролидин-2-он конденсировали с 3,5-дибромпиридином с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS: 241.0, 243.0 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт A-11.

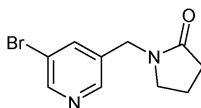
(5-Бромпиридин-3-илметил)амидэтан сульфоновой кислоты



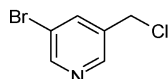
В колбу загружали 5-бромникотинальдегид (2.55 г, 13.7 ммоль), этансульфонамид (2.99 г, 27.4 ммоль) и толуол (250 мл), затем добавляли по каплям изопропоксид титана (5.84 г, 20.6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 115°C в течение ночи и затем концентрировали в вакууме. Остаток разводили в DCM (200 мл) и MeOH (200 мл) и добавляли порциями $NaBH_4$ (1.04 г, 27.4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем вливали в воду (100 мл), полученный суспензию фильтровали через слой Dicalite и промывали с помощью DCM (3×100 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM (2×200 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и преадсорбировали на силикагеле. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-5% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (3.01 г, 79%) в виде оранжевого твердого вещества. MS: 279.0, 281.0 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт A-12.

1-(5-Бромпиридин-3-илметил)пирролидин-2-он



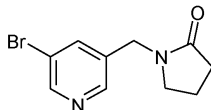
[A] 3-Бром-5-хлорметилпиридин



К раствору (5-бромпиридин-3-ил)метанола (3 г, 16.0 ммоль) в DCM (15 мл), охлажденному до 0°C,

добавляли по каплям тионилхлорид (7.59 г, 63.8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Эту смесь вливали в лед с водой (20 мл), подщелачивали с помощью NaOH конц. (8 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-40% EtOAc-гептан с получением указанного в заголовке соединения (3.08 г, 93%) в виде белого твердого вещества. MS: 206.0, 207.9 (M+H⁺).

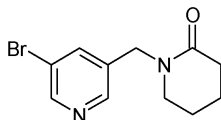
[B] 1-(5-Бромпиридин-3-илметил)пирролидин-2-он



К суспензии гидрида натрия (60% в минеральном масле, 0.044 г, 1.09 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли пирролидин-2-он (0.081 г, 0.945 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляли 3-бром-5-хлорметилпиридин (0.15 г, 0.727 ммоль), и полученную суспензию нагревали при 60°C в течение ночи. Смесь гасили водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-5% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.217 г, 87%) в виде белого твердого вещества. MS: 251.1, 257.1 (M+H⁺).

Промежуточный продукт A-13.

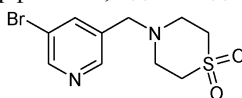
1-(5-Бромпиридин-3-илметил)пиперидин-2-он



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточных продуктов A-12 [B], реакция пиперидин-2-она с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточный продукт A-12 [A]) в присутствии NaH давала указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла. MS: 269.2, 271.2 (M+H⁺).

Промежуточный продукт A-14.

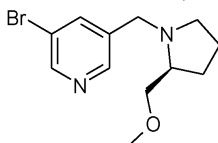
4-(5-Бромпиридин-3-илметил)тиоморфолин 1,1-диоксид



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточных продуктов A-12 [B], реакция тиоморфолин 1,1-диоксида с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточный продукт A-12 [A]) в присутствии NaH давала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. MS: 304.9, 307.0 (M+H⁺).

Промежуточный продукт A-15.

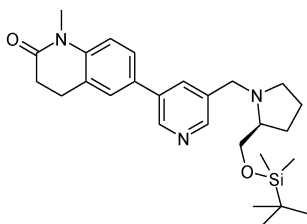
3-Бром-5-((S)-2-метоксиметилпирролидин-1-илметил)пиридин



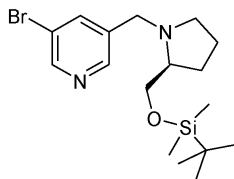
По аналогии со способом, описанным для получения промежуточных продуктов A-12 [B], реакция (S)-2-(метоксиметил)пирролидина с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточный продукт A-12 [A]) в присутствии NaH давала указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. MS: 285.0, 286.9 (M+H⁺).

Промежуточный продукт A-16.

6-{5-[(S)-2-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-илметил]пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он

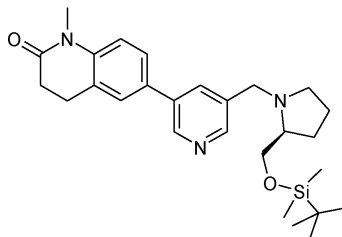


[A] 3-Бром-5-[(S)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-илметил]пиридин



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточных продуктов А-12 [В], реакция (S)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидина (промежуточный продукт А-3 [А]) с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточный продукт А-12 [А]) в присутствии NaN давала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. MS: 385.2, 387.2 (M+H⁺).

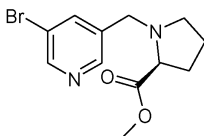
[В] 6-{5-[(S)-2-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-илметил]пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-3 [С], 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1) конденсировали с 3-бром-5-[(S)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-илметил]пиридином с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого воскообразного твердого вещества. MS: 352.3 (M+H⁺).

Промежуточный продукт А-17.

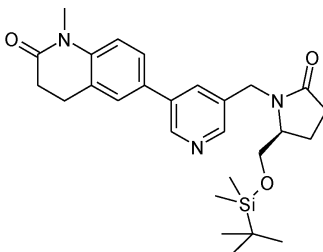
Метиловый эфир (S)-1-(5-бромпиридин-3-илметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты



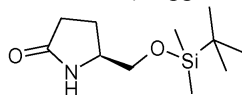
По аналогии со способом, описанным для получения промежуточных продуктов А-12 [В], реакция метилового эфира (S)-пирролидин-2-карбоновой кислоты с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточный продукт А-12 [А]) в присутствии NaN давала указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого масла. MS: 299.2, 301.1 (M+H⁺).

Промежуточный продукт А-18.

6-{5-[(S)-2-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)-5-оксопирролидин-1-илметил]пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он

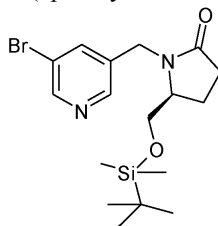


[А] (S)-5-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-2-он



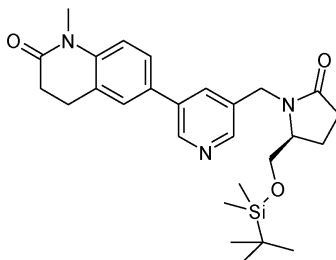
По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-3 [А], реакция (S)-5-гидроксиметилпирролидин-2-она с TBDMS-Cl в присутствии TEA давала указанное в заголовке соединение в виде бесцветной жидкости. MS: 230.3 (M+H⁺).

[B] (S)-1-(5-Бромпиридин-3-илметил)-5-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-2-он



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточных продуктов А-12 [B], реакция (S)-5-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-2-она с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточный продукт А-12 [A]) в присутствии NaH давала указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла. MS: 399.2, 401.2 ($M+H^+$).

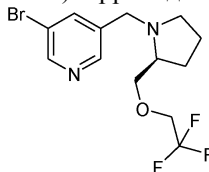
[C] 6-{5-[(S)-2-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)-5-оксопирролидин-1-илметил]пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



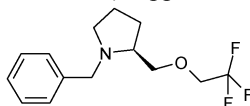
По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-3 [C], 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1) конденсировали с (S)-1-(5-бромпиридин-3-илметил)-5-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-2-оном с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой пены. MS: 480.3 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-19.

3-Бром-5-[(S)-2-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пирролидин-1-илметил]пиридин

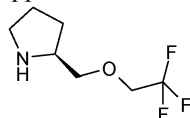


[A] (S)-1-Бензил-2-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пирролидин



К суспензии гидрида натрия (60% в минеральном масле, 0.314 г, 7.84 ммоль) в THF (20 мл) добавляли (S)-1-(бензилпирролидин-2-ил)метанол (1.0 г, 5.23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляли 2,2,2-трифторэтилметансульфонат (1.4 г, 7.84 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-5% MeOH (1% NH_4OH)-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.706 г, 37%) в виде светло-желтой жидкости. MS: 274.3 ($M+H^+$).

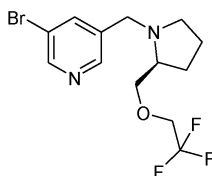
[B] (S)-2-(2,2,2-Трифторэтоксиметил)пирролидин



К раствору (S)-1-бензил-2-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пирролидина (0.5 г, 1.83 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли основание Хунига (1.18 г, 9.15 ммоль).

Колбу продували три раза аргоном и к этой смеси добавляли 10% Pd/C (0.487 г, 0.457 ммоль). Колбу продували три раза водородом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали через слой целита, промывали с помощью MeOH (20 мл) и полученный раствор концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0.250 г, 75%) в виде бесцветного полутвердого вещества. MS: 184.1 ($M+H^+$).

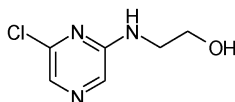
[C] 3-Бром-5-[(S)-2-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пирролидин-1-илметил]пиридин



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточных продуктов А-12 [В], (S)-2-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пирролидин вводили в реакцию с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточный продукт А-12 [А]) в присутствии NaH с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS: 353.1, 355.1 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-20.

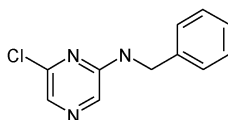
2-(6-Хлорпиазин-2-иламино)этанол



В запаянной трубке 2,6-дихлорпиазин (1 г, 6.71 ммоль) смешивали с 2-аминоэтанолом (0.492 г, 8.05 ммоль), основанием Хунига (1.13 г, 8.73 ммоль) в BuOH (7 мл), и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и остаток делили между NaHCO_3 (20 мл) и EtOAc (100 мл). Органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (0.583 г, 50%) в виде светло-желтой пены. MS: 174.1 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-21.

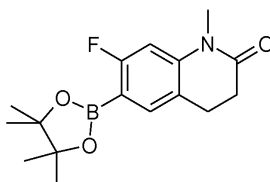
Бензил-(6-хлорпиазин-2-ил)амин



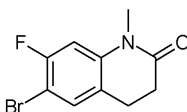
По аналогии со способом, описанным для получения промежуточных продуктов А-20, реакция бензиламина с 2,6-дихлорпиазином в присутствии основания Хунига давала указанное в заголовке соединение в виде светло-желтой пены. MS: 220.1 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-22.

7-Фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он

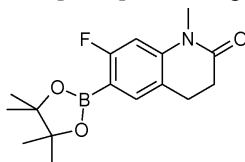


[А] 6-Бром-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточных продуктов А-1 [А], реакция 6-бром-7-фтор-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она с метилиодидом в присутствии трет-бутоксид калия давала указанное в заголовке соединение в виде белой пены. MS: 258.0, 259.9 ($M+H^+$).

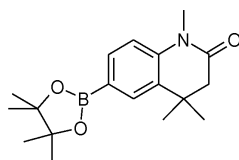
[В] 7-Фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточных продуктов А-1 [В], реакция 6-бром-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксабороланом) в присутствии ацетата калия и $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ давала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. MS: 306.1 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-23.

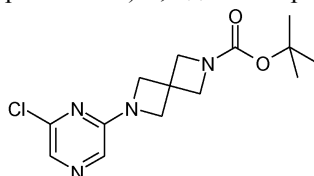
1,4,4-Триметил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточных продуктов А-1 [В], реакция 6-бром-1,4,4-триметил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она с 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксабороланом) в присутствии ацетата калия и $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давала указанное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 316.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточный продукт А-24.

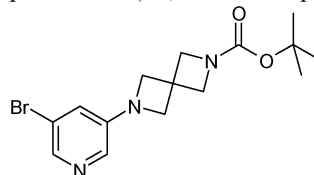
трет-Бутиловый эфир 6-(6-хлорпипразин-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-20, реакция трет-бутилового эфира 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты с 2,6-дихлорпипразином в присутствии основания Хунига давала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

Промежуточный продукт А-25.

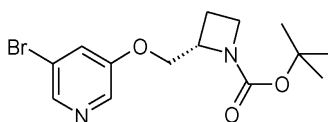
трет-Бутиловый эфир 6-(5-бромпиридин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-3 [В], реакция трет-бутилового эфира 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты с 3,5-дибромпиридином в присутствии $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, rac-biNAP и трет-бутоксид натрия давала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

Промежуточный продукт А-26.

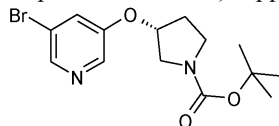
трет-Бутиловый эфир (S)-2-(5-бромпиридин-3-илоксиметил)азетидин-1-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-7, реакция 5-бромпиридин-3-ола с трет-бутиловым эфиром (S)-2-гидроксиметилазетидин-1-карбоновой кислоты в присутствии ди(4-хлорбензил)азодикарбоксилата и трифенилфосфина давала указанное в заголовке соединение в виде аморфного бесцветного твердого вещества. MS: 343.1 и 345.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточный продукт А-27.

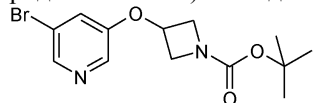
трет-Бутиловый эфир (R)-3-(5-бромпиридин-3-илокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-7, реакция 5-бромпиридин-3-ола с трет-бутиловым эфиром (S)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты в присутствии ди(4-хлорбензил)азодикарбоксилата и трифенилфосфина давала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. MS: 343.1 и 345.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточный продукт А-28.

трет-Бутиловый эфир 3-(5-бромпиридин-3-илокси)-азетидин-1-карбоновой кислоты

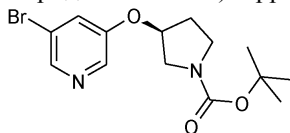


К раствору 5-бромпиридин-3-ола (0.285 г, 1.64 ммоль) в DMF (2.5 мл) добавляли K_2CO_3 (0.453 г, 3.28 ммоль), а затем трет-бутиловый эфир 3-бром-азетидин-1-карбоновой кислоты (0.425 г, 1.8 ммоль) в DMF (0.5 мл), и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную

смесь разбавляли с помощью EtOAc, вливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (10 мл) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-50% EtOAc-гептан с получением указанного в заголовке соединения (0.539 г, 100%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества. MS: 329.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточный продукт А-29.

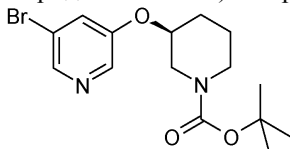
трет-Бутиловый эфир (S)-3-(5-бромпиридин-3-илокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-7, реакция 5-бромпиридин-3-ола с трет-бутиловым эфиром (R)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты в присутствии ди(4-хлорбензил)азодикарбоксилата и трифенилфосфина давала указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла. MS: 343.1 и 345.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточный продукт А-30.

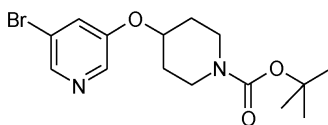
трет-Бутиловый эфир (S)-3-(5-бромпиридин-3-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-7, реакция 5-бромпиридин-3-ола с трет-бутиловым эфиром (R)-3-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты в присутствии ди(4-хлорбензил)азодикарбоксилата и трифенилфосфина давала указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого масла. MS: 357.1 и 359.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточный продукт А-31.

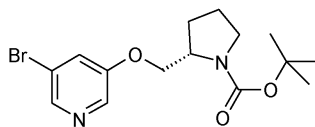
трет-Бутиловый эфир 4-(5-бромпиридин-3-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-7, реакция 5-бромпиридин-3-ола с трет-бутиловым эфиром 4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты в присутствии ди(4-хлорбензил)азодикарбоксилата и трифенилфосфина давала указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. MS: 357.0 и 359.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточный продукт А-32.

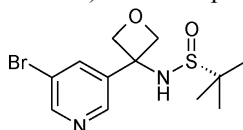
трет-Бутиловый эфир (S)-2-((5-бромпиридин-3-илокси)метил)пирролидин-1-карбоновой кислоты



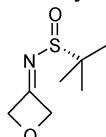
По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-7, реакция 5-бромпиридин-3-ола с трет-бутиловым эфиром (S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоновой кислоты в присутствии ди(4-хлорбензил)азодикарбоксилата и трифенилфосфина давала указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла. MS: 357.0 и 359.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточный продукт А-33.

(R)-N-(3-(5-Бромпиридин-3-ил)оксетан-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



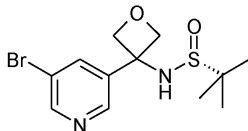
[A] (R)-2-Метил-N-(оксетан-3-илиден)пропан-2-сульфинамид



К раствору $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2.02 г, 7.53 ммоль) в THF (20 мл) добавляли (R)-2-метилпропан-2-

сульфинамид (0.854 г, 7.05 ммоль), а затем оксетан-3-он (0.493 г, 6.84 ммоль) в THF (5 мл), и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и медленно, при перемешивании добавляли насыщенный солевой раствор (20 мл). Через 15 мин смесь фильтровали через слой Dicalite и промывали с помощью EtOAc. Органическую фазу отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-40% EtOAc-гептан с получением указанного в заголовке соединения (0.242 г, 20%) в виде светло-желтого масла. MS: 176.2 (M+H⁺).

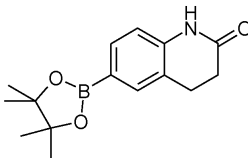
[B] (R)-N-(3-(5-Бромпиридин-3-ил)оксетан-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



К раствору 3-бром-5-иодпиридина (0.14 г, 0.493 ммоль) в THF (2 мл), охлажденному до -78°C, добавляли по каплям nBuLi (462 мкл, 0.74 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, затем добавляли по каплям (R)-2-метил-N-(оксетан-3-илиден)пропан-2-сульфинамид (0.1 г, 0.567 ммоль) в THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, затем доводили до КТ. Смесь гасили водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-100% EtOAc-гептан с получением указанного в заголовке соединения (0.096 г, 58%) в виде светло-желтого масла. MS: 333.0 и 335.1 (M+H⁺).

Промежуточный продукт А-34.

6-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

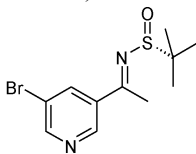


По аналогии со способом, описанным для получения промежуточных продуктов А-1 [B], реакция 6-бром-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксабороланом) в присутствии ацетата калия и PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂ давала указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества. MS: 274.4 (M+H⁺).

Промежуточный продукт А-35.

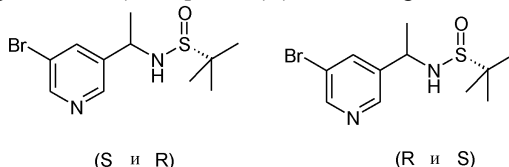
[(S и R)-1-(5-Бромпиридин-3-ил)этил]амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты

[A] (R,E)-N-(1-(5-Бромпиридин-3-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



К раствору 1-(5-бромпиридин-3-ил)этанона (1.01 г, 5.04 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0.555 г, 4.58 ммоль), а затем по каплям Ti(OEt)₄ (1.23 г, 4.58 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 40°C в течение ночи. После охлаждения растворитель удаляли в вакууме и остаток разводили в EtOAc (80 мл). Этот раствор интенсивно перемешивали, при этом медленно добавляли насыщенный солевой раствор (20 мл). Через 15 мин смесь фильтровали через слой Dicalite и промывали с помощью EtOAc. Органическую фазу отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-50% EtOAc-гептан с получением указанного в заголовке соединения (0.964 г, 69%) в виде желтого масла. MS: 303.1 и 305.0 (M+H⁺).

[B] [(S и R)-1-(5-Бромпиридин-3-ил)этил]амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты

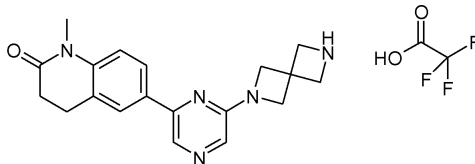


К раствору (R,E)-N-(1-(5-бромпиридин-3-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0.3 г, 0.989 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденному до 0°C на ледяной бане, добавляли порциями NaBH₄ (0.075 г, 1.98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре в течение еще 30 мин. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), органический растворитель выпаривали и полученный водный раствор экстрагировали с помо-

щью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (0.293 г, 97%) в виде бесцветного твердого вещества, в виде смеси 2:1 обоих диастереомеров. MS: 305.0 и 307.1 (M+H⁺).

Промежуточный продукт A-36.

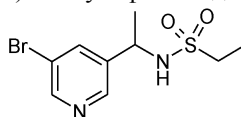
6-(6-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пирозин-2-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он 2,2,2-трифторацетат



К раствору трет-бутилового эфира 6-[6-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пирозин-2-ил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (пример 28, 0.231 г, 0.53 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0.605 г, 5.3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали несколько раз с толуолом, а затем остаток очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ на колонке Gemini-NX, элюировали с помощью 20-98% MeOH-H₂O (0.05% TEA) с получением указанного в заголовке соединения (0.203 г, 99%) в виде желтого твердого вещества (TFA-соль). MS: 336.3 (M+H⁺).

Промежуточный продукт A-37.

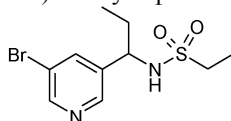
(рац)-N-(1-(5-Бромпиридин-3-ил)этил)этансульфонамид



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта A-11, реакция 1-(5-бромпиридин-3-ил)этанона с этансульфонамидом в присутствии тетра-изопропоксида титана, а затем NaBH₄ давала указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого масла. MS: 293.1 и 295.3 (M+H⁺).

Промежуточный продукт A-38.

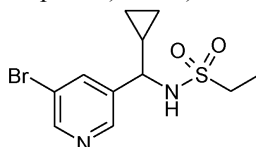
(рац)-N-(1-(5-Бромпиридин-3-ил)пропил)этансульфонамид



В колбу загружали 5-бромникотинальдегид (0.5 г, 2.69 ммоль), этансульфонамид (0.367 г, 3.36 ммоль) и толуол (25 мл), затем добавляли по каплям тетра-изопропоксид титана (1.53 г, 5.38 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение ночи и затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF (25 мл) и охлаждали -40°C. При этой температуре добавляли по каплям 3 M раствор этилмагнийбромида в эфире (2.24 мл, 6.72 ммоль) и полученную смесь медленно нагревали до -20°C и перемешивали в течение 2.5 ч. Смесь вливали в насыщенный раствор NH₄Cl (15 мл), полученную суспензию фильтровали и фильтрат экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-5% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.5 г, 56%) в виде светло-желтого масла. MS: 307.1 и 308.9.

Промежуточный продукт A-39.

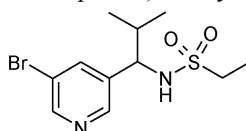
(рац)-N-((5-Бромпиридин-3-ил)(циклопропил)метил)этансульфонамид



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта A-38, реакция 5-бромникотинальдегида с этансульфонамидом в присутствии тетра-изопропоксида титана, а затем циклопропилмагнийбромида (0.5 M в THF), давала указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. MS: 319.0 и 320.9 (M+H⁺).

Промежуточный продукт A-40.

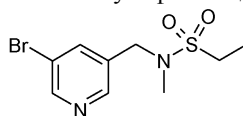
(рац)-N-(1-(5-Бромпиридин-3-ил)-2-метилпропил)этансульфонамид



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-38, реакция 5-бромникотинальдегида с этансульфонамидом в присутствии тетра-изопропоксида титана, а затем изо-пропилмагнийхлорида (2 М раствор в THF), давала указанное в заголовке соединение в виде красного масла. MS: 321.0 и 323.0 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-41.

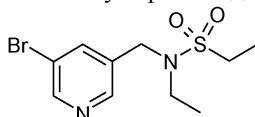
N-((5-Бромпиридин-3-ил)метил)-N-метилэтансульфонамид



К раствору (5-бромпиридин-3-илметил)амида этансульфоновой кислоты (промежуточный продукт А-11, 0.21 г, 0.752 ммоль) в DMF (6 мл), охлажденному до 0°C на ледяной бане, добавляли 60% NaH в минеральном масле (0.039 г, 0.98 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли MeI (0.136 г, 0.96 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение еще 15 мин, после чего гасили водным раствором аммиака (2 мл). Смесь далее разбавляли солевым раствором и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (0.209 г, 85%) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. MS: 293.1 и 295.1 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-42.

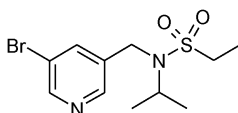
N-((5-Бромпиридин-3-ил)метил)-N-этилэтансульфонамид



К раствору (5-бромпиридин-3-илметил)амида этансульфоновой кислоты (промежуточный продукт А-11, 0.051 г, 0.182 ммоль) в DMF (3 мл), охлажденному до 0°C на ледяной бане, добавляли 60% NaH в минеральном масле (0.011 г, 0.274 ммоль), и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляли йодэтан (0.045 г, 0.292 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, после чего гасили водой (5 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (0.051 г, 82%) в виде оранжевого масла, которое использовали без дополнительной очистки. MS: 307.1 и 309.2 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-43.

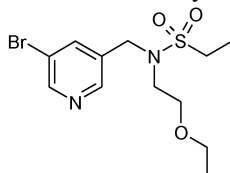
N-((5-Бромпиридин-3-ил)метил)-N-изопропилэтансульфонамид



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-42, реакция (5-бромпиридин-3-илметил)амида этансульфоновой кислоты (промежуточный продукт А-11) с 2-иодпропаном в присутствии NaH (60% в минеральном масле) давала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества, после очистки в ходе обращенно-фазной ВЭЖХ на колонке Gemini-NX. MS: 323.1 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-44.

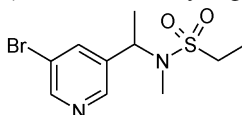
N-((5-Бромпиридин-3-ил)метил)-N-2-этоксиэтилэтансульфонамид



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-42, реакция (5-бромпиридин-3-илметил)амида этансульфоновой кислоты (промежуточный продукт А-11) с 2-бромэтил-этиловым эфиром в присутствии NaH (60% в минеральном масле) давала указанное в заголовке соединение в виде желтого масла после очистки в ходе обращенно-фазной ВЭЖХ на колонке Gemini-NX. MS: 351.0 и 353.1 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-45.

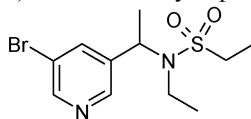
(рац)-N-(1-(5-Бромпиридин-3-ил)этил)-N-метилэтансульфонамид



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-41, реакция N-(1-(5-бромпиридин-3-ил)этил)этансульфонамида (промежуточный продукт А-37) с MeI в присутствии NaN (60% в минеральном масле) давала указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества. MS: 307.1 и 309.2 (M+H⁺).

Промежуточный продукт А-46.

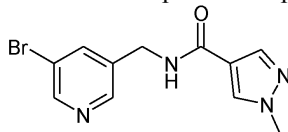
(рац)-N-(1-(5-Бромпиридин-3-ил)этил)-N-этилэтансульфонамид



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-42, реакция N-(1-(5-бромпиридин-3-ил)этил)этансульфонамида (промежуточный продукт А-37) с йодэтаном в присутствии NaN (60% в минеральном масле) давала указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. MS: 321.0 и 323.1 (M+H⁺).

Промежуточный продукт А-47.

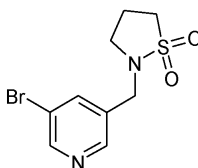
(5-Бромпиридин-3-илметил)амид 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 75, конденсация (5-бромпиридин-3-ил)метанамина с 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислотой давала указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества. MS: 297.1 и 295.0 (M+H⁺).

Промежуточный продукт А-48.

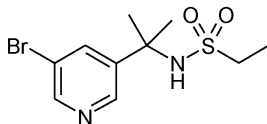
2-(5-Бромпиридин-3-илметил)изотиазолидин 1,1-диоксид



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-12 [В], реакция изотиазолидина 1,1-диоксида с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточный продукт А-12 [А]) в присутствии NaN давала указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого масла. MS: 292.8 и 290.9 (M+H⁺).

Промежуточный продукт А-49.

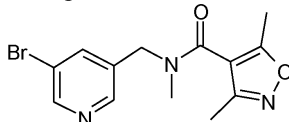
N-(2-(5-Бромпиридин-3-ил)пропан-2-ил)этансульфонамид



В колбу загружали 1-(5-бромпиридин-3-ил)этанон (0.5 г, 2.5 ммоль), этансульфонамид (0.341 г, 3.12 ммоль) и толуол (25 мл), затем добавляли по каплям тетра-изопропоксид титана (1.42 г, 5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение ночи и затем концентрировали в вакууме с получением промежуточного имина (0.73 г) в виде светло-коричневого масла. Часть этого промежуточного имина (0.4 г) растворяли в THF (10 мл) и полученную смесь охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям 3 М раствор метилмагнийбромида в эфире (1.14 мл, 3.43 ммоль) при этой температуре, и полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 3 ч. Затем ее доводили до 0°C, после чего гасили насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл). Полученную суспензию фильтровали, и этот фильтрат экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-5% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.1 г, 17%) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. MS: 307.1 и 309.1 (M+H⁺).

Промежуточный продукт А-50.

N-((5-Бромпиридин-3-ил)метил)-N,3,5-триметилизоксазол-4-карбоксаимид

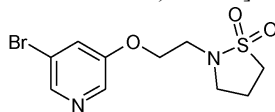


По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-41, реакция (5-бромпиридин-3-илметил)метиламида 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты (полученного по ана-

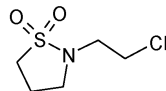
логии с промежуточным продуктом А-47) с MeI в присутствии NaH (60% в минеральном масле) давала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. MS: 326.3 и 324.2 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-51.

3-Бром-5-[2-(1,1-диоксо-1λ⁶-изотиазолидин-2-ил)этокси]пиридин

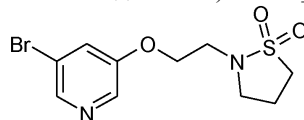


[А] 2-(2-Хлорэтил)изотиазолидин-1,1-диоксид



К раствору 2-(1,1-диоксо-1λ⁶-изотиазолидин-2-ил)этанола (0.14 г, 0.847 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли SOCl₂ (0.151 г, 1.27 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью DCM, вливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (10 мл), и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (0.046 г, 30%) в виде оранжевого масла, которое использовали без дополнительной очистки. MS: 184.1 ($M+H^+$).

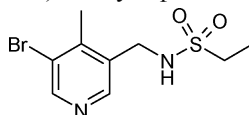
[В] 3-Бром-5-[2-(1,1-диоксо-1λ⁶-изотиазолидин-2-ил)этокси]пиридин



К раствору 2-(2-хлорэтил)изотиазолидин-1,1-диоксида (0.046 г, 0.253 ммоль) и 5-бромпиридин-3-ола (0.04 г, 0.230 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли K₂CO₃ (0.064 г, 0.46 ммоль), а затем KI (0.008 г, 0.046 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, вливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (5 мл), и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-5% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.015 г, 20%) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. MS: 321.3 и 323.2 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-52.

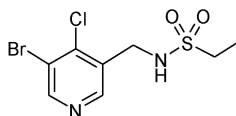
N-((5-Бром-4-метилпиридин-3-ил)метил)этансульфонамид



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-11, 5-бром-4-метилпиридин-3-карбальдегид сначала вводили в реакцию с этансульфонамидом, а затем восстанавливали полученный таким образом имин с помощью NaBH₄ в MeOH, с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 293.1 и 295.3 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-53.

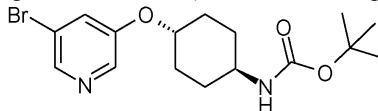
N-((5-Бром-4-хлорпиридин-3-ил)метил)этансульфонамид



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-11, 5-бром-4-хлорпиридин-3-карбальдегид вводили сначала в реакцию с этансульфонамидом, а затем восстанавливали полученный таким образом имин с помощью NaBH₄ в MeOH, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-оранжевого твердого вещества. MS: 313.2 и 315.1 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-54.

трет-Бутил (транс)-4-(5-бромпиридин-3-илокси)циклогексилкарбамат

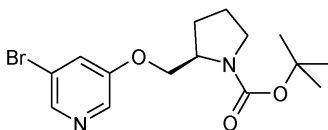


По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-7, реакция 5-бромпиридин-3-ола с трет-бутиловым эфиром (цис)-4-(4-гидроксициклогексил)карбаминовой кислоты в

присутствии ди(4-хлорбензил)азодикарбоксилата и трифенилфосфина давала указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества. MS: 371.3 и 373.3 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-55.

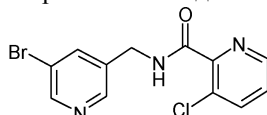
трет-Бутиловый эфир (R)-2-((5-бромпиридин-3-илокси)метил)пирролидин-1-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-7, реакция 5-бромпиридин-3-ола с трет-бутиловым эфиром (R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоновой кислоты в присутствии ди(4-хлорбензил)азодикарбоксилата и трифенилфосфина давала указанное в заголовке соединение в виде оранжевого масла. MS: 357.3 и 359.3 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-56.

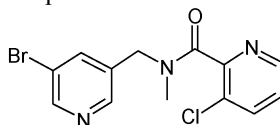
N-((5-Бромпиридин-3-ил)метил)-3-хлорпиколинамид



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 75, конденсация (5-бромпиридин-3-ил)метанамина с 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислотой давала указанное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 326.2 и 328.2 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-57.

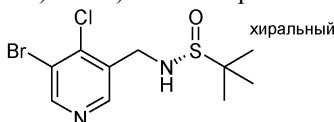
N-((5-Бромпиридин-3-ил)метил)-3-хлор-N-метилпиколинамид



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-41, реакция N-((5-бромпиридин-3-ил)метил)-3-хлорпиколинамида (промежуточный продукт А-56) с MeI в присутствии NaH (60% в минеральном масле) давала указанное в заголовке соединение в виде темно-коричневого масла. MS: 340.2 и 342.2 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-58.

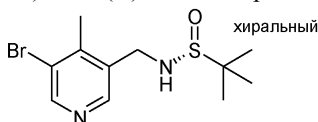
(R)-N-((5-Бром-4-хлорпиридин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



1-(5-Бром-4-хлорпиридин-3-ил)мет-(Е)-илиденамид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты, полученный из (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида и 5-бром-4-хлорпиридин-3-карбальдегида по аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-35 [А], восстанавливали с помощью NaBH_4 в MeOH по аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-35 [В], с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS: 325.2 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-59.

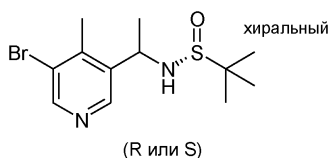
(5-Бром-4-метилпиридин-3-илметил)амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты



1-(5-Бром-4-метилпиридин-3-ил)мет-(Е)-илиденамид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты, полученный из (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида и 5-бром-4-метилпиридин-3-карбальдегида по аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-35 [А], восстанавливали с помощью NaBH_4 в MeOH по аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-35 [В], с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. MS: 305.3 и 307.4 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-60.

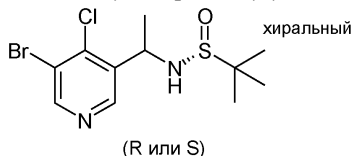
[(R или S)-1-(5-Бром-4-метилпиридин-3-ил)этил]амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты



1-(5-Бром-4-метилпиридин-3-ил)мет-(Е)-илиденамид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты, полученный из (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида и 5-бром-4-метилпиридин-3-карбальдегида по аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-35 [А], вводили в реакцию с метилмагнийбромидом, по аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-49, из соответствующего промежуточного имина, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. MS: 319.2 и 321.3 ($M+H^+$).

Промежуточный продукт А-61.

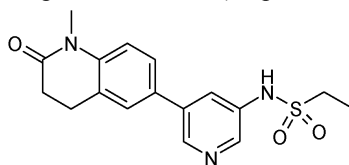
[(R или S)-1-(5-Бром-4-хлорпиридин-3-ил)этил]амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты



1-(5-Бром-4-хлорпиридин-3-ил)мет-(Е)-илиденамид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты, полученный из (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида и 5-бром-4-хлорпиридин-3-карбальдегида по аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-35 [А], вводили в реакцию с метилмагнийбромидом, по аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-49 из соответствующего промежуточного имина, с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла. MS: 341.2 ($M+H^+$).

Пример 1.

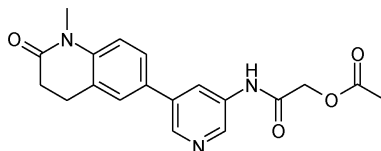
[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]амидэтан сульфоновой кислоты



К раствору 6-(5-аминопиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (промежуточный продукт А-2, 0.02 г, 0.079 ммоль) в DCM (0.5 мл) добавляли триэтиламин (0.024 г, 0.237 ммоль), а затем этансульфонилхлорид (0.01 г, 0.079 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM, вливали в воду (5 мл), и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-10% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.007 г, 23%) в виде коричневого твердого вещества. MS: 346.0 ($M+H^+$).

Пример 2.

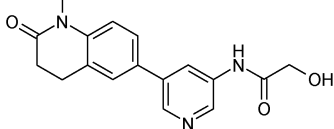
[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илкарбамоил]метилловый эфир уксусной кислоты



К раствору 6-(5-аминопиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она гидрохлорида (промежуточный продукт А-2, 0.045 г, 0.155 ммоль) в DCM (1.5 мл) добавляли ТЕА (0.039 г, 0.388 ммоль), а затем 2-хлор-2-оксоэтилацетат (0.017 г, 0.124 ммоль) в DCM (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM, вливали в водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-5% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.025 г, 46%) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS: 354.2 ($M+H^+$).

Пример 3.

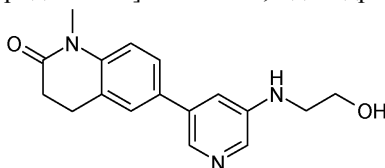
2-Гидрокси-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)пиридин-3-ил]ацетамид



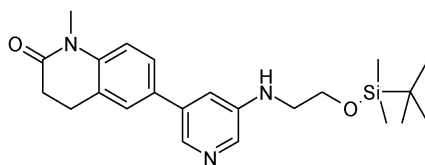
К раствору [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)пиридин-3-илкарбамоил]метилового эфира уксусной кислоты (пример 2, 0.025 г, 0.071 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли 1 М водный раствор Na_2CO_3 (0.354 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выпаривали досуха, остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали водным раствором NaHCO_3 (5 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (0.02 г, 91%) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS: 312.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 4.

6-[5-(2-Гидроксиэтиламино)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он

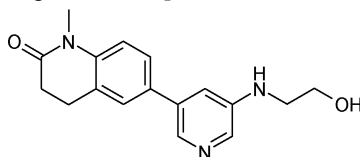


[A] 6-{5-[2-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)этиламино]пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он



К раствору 6-(5-аминопиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-она гидрохлорида (промежуточный продукт А-2, 0.062 г, 0.214 ммоль) в MeOH (1.5 мл) добавляли AcOH (0.154 г, 2.57 ммоль), а затем 2-(трет-бутилдиметилсилилокси)ацетальдегид (0.039 г, 0.225 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли NaBH_3CN (0.027 г, 0.428 ммоль) в THF (0.6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, вливали в водный раствор NaHCO_3 (10 мл) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-5% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.06 г, 68%) в виде желтого твердого вещества. MS: 412.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

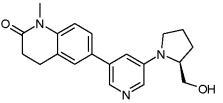
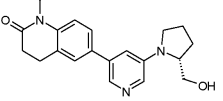
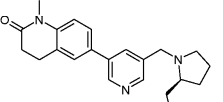
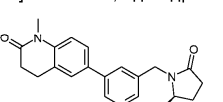
[B] 6-[5-(2-Гидроксиэтиламино)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он



К раствору 6-{5-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этиламино]пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-она (0.06 г, 0.146 ммоль) в MeOH (2.5 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0.255 мл, 1.02 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме, остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали водным раствором NaHCO_3 (5 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-2% MeOH (1% NH_4OH)-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.01 г, 22%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 298.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

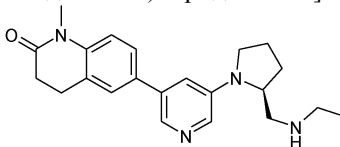
Ниже следующие соединения, перечисленные в табл. 1, были получены по аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 4 [B], из подходящих исходных веществ.

Таблица 1

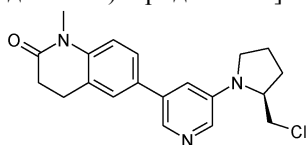
Пр.	Название и структура	Исходные вещества	Внешний вид	MS (M+H ⁺)
5	6-[5-((S)-2-Гидроксиметилпирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он 	6-[5-[(S)-2-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)-пирролидин-1-ил]-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-3)	Светло-желтое твердое вещество	338.2
6	6-[5-((R)-2-Гидроксиметилпирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он 	6-[5-[(R)-2-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)-пирролидин-1-ил]-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-4)	Светло-желтое твердое вещество	338.2
7	6-[5-((S)-2-Гидроксиметилпирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он 	6-[5-[(S)-2-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)-пирролидин-1-илметил]-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-16)	Грязно-белое воскообразное твердое вещество	352.3
8	6-[5-((S)-2-Гидроксиметил-5-оксопирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он 	6-[5-[(S)-2-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)-5-оксопирролидин-1-илметил]-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-18)	Белая пена	366.2

Пример 9.

6-[5-((S)-2-Этиламинометилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он

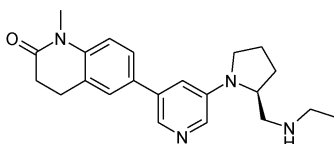


[A] 6-[5-((S)-2-Хлорметилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-5 [B], 6-[5-((S)-2-гидроксиметилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (пример 5) вводили в реакцию с тионилхлоридом с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла. MS: 356.1 (M+H⁺).

[B] 6-[5-((S)-2-Этиламинометилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он

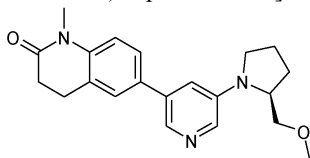


В запаянной трубке раствор 6-[5-((S)-2-хлорметилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (0.066 г, 0.185 ммоль) в CH₃CN (2.5 мл) смешивали с K₂CO₃ (0.064 г, 0.464 ммоль), TEA (0.188 г, 1.85 ммоль), иодидом натрия (0.028 г, 0.185 ммоль) и этанамином гидрохлоридом (0.151 г, 1.85 ммоль). После этого реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, вливали в водный раствор NaHCO₃ (10 мл) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле,

элюировали градиентом 0-15% MeOH (1% NH₄OH)-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.02 г, 30%) в виде оранжевой смолы. MS: 365.2 (M+H⁺).

Пример 10.

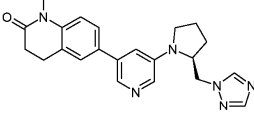
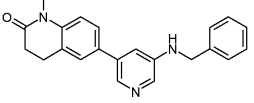
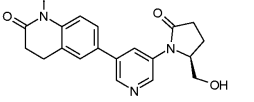
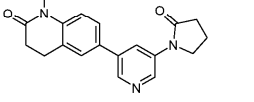
6-[5-((S)-2-Метоксиметилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он

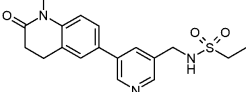
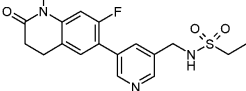
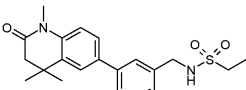
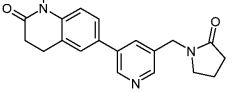
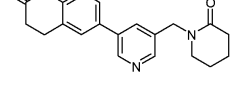
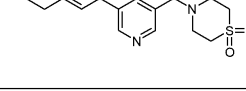


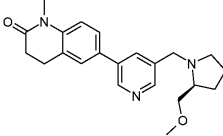
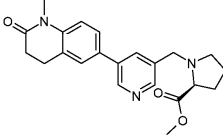
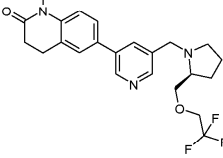
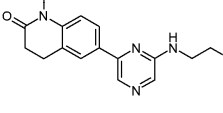
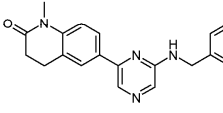
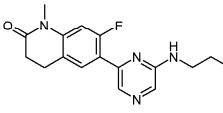
По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-3 [С], 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1) конденсировали с 3-бром-5-((S)-2-метоксиметилпирролидин-1-ил)пиридином (промежуточный продукт А-6) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS: 352.3 (M+H⁺).

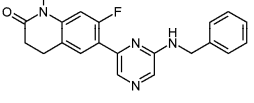
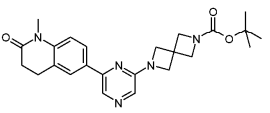
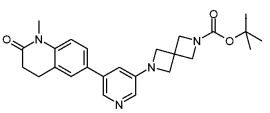
Ниже следующие соединения, перечисленные в табл. 2, были получены по аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-3 [С], из подходящих исходных веществ.

Таблица 2

Пр.	Название	Исходные вещество	Внешний вид	MS (M+H ⁺)
11	1-Метил-6-[5-((S)-2-[1,2,4]триазол-1-илметилпирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он 	3-Бром-5-((S)-2-[1,2,4]триазол-1-илметилпирролидин-1-ил)-пиридин (промежуточный продукт А-5) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Светло-коричневая пена	389.1
12	6-(5-Бензиламинопиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он 	Бензил-(5-бромпиридин-3-ил)-амин (промежуточный продукт А-8) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Белое твердое вещество	344.1
13	6-[5-((S)-2-Гидроксиметил-5-оксопирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он 	(S)-1-(5-Бромпиридин-3-ил)-5-гидроксиметилпирролидин-2-он (промежуточный продукт А-9) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бело-желтая пена	352.3
14	1-Метил-6-[5-(2-оксопирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он 	1-(5-Бромпиридин-3-ил)-пирролидин-2-он (промежуточный продукт А-10) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Белое твердое вещество	322.1

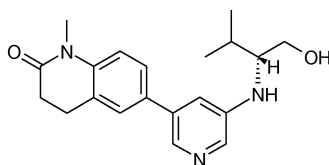
15	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты 	(5-Бромпиридин-3-илметил)-амид этансульфоновой кислоты (промежуточный продукт А-11) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Белая пена	360.1
16	[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты 	(5-Бромпиридин-3-илметил)-амид этансульфоновой кислоты (промежуточный продукт А-11) и 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-22)	Белое твердое вещество	378.2
17	[5-(1,4,4-Триметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты 	(5-Бромпиридин-3-илметил)-амид этансульфоновой кислоты (промежуточный продукт А-11) и 1,4,4-триметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-23)	Грязно-белое твердое вещество	388.1
18	1-Метил-6-[5-(2-оксопирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он 	1-(5-Бромпиридин-3-илметил)-пирролидин-2-он (промежуточный продукт А-12) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Коричневая пена	336.4
19	1-Метил-6-[5-(2-оксопиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он 	1-(5-Бромпиридин-3-илметил)-пиперидин-2-он (промежуточный продукт А-13) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Белое твердое вещество	350.3
20	6-[5-(1,1-Диоксо-1λ⁶-тиоморфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он 	4-(5-Бромпиридин-3-илметил)-тиоморфолин 1,1-диоксид (промежуточный продукт А-14) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Белое твердое вещество	386.2

21	6-[5-((S)-2-Метоксиметилпирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он 	3-Бром-5-[(S)-2-метоксиметилпирролидин-1-илметил]-пиридин (промежуточный продукт А-15) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное масло	366.3
22	Метиловый эфир (S)-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты 	Метиловый эфир (S)-1-(5-бромпиридин-3-илметил)-пирролидин-2-карбоновой кислоты (промежуточный продукт А-17) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Коричневое масло	380.3
23	1-Метил-6-{5-[(S)-2-(2,2,2-трифторэтоксиметил)-пирролидин-1-илметил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он 	3-Бром-5-[(S)-2-(2,2,2-трифторэтоксиметил)-пирролидин-1-илметил]-пиридин (промежуточный продукт А-19) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное воскообразное твердое вещество	434.4
24	6-[6-(2-Гидроксиэтиламино)-пиазин-2-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он 	2-(6-Хлорпиазин-2-иламино)-этанол (промежуточный продукт А-20) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Светло-коричневое твердое вещество	299.2
25	6-(6-Бензиламинопиазин-2-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он 	Бензил-(6-хлорпиазин-2-ил)-амин (промежуточный продукт А-21) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Светло-желтое твердое вещество	345.1
26	7-Фтор-6-[6-(2-гидроксиэтиламино)-пиазин-2-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он 	2-(6-Хлорпиазин-2-иламино)-этанол (промежуточный продукт А-20) и 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-22)	Белое твердое вещество	317.1

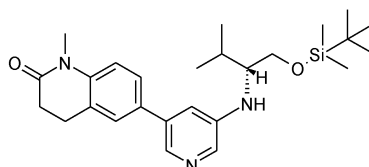
27	6-(6-Бензиламинопиразин-2-ил)-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он 	Бензил-(6-хлорпиразин-2-ил)-амин (промежуточный продукт А-21) и 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-22)	Желтое твердое вещество	362.9
28	трет-Бутиловый эфир 6-[6-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиразин-2-ил]-2,6-диаза-спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты 	трет-Бутиловый эфир 6-(6-хлорпиразин-2-ил)-2,6-диаза-спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 24) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Грязно-белое твердое вещество	436.1
29	трет-Бутиловый эфир 6-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-2,6-диаза-спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты 	трет-Бутиловый эфир 6-(5-бромпиридин-3-ил)-2,6-диаза-спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 25) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Коричневое воскообразное твердое вещество	435.3

Пример 30.

6-[5-((R)-1-Гидроксиметил-2-метилпропиламино)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он

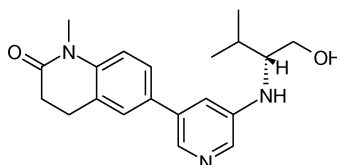


[A] 6-{5-[(R)-1-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-2-метилпропиламино]пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



По аналогии со способами, описанными для получения промежуточных продуктов А-3 [B] и А-3 [C]: i) (R)-1-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-2-метилпропиламин вводили в реакцию с 3,5-дибромпиридином с получением (5-бромпиридин-3-ил)-[(R)-1-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-2-метилпропил]амин; ii) затем конденсировали с 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-оном (промежуточный продукт А-1), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. MS: 454.3 (M+H⁺).

[B] 6-[5-((R)-1-Гидроксиметил-2-метилпропиламино)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он

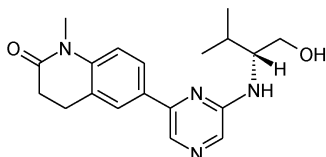


В круглодонной колбе на 10 мл 6-{5-[(R)-1-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-2-метилпропиламино]пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (60 мг, 132 мкмоль) растворяли в THF (1.5 мл) с получением светло-желтого раствора и охлаждали 0°C. Добавляли по каплям 1 М раствор TBAF в THF (132 мкл, 132 мкмоль). Этот раствор перемешивали при 0°C в течение 1.5 ч и делили между водным насыщенным раствором NaHCO₃ и AcOEt (3 раза). Органические слои собирали, вы-

сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (силикагель, 20 г, 100% EtOAc, затем 1% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 49%) в виде светло-желтой пены. MS: 340.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 31.

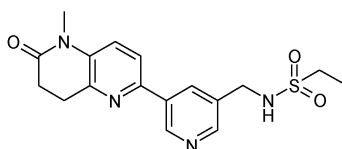
6-[6-((R)-1-Гидроксиметил-2-метилпропиламино)пиазин-2-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



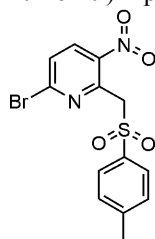
По аналогии со способами, описанными для получения промежуточных продуктов А-20 и А-3 [C]: i) (R)-2-амино-3-метилбутан-1-ол вводили в реакцию с 2,6-дихлорпиазином с получением (R)-2-(6-хлорпиазин-2-иламино)-3-метил-бутан-1-ола; ii) затем конденсировали с 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-оном (промежуточный продукт А-1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS: 341.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 32.

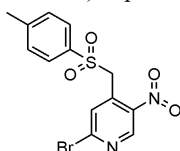
[5-(5-Метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,5]нафтиридин-2-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты



[A] 6-Бром-3-нитро-2-(толуол-4-сульфонилметил)пиридин

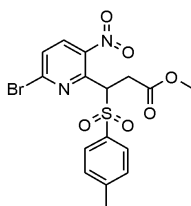


и 2-бром-5-нитро-4-(толуол-4-сульфонилметил)пиридин



К раствору 2-бром-5-нитропиридина (3.4 г, 25.0 ммоль) и 1-хлорметансульфонил-4-метилбензола (3.4 г, 25 ммоль) в THF (100 мл) добавляли при перемешивании раствор $t\text{-BuOK}$ (1.0 М в THF, 55 мл) при -78°C . Перемешивали в течение 30 мин, после чего к этому раствору добавляли AcOH (3.0 мл), реакционную смесь доводили до КТ и перемешивали еще в течение 20 мин. После экстракции реакционной смеси с помощью EtOAc органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением суспензии (50 мл), из которой после фильтрации получали 2-бром-5-нитро-4-(толуол-4-сульфонилметил)пиридин в виде бледного белого твердого вещества (3.25 г, 35%); фильтрат концентрировали в вакууме с получением 6-бром-3-нитро-2-(толуол-4-сульфонилметил)пиридина в виде светло-желтого твердого вещества (4.2 г, 45%). MS: 371.1 & 373.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

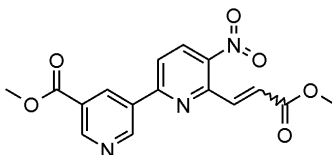
[B] Метилвый эфир 3-(6-бром-3-нитропиридин-2-ил)-3-(толуол-4-сульфонил)пропионовой кислоты



Смесь 6-бром-3-нитро-2-(толуол-4-сульфонилметил)пиридина (3.3 г, 9.0 ммоль), метилового эфира бром-уксусной кислоты (2.1 мл, 22.5 ммоль) и K_2CO_3 (8.4 г, 60.8 ммоль) суспендировали в DMF (18.0 мл) и перемешивали при 40°C в течение 1 ч, после чего вливали в воду (50 мл). После экстракции с помощью

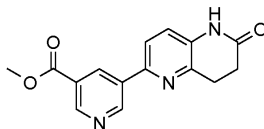
EtOAc органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метилового эфира 3-(6-бром-3-нитропиридин-2-ил)-3-(толуол-4-сульфонил)пропионовой кислоты (3.9 г, количеств.) в виде светло-желтого твердого вещества. MS: 443.1 и 445.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[C] Метилловый эфир 6-(2-метоксикарбонилвинил)-5-нитро-[2,3']бипиридинил-5'-карбоновой кислоты



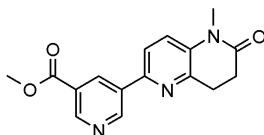
Метилловый эфир 3-(6-бром-3-нитропиридин-2-ил)-3-(толуол-4-сульфонил)пропионовой кислоты (1.2 г, 2.7 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (190 мг, 0.27 ммоль), Na_2CO_3 (572 мг, 5.4 ммоль) и пинаколинового эфира 3-(метоксикарбонил)пиридин-5-боронового кислоты (926 мг, 3.5 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4.0 мл) и полученную реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 3 ч, после чего ее вливали в H_2O (50 мл). После экстракции с помощью EtOAc органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метилового эфира 6-(2-метоксикарбонилвинил)-5-нитро-[2,3']бипиридинил-5'-карбоновой кислоты (926 мг, количеств.) в виде светло-желтого твердого вещества. MS: 344.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[D] Метилловый эфир 5-(6-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,5]нафтиридин-2-ил)никотиновой кислоты



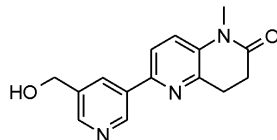
Метилловый эфир 6-(2-метоксикарбонилвинил)-5-нитро-[2,3']бипиридинил-5'-карбоновой кислоты (926 мг, 2.7 ммоль), 10% Pd/C (300 мг) и AcOH (1.3 мл) суспендировали в метаноле (300 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере H_2 при давлении 50 фунтов/кв.дюйм в течение 13 ч. После фильтрации реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного метилового эфира 5-(6-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,5]нафтиридин-2-ил)никотиновой кислоты (500 мг, 65.4%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS: 284.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[E] Метилловый эфир 5-(5-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,5]нафтиридин-2-ил)никотиновой кислоты



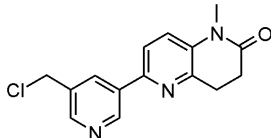
К раствору метилового эфира 5-(6-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,5]нафтиридин-2-ил)никотиновой кислоты (430 мг, 1.52 ммоль) в THF (15.0 мл) добавляли при перемешивании 60% NaH (91 мг, 2.28 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при $2-5^\circ\text{C}$ в течение 0.5 ч, после чего добавляли CH_3I (0.3 мл, 4.56 ммоль). Перемешивали в течение ночи при КТ, после чего смесь вливали в воду (5.0 мл). После экстракции с помощью EtOAc органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метилового эфира 5-(5-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,5]нафтиридин-2-ил)никотиновой кислоты (383.7 мг, 85%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS: 298.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[F] 6-(5-Гидроксиметилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-[1,5]нафтиридин-2-он



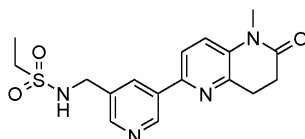
К раствору метилового эфира 5-(5-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,5]нафтиридин-2-ил)никотиновой кислоты (270 мг, 0.91 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли при перемешивании борогидрид натрия (300 мг, 8.0 ммоль) при КТ. Перемешивали в течение ночи, после чего реакционную смесь гасили добавлением воды (5.0 мл). Затем ее концентрировали в вакууме с получением светло-желтого масла. После экстракции с помощью EtOAc, органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-[1,5]нафтиридин-2-она (190 мг, 77.6%) в виде белого твердого вещества. MS: 270.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[G] 6-(5-Хлорметилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-[1,5]нафтиридин-2-он



При 0°C 6-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-[1,5]нафтиридин-2-он (170 мг, 0.63 ммоль) в DCM (15 мл) обрабатывали тионилхлоридом (0.32 мл, 4.0 ммоль). По окончании внесения реакционную смесь оставляли перемешиваться при 2-5°C в течение 2 ч, а затем ее вливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (50 мл). После экстракции с помощью EtOAc органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-[1,5]нафтиридин-2-она (156 мг, 86.3%) в виде желтого масла. MS: 288.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

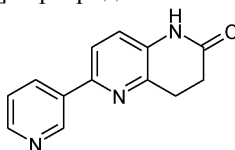
[Н] [5-(5-Метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,5]нафтиридин-2-ил)пиридин-3-илметил]амидэтансульфоновой кислоты



К раствору амида этансульфоновой кислоты (118 мг, 1.08 ммоль) в DMF (5.0 мл) добавляли при перемешивании 60% NaH (35 мг, 0.81 ммоль) при КТ и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч, после чего добавляли 6-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-[1,5]нафтиридин-2-он (156 мг, 0.54 ммоль). Продолжали перемешивать при КТ еще в течение 2 ч, после чего добавляли воду (1.0 мл). После экстракции с помощью EtOAc, органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали в ходе препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 7.7%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS: 361.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 33.

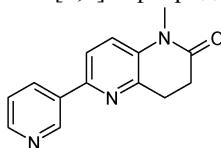
6-Пиридин-3-ил-3,4-дигидро-1Н-[1,5]нафтиридин-2-он



По аналогии со способами, описанными для получения соединения в примере 32 (стадии [C] - [D]), указанное в заголовке соединение получали с помощью метилового эфира 3-(6-бром-3-нитропиридин-2-ил)-3-(толуол-4-сульфонил)пропионовой кислоты и 3-пиридин-бороновой кислоты в качестве соответствующих исходных веществ. MS: 226.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 34.

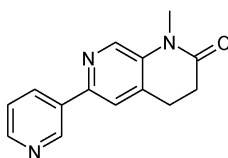
1-Метил-6-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-1Н-[1,5]нафтиридин-2-он



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 32 (стадия [E]), указанное в заголовке соединение получали с помощью 6-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-1Н-[1,5]нафтиридин-2-она (пример 33) в качестве соответствующего исходного вещества. MS: 240.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 35.

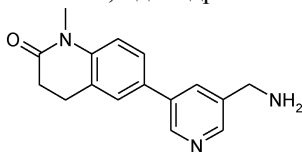
1-Метил-6-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-1Н-[1,7]нафтиридин-2-он



По аналогии со способами, описанными для получения соединения в примере 32 (стадии [B]-[E]), указанное в заголовке соединение получали с помощью 2-бром-5-нитро-4-(толуол-4-сульфонилметил)пиридина (пример 32 [A]) и 3-пиридин-бороновой кислоты в качестве соответствующих исходных веществ. MS: 240.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 36.

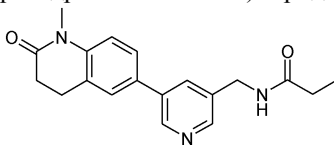
6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



В круглодонную колбу загружали 5-бромпиридин-3-ил-метиламин (0.5 г, 2.67 ммоль), 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1, 0.845 г, 2.94 ммоль) и EtOH (48 мл). Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0.093 г, 0.080 ммоль), а затем водный раствор Na_2CO_3 (8 мл, 0.312 г, 2.94 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 85°C в течение ночи. Смесь выпаривали досуха, остаток разводили в EtOAc, фильтровали через Dicalite и промывали с помощью EtOAc (2×50 мл). Фильтрат выпаривали досуха. Затем остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-20% MeOH (1% NH_4OH)-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.7 г, 94%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 268.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 37.

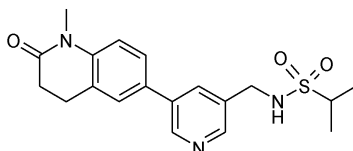
N-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]пропионамид



К раствору 6-(5-аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (пример 36, 0.05 г, 0.187 ммоль) в сухом DMF (1 мл) добавляли EDCI (0.039 г, 0.206 ммоль), основание Хунига (0.060 г, 0.468 ммоль) и пропионовую кислоту (0.021 г, 0.282 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, вливали в насыщенный раствор NH_4Cl (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-10% MeOH (1% NH_4OH)-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.029 г, 48%) в виде белого твердого вещества. MS: 324.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 38.

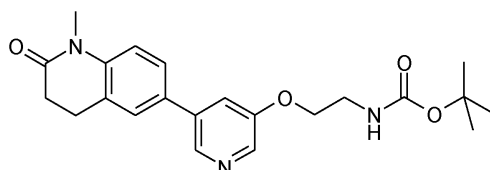
[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид пропан-2-сульфоновой кислоты



К раствору 6-(5-аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (пример 36, 0.05 г, 0.187 ммоль) в DCM (1 мл), охлажденному до 0°C добавляли триэтиламин (0.038 г, 0.374 ммоль) и изопропилсульфонилхлорид (0.029 г, 0.206 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 4 ч, затем доводили до комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, вливали в H_2O (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-10% MeOH (1% NH_4OH)-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.023 г, 33%) в виде белой пены. MS: 374.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 39.

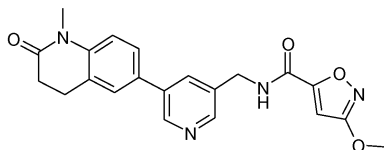
трет-Бутиловый эфир {2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил} карбаминовой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-3 [C], 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1) конденсировали с трет-бутиловым эфиром [2-(5-бромпиридин-3-илокси)этил]карбаминовой кислоты (промежуточный продукт А-7) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS: 398.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 40.

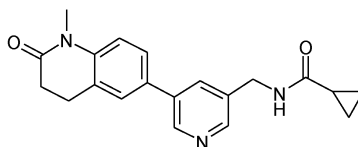
[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-метоксиизоксазол-5-карбоновой кислоты



К раствору 6-(5-аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-она (пример 36, 0.05 г, 0.187 ммоль) в сухом DCM (1 мл) добавляли EDCI (0.039 г, 0.206 ммоль), гидроксibenзотриазол (0.032 г, 0.206 ммоль), основание Хунига (0.060 г, 0.468 ммоль) и 3-метоксиизоксазол-5-карбоновую кислоту (0.040 г, 0.281 ммоль), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, вливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-10% MeOH (1% NH₄OH)-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.03 г, 41%) в виде белого твердого вещества. MS: 393.1 (M+H⁺).

Пример 41.

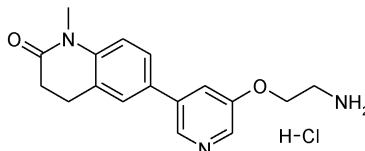
[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид циклопропанкарбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 37, 6-(5-аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) вводили в реакцию с циклопропанкарбоновой кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS: 336.3 (M+H⁺).

Пример 42.

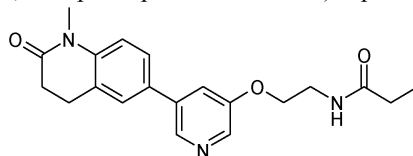
6-[5-(2-Аминоэтокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид



К раствору трет-бутилового эфира {2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}карбаминовой кислоты (пример 39, 0.06 г, 0.151 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0.151 мл, 0.604 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную суспензию отфильтровывали, твердое вещество растирали в диэтиловом эфире, снова отфильтровывали и затем высушивали в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0.046 г, 91%) в виде белого твердого вещества. MS: 298.3 (M+H⁺).

Пример 43.

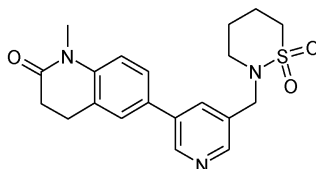
N-{2-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}пропионамид



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 37, 6-[5-(2-аминоэтокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид (пример 42) вводили в реакцию с пропионой кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS: 354.3 (M+H⁺).

Пример 44.

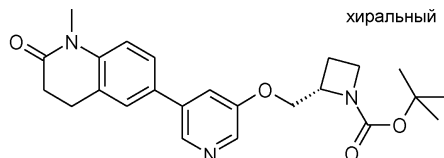
6-[5-(1,1-диоксо-1λ⁶-[1,2]тиазинан-2-илметил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-12 [В], а также способом, описанным для получения промежуточного продукта А-3 [С], [1,2]тиазинан 1,1-диоксид вводили в реакцию с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточный продукт А-12 [А]) в присутствии NaN с получением 2-(5-бромпиридин-3-илметил)-[1,2]тиазинана 1,1-диоксида, который затем вводили в реакцию с 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-оном (промежуточный продукт А-1) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 386.2 (M+H⁺).

Пример 45.

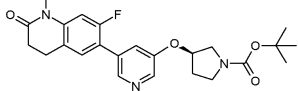
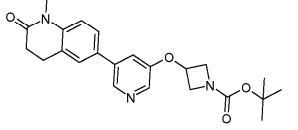
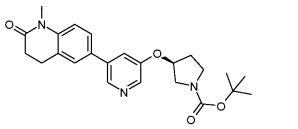
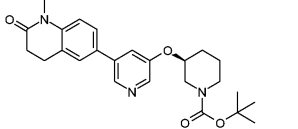
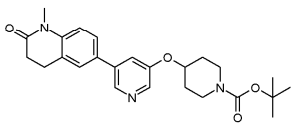
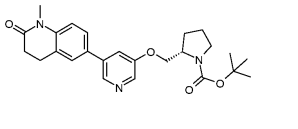
трет-Бутиловый эфир (S)-2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илоксиметил]азетидин-1-карбоновой кислоты

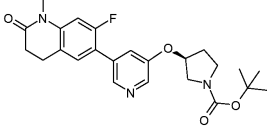
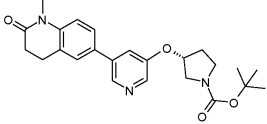
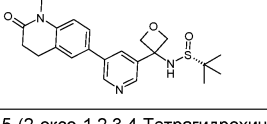
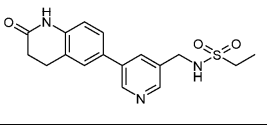
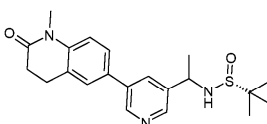
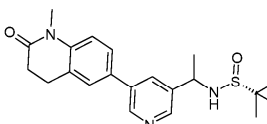
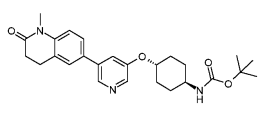


В запаянную трубку загружали трет-бутиловый эфир (S)-2-(5-бромпиридин-3-илоксиметил)азетидин-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт А-26, 0.260 г, 0.76 ммоль), 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1, 0.239 г, 0.83 ммоль) и DMF (3 мл). После этого добавляли бис-(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид (0.053 г, 0.076 ммоль), а затем 1н. водный раствор Na₂CO₃ (2.27 мл, 2.27 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 110°C (на предварительно нагретой масляной бане) в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через Dicalite и промывали с помощью EtOAc (20 мл). Полученный фильтрат вливали в водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-100% EtOAc-гептан с получением указанного в заголовке соединения (0.277 г, 86%) в виде светло-коричневой пены. MS: 424.1 (M+H⁺).

Ниже следующие соединения, перечисленные в табл. 3, были получены по аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, из подходящих исходных веществ.

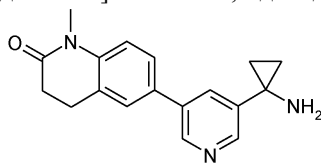
Таблица 3

Пр.	Название	Исходные вещества	Внешний вид	MS (M+H ⁺)
46	трет-Бутиловый эфир (R)-3-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пирролидин-1-карбоновой кислоты 	(R)-3-(5- трет-Бутиловый эфир бромпиридин-3-илокси)-пирролидин-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт А-27) и 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-22)	Бесцветное твердое вещество	442.3
47	трет-Бутиловый эфир 3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-азетидин-1-карбоновой кислоты 	трет-Бутиловый эфир 3-(5-бромпиридин-3-илокси)-азетидин-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт А-28) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное твердое вещество	410.5
48	трет-Бутиловый эфир (S)-3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пирролидин-1-карбоновой кислоты 	трет-Бутиловый эфир (S)-3-(5-бромпиридин-3-илокси)-пирролидин-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт А-29) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное твердое вещество	424.1
49	трет-Бутиловый эфир (S)-3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пиперидин-1-карбоновой кислоты 	трет-Бутиловый эфир (S)-3-(5-бромпиридин-3-илокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт А-30) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное масло	438.3
50	трет-Бутиловый эфир 4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пиперидин-1-карбоновой кислоты 	трет-Бутиловый эфир 4-(5-бромпиридин-3-илокси)-пиперидин-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт А-31) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное аморфное твердое вещество	438.3
51	трет-Бутиловый эфир (S)-2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илоксиметил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты 	трет-Бутиловый эфир (S)-2-((5-бромпиридин-3-илокси)метил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт А-32) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное твердое вещество	438.5

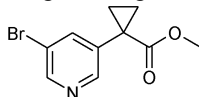
52	трет-Бутиловый эфир (S)-3-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пирролидин-1-карбоновой кислоты 	трет-Бутиловый эфир (S)-3-(5-бромпиридин-3-илокси)-пирролидин-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт А-29) и 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-22)	Бесцветное твердое вещество	не опр.
53	трет-Бутиловый эфир (R)-3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пирролидин-1-карбоновой кислоты 	трет-Бутиловый эфир (R)-3-(5-бромпиридин-3-илокси)-пирролидин-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт А-27) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное твердое вещество	424.2
54	{3-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-оксетан-3-ил}-амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты 	(R)-N-(3-(5-Бромпиридин-3-ил)оксетан-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (промежуточный продукт А-33) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Аморфное коричневое твердое вещество	414.4
55	5-(2-оксо-1,2,3,4-Тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты 	(5-Бромпиридин-3-илметил)-амид этансульфоновой кислоты (промежуточный продукт А-11) и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиолин-2(1Н)-он (промежуточный продукт А-34)	Аморфное бесцветное твердое вещество	346.1
56	{(S или R)-1-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил]-амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты  (R или S)	[(S и R)-1-(5-Бромпиридин-3-ил)-этил]-амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (промежуточный продукт А-35) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1), а затем разделение с помощью ВЭЖХ.	Аморфное бесцветное твердое вещество	386.1
57	{(R или S)-1-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил]-амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты  (R или S)	[(S и R)-1-(5-Бромпиридин-3-ил)-этил]-амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (промежуточный продукт А-35) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1), а затем разделение с помощью ВЭЖХ.	Аморфное бесцветное твердое вещество	386.1
58	трет-Бутиловый эфир {(транс)-4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-циклогексил}-карбаминовой кислоты 	трет-Бутил (транс)-4-(5-бромпиридин-3-илокси)циклогексилкарбамат (промежуточный продукт А-54) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1).	Грязно-белое твердое вещество	452.5

Пример 59.

6-[5-(1-Аминоциклопропил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он

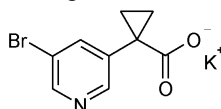


[A] Метил 1-(5-бромпиридин-3-ил)циклопропанкарбоксилат



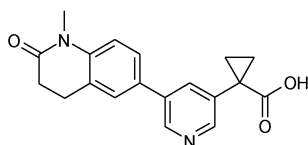
К раствору метил-2-(5-бромпиридин-3-ил)ацетата (4 г, 17.4 ммоль) в DMF (80 мл), охлажденному до 0°C на ледяной бане, добавляли 60% NaH в минеральном масле (0.918 г, 38.3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Затем добавляли раствор 1,2-дибромэтана (3.27 г, 17.4 ммоль) в DMF (16 мл) при 0°C. По окончании внесения смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Последовательно вносили другие две порции 60% NaH в минеральном масле (2×0.2 г), до завершения конверсии. Затем реакционную смесь вливали в H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×125 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (4.764 г, 99%) в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки. MS: 256.0 и 258.0 (M+H⁺).

[B] 1-(5-Бромпиридин-3-ил)циклопропанкарбоксилат калия



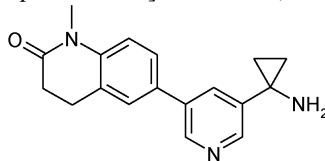
К раствору метил-1-(5-бромпиридин-3-ил)циклопропанкарбоксилата (4.764 г, 18.6 ммоль) в THF (190 мл) добавляли 90% триметилсиланолят калия (2.65 г, 18.6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь фильтровали и промывали с помощью THF с получением целевого продукта (2.668 г) в виде светло-коричневого твердого вещества. Маточный раствор концентрировали до примерно 50 мл THF. Добавляли еще одну порцию 90% триметилсиланолята калия (0.43 г) и продолжали перемешивание в течение 5 ч при комнатной температуре. Затем смесь фильтровали и снова промывали с помощью THF с получением второй партии целевого продукта (0.953 г), которую объединяли с первой партией, с получением указанного в заголовке соединения (3.621 г, 59.1%) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS: 242.0 и 244.1 (M+H⁺).

[C] 1-(5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил)циклопропан-карбоновая кислота



В колбу загружали 1-(5-бромпиридин-3-ил)циклопропанкарбоксилат калия (0.5 г, 1.52 ммоль), 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1, 0.479 г, 1.67 ммоль) и DMF (7 мл). После этого добавляли бис-(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид (0.106 г, 0.152 ммоль), а затем 1н. водный раствор Na₂CO₃ (3.64 мл, 2.4 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 120°C (на предварительно нагретой масляной бане) в течение 1 ч. Смесь выпаривали досуха и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-15% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.551 г, 100%) в виде коричневого твердого вещества. MS: 323.4 (M+H⁺).

[D] 6-[5-(1-Аминоциклопропил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он

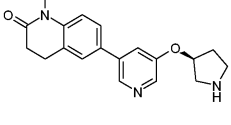
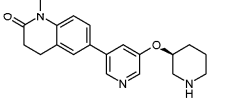
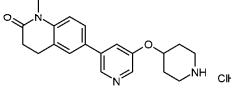
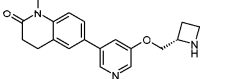
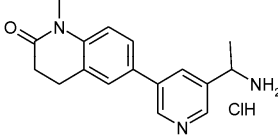
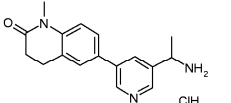


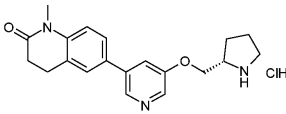
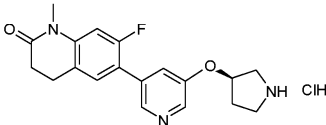
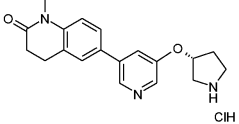
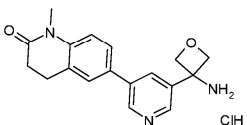
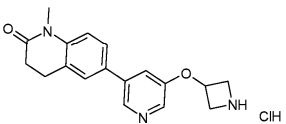
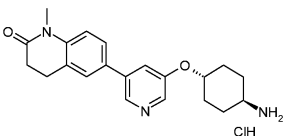
К раствору 1-(5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (0.551 г, 1.52 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли TEA (0.185 г, 1.83 ммоль) и дифенилфосфорилиазид (0.419 г, 1.52 ммоль), и затем реакционную смесь нагревали при температуре флегмы в течение 4 ч. После охлаждения до 0°C добавляли 1 М раствор триметилсиланоата натрия в THF (3.04 мл, 3.04 ммоль), и смесь перемешивали в течение 45 мин при комнатной температуре. Гасили с помощью 0.1 М водного раствора HCl (40 мл), после чего водный раствор промывали эфиром (2 раза), затем подщела-

чивали 1 М водным раствором NaOH и затем экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (0.333 г, 71%) в виде желтой пены. MS: 294.4 (M+H⁺).

Ниже следующие соединения, перечисленные в табл. 4, были получены путем обработки подходящего исходного вещества с помощью HCl в метаноле по аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 42 (выделение соединений в виде HCl-солей прямым выпариванием или основной экстракцией, с последующей хроматографией на силикагеле или обращенной фазе).

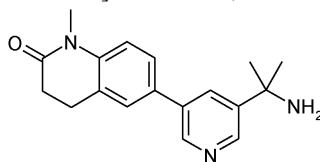
Таблица 4

Пр.	Название	Исходные вещество	Внешний вид	MS (M+H ⁺)
60	1-Метил-6-[5-((S)-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид 	трет-Бутиловый эфир (S)-3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пирролидин-1-карбоновой кислоты (пример 48)	Желтое твердое вещество	324.3
61	1-Метил-6-[5-((S)-пиперидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он 	трет-Бутиловый эфир (S)-3-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пиперидин-1-карбоновой кислоты (пример 49)	Бесцветное аморфное твердое вещество	338.3
62	1-Метил-6-[5-(пиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид 	трет-Бутиловый эфир 4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пиперидин-1-карбоновой кислоты (пример 50)	Светло-желтое твердое вещество	338.4
63	6-[5-((S)-1-Азетидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он 	трет-Бутиловый эфир (S)-2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илоксиметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (пример 45)	Светло-желтое масло	324.2
64	6-[5-((S или R)-1-Аминоэтил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид  (R или S)	{{(S или R)-1-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид (пример 56) (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты	Бесцветное твердое вещество	282.1
65	6-[5-((R или S)-1-Аминоэтил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид  (R или S)	{{(R или S)-1-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид (пример 57) (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты	Бесцветное твердое вещество	282.1

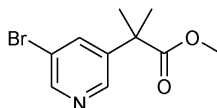
66	1-Метил-6-[5-((S)-1-пирролидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид 	трет-Бутиловый эфир (S)-2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илоксиметил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты (пример 51)	Желтое твердое вещество	338.2
67	7-Фтор-1-метил-6-[5-((R)-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид 	трет-Бутиловый эфир (R)-3-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пирролидин-1-карбоновой кислоты (пример 46)	Светло-желтое твердое вещество	342.3
68	1-Метил-6-[5-((R)-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид 	трет-Бутиловый эфир (R)-3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-пирролидин-1-карбоновой кислоты (пример 53)	Желтое твердое вещество	324.5
69	6-[5-(3-Аминооксетан-3-ил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид 	{3-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-оксетан-3-ил}-амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (пример 54)	Светло-желтое твердое вещество	310.2
70	6-[5-(Азетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид 	трет-Бутиловый эфир 3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-азетидин-1-карбоновой кислоты (пример 47)	Желтое твердое вещество	310.3
71	6-[5-((транс)-4-Аминоциклогексилокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид 	трет-Бутиловый эфир {(транс)-4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-циклогексил}-карбаминовой кислоты (пример 58)	Желтое твердое вещество	352.5

Пример 72.

6-[5-(1-Амино-1-метилэтил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он

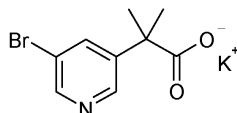


[A] Метил 2-(5-бромпиридин-3-ил)-2-метилпропионат



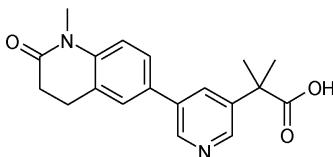
К раствору метил-2-(5-бромпиридин-3-ил)ацетата (0.7 г, 3.04 ммоль) в DMF (14 мл), охлажденному до 0°C на ледяной бане, добавляли 60% NaH в минеральном масле (0.244 г, 6.09 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем при 0°C добавляли по каплям раствор MeI (0.864 г, 6.09 ммоль) в DMF (16 мл). По окончании внесения смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли к смеси еще одну порцию 60% NaH в минеральном масле (0.073 г), и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в H₂O (15 мл) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного соединения в заголовке соединения (0.617 г, 75%) в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки. MS: 258.2 и 260.3 (M+H⁺).

[B] 2-(5-Бромпиридин-3-ил)-2-метилпропионат калия



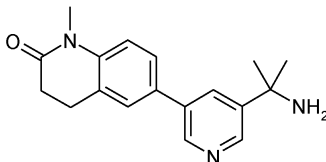
По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 59 [B], реакция метил-2-(5-бромпиридин-3-ил)-2-метилпропионата (пример 72 [A]) с 90% триметилсианолятом калия давала указанное в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. MS: 244.3 (M+H⁺).

[C] 2-Метил-2-(5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)пиридин-3-ил)пропановая кислота



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 59 [C], реакция 2-(5-бромпиридин-3-ил)-2-метилпропионата калия (пример 72 [B]) с 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-оном (промежуточный продукт А-1) в присутствии бис-(трифенилфосфин)палладия(II)хлорида и Na₂CO₃ (1 М водный раствор) давала указанное в заголовке соединения в виде коричневой пены. MS: 325.4 (M+H⁺).

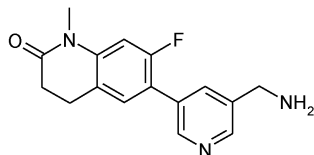
[D] 6-[5-(1-Амино-1-метилэтил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 59 [D], реакция 2-метил-2-(5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты (пример 72 [C]) с дифенилфосфорилазидом в присутствии TEA, и затем с триметилсианоатом натрия (1 М раствор в THF), давала указанное в заголовке соединения в виде светло-коричневого аморфного твердого вещества. MS: 296.5 (M+H⁺).

Пример 73.

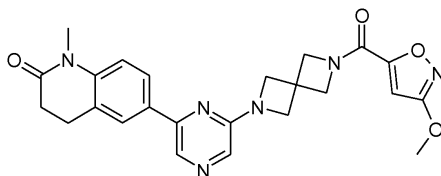
6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, реакция 3-аминометил-5-бромпиридина и 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-она (промежуточный продукт А-22) давала указанное в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS: 286.7 (M+H⁺).

Пример 74.

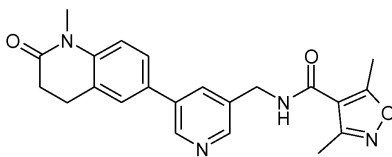
6-{6-[6-(3-Метоксиизоксазол-5-карбонил)-2,6-дизаспиро[3.3]гепт-2-ил]пиразин-2-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он



К раствору 6-(6-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиразин-2-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она 2,2,2-трифторацетата (промежуточный продукт А-36, 0.030 г, 0.067 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли 3-метоксиизоксазол-5-карбоновую кислоту (0.014 г, 0.1 ммоль) и TBUTU (0.024 г, 0.073 ммоль), а затем основание Хунига (0.022 г, 0.167 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, вливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-5% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.007 г, 20%) в виде желтого твердого вещества. MS: 461.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 75.

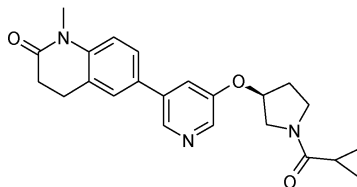
[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид-3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты



К раствору 6-(5-аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (пример 36, 0.047 г, 0.177 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновую кислоту (0.037 г, 0.266 ммоль) и TBUTU (0.063 г, 0.195 ммоль), а затем основание Хунига (0.048 г, 0.372 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали непосредственно с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ на колонке Gemini-NX, элюировали с помощью 20-98% MeOH- H_2O (0.05% TEA) с получением указанного в заголовке соединения (0.041 г, 59%) в виде бесцветного твердого вещества. MS: 391.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 76.

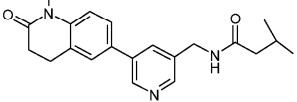
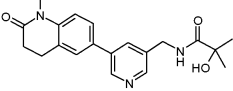
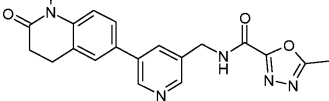
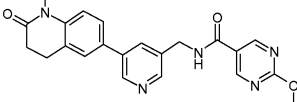
6-[5-((S)-1-Циклопропанкарбонилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он

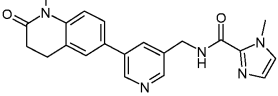
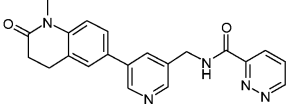
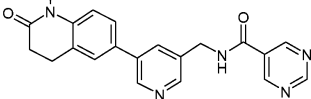
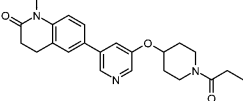


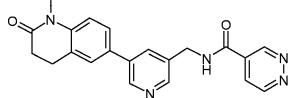
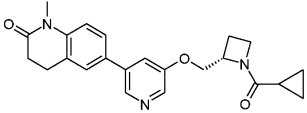
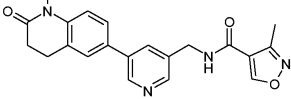
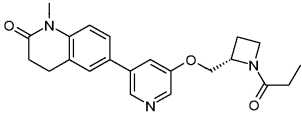
К раствору 1-метил-6-[5-((S)-пирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она гидрохлорида (пример 60, 0.05 г, 0.139 ммоль) в сухом DCM (1.5 мл) добавляли циклопропанкарбонилхлорид (0.015 г, 0.139 ммоль), а затем TEA (0.035 г, 0.347 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, вливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-5% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.032 г, 59%) в виде бесцветной пены. MS: 392.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ниже следующие соединения, перечисленные в табл. 5, были получены путем обработки подходящих исходных веществ в подходящих условиях реакции конденсации, описанных в примерах 40, 74, 75 или 76.

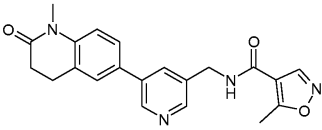
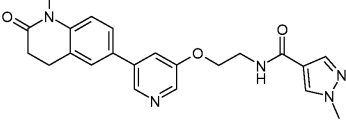
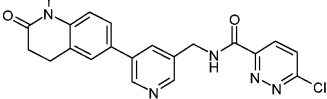
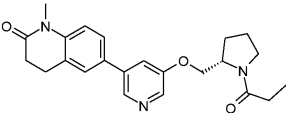
Таблица 5

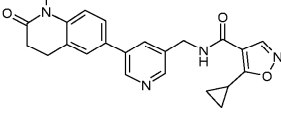
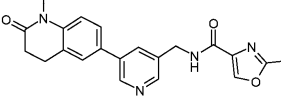
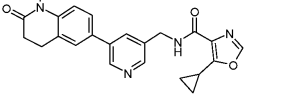
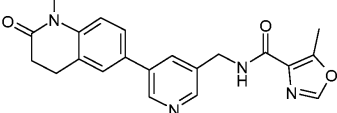
Пр.	Название	Исходные вещества	Внешний вид	MS (M+H ⁺)
			Получено по аналогии с	
77	3-Метил-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-бутирамид 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 3-метилбутановая кислота	Бесцветное твердое вещество пример 74	352.4
78	3,3,3-Трифтор-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-пропионамид	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 3,3,3-трифторпропионовая	Бесцветное твердое вещество	378.3
79	2-Гидрокси-2-метил-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-пропионамид 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 2-гидрокси-2-метилпропионовая кислота	Бесцветное твердое вещество пример 74	354.3
80	[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-метил-[1,3,4]оксадiazол-2-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 5-метил-[1,3,4]оксадiazол-2-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество пример 75	378.3
81	1-Метил-6-[5-((S)-1-пропионилпиперидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он	1-Метил-6-[5-((S)-пиперидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 61) и пропионовая	Оранжевое аморфное твердое вещество	394.1
82	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 2-метоксипиримидин-5-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 2-метоксипиримидин-5-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество пример 75	404.3

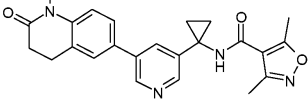
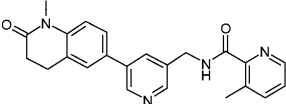
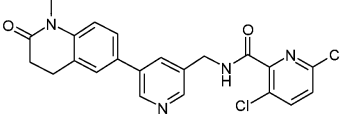
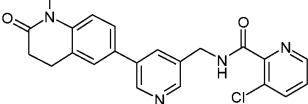
83	[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 1-метил-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (пример 36) и 1-метил-1Н-имидазол-2-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество пример 75	376.2
84	[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-трифторметил-фуран-3-карбоновая кислоты	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (пример 36) и 5-трифторметил-фуран-3-	Бесцветное аморфное твердое вещество	430.4
85	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид пиридазин-3-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (пример 36) и пиридазин-3-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество пример 75	374.3
86	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид пиримидин-5-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (пример 36) и пиримидин-5-карбоновая кислота	Светло-коричневое твердое вещество пример 75	374.3
87	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (пример 36) и 1-метил-1Н-пиразол-4-	Бесцветное твердое вещество	376.4
88	1-Метил-6-[5-(1-пропионилпиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он 	1-Метил-6-[5-(пиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 62) и пропионовая кислота	Оранжевое аморфное твердое вещество пример 74	394.1

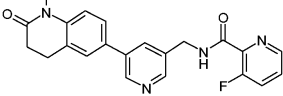
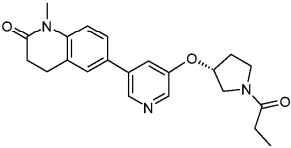
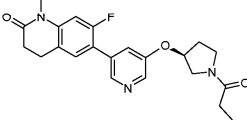
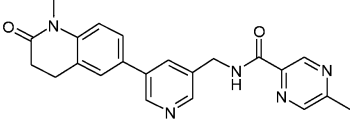
89	[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид пиридазин-4-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и пиридазин-4-карбоновая кислота	Бесцветное аморфное твердое вещество	374.3
			пример 75	
90	1-Метил-6-[5-((S)-1-пропионилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он	1-Метил-6-[5-((S)-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид (пример 60) и	Светло-желтое масла	380.3
91	6-[5-((S)-1-Циклопропанкарбонилазетидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он 	6-[5-((S)-1-Азетидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 63) и циклопропанкарбонилхлорид	Грязно-белое аморфное твердое вещество	392.2
			пример 76	
92	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 3-метилизоксазол-4-карбоновая кислота	Светло-коричневое твердое вещество	377.1
			пример 75	
93	4-Фтор-2,6-диметил-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-бензамид	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 4-фтор-2,6-диметилбензойная	Бесцветное твердое вещество	418.3
94	1-Метил-6-[5-((S)-1-пропионилазетидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он 	6-[5-((S)-1-Азетидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 63) и пропионилхлорид	Светло-желтое масло	380.3
			пример 76	

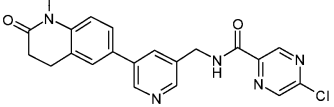
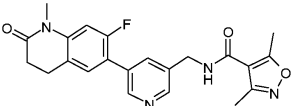
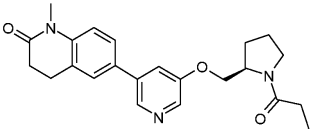
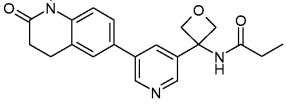
95	3,6-дихлорпиридазин-4-карбоновой кислоты [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (пример 36) и 3,6-дихлорпиридазин-4-карбоновая кислота	Бесцветное аморфное твердое вещество пример 75	442.3
96	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-циклопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пирозол-4-карбоновой кислоты	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (пример 36) и 3-циклопропил-1-(2,2,2-	Бесцветное твердое вещество	484.4
97	[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид пиридин-2-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (пример 36) и пиридин-2-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество пример 75	373.3
98	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 1,3-диметил-1Н-пирозол-4-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (пример 36) и 1,3-диметил-1Н-пирозол-4-карбоновая кислота	Бесцветное аморфное твердое вещество пример 75	390.3
99	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид пиримидин-2-карбоновой кислоты	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (пример 36) и пиримидин-2-карбоновая	Бесцветное твердое вещество	374.3
100	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 6-метоксипиридазин-3-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (пример 36) и 6-метоксипиридазин-3-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество пример 75	404.5

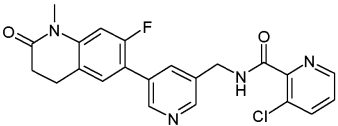
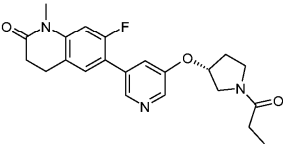
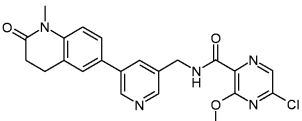
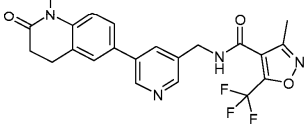
101	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-Метилизоксазол-4-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (пример 36) и 5-метилизоксазол-4-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество пример 40	377.1
102	{2-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты	6-[5-(2-Аминоэтокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 42) и 3,5-	Светло-желтое твердое вещество	421.1
103	{2-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-амид 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты 	6-[5-(2-Аминоэтокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 42) и 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество пример 75	406.4
104	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 6-хлорпиридазин-3-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (пример 36) и 6-хлорпиридазин-3-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество пример 40	408.3
105	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлор-6-метилпиридазин-4-карбоновой кислоты	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (пример 36) и 3-хлор-6-метилпиридазин-4-	Бесцветное твердое вещество	422.0
106	1-Метил-6-[5-((S)-1-пропионилпирролидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он 	1-Метил-6-[5-((S)-1-пирролидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 66) и пропионилхлорид	Бесцветное аморфное твердое вещество пример 76	394.3

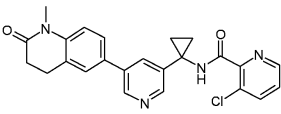
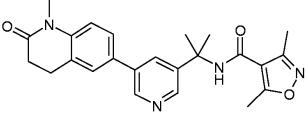
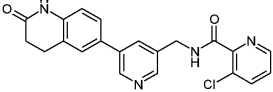
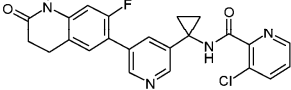
107	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-циклопропилоксазол-4-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминотилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 5-циклопропилоксазол-4-карбоновая кислота	Бесцветное аморфное твердое вещество	403.3
			пример 75	
108	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 2-метил-5-трифторметилоксазол-4-карбоновой кислоты	6-(5-Аминотилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 2-метил-5-	Бесцветное твердое вещество	445.3
109	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 2-метилоксазол-4-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминотилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 2-метилоксазол-4-карбоновая кислота	Грязно-белое твердое вещество	377.4
			пример 75	
110	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-циклопропилоксазол-4-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминотилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 5-циклопропилоксазол-4-карбоновая кислота	Бесцветное аморфное твердое вещество	403.6
			пример 75	
111	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 2,5-диметилоксазол-4-карбоновой кислоты	6-(5-Аминотилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 2,5-диметилоксазол-4-	Бесцветное твердое вещество	391.3
112	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-метилоксазол-4-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминотилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 5-метилоксазол-4-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество	377.4
			пример 75	

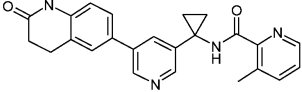
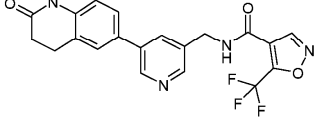
113	{1-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-циклопропил}-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты 	6-[5-(1-Аминоциклопропил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 59) и 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество пример 40	417.4
114	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 6-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты	6-(5-Аминотетилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 6-хлорпиридин-2-карбоновая	Грязно-белое твердое вещество	407.2
115	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминотетилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 3-метилпиридин-2-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество пример 75	387.2
116	[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,6-дихлорпиридин-2-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминотетилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 3,6-дихлорпиридин-2-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество пример 75	441.2
117	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 6-метилпиридин-2-карбоновой кислоты	6-(5-Аминотетилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 6-метилпиридин-2-карбоновая	Бесцветное твердое вещество	387.2
118	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминотетилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 3-хлорпиридин-2-карбоновая кислота	Грязно-белое твердое вещество пример 75	407.2

119	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-фторпиридин-2-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 3-фторпиридин-2-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество пример 75	391.2
120	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-хлор-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 5-хлор-3-метилпиридин-2-	Грязно-белое твердое вещество	421.1
121	1-Метил-6-[5-((R)-1-пропионилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он 	1-Метил-6-[5-((R)-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид (пример 68) и пропионилхлорид	Светло-желтое твердое вещество пример 76	380.2
122	7-Фтор-1-метил-6-[5-((S)-1-пропионилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он 	7-Фтор-1-метил-6-[5-((S)-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 146) и пропионилхлорид	Желтое твердое вещество пример 76	398.2
123	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-трифторметилпиримидин-2-карбоновой кислоты	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 5-трифторметилпиримидин-2-	Бесцветное твердое вещество	442.5
124	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-метилпиразин-2-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 5-метилпиразин-2-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество пример 75	388.3

125	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 5-хлорпиразин-2-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество	408.4
			пример 75	
126	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-трифтомметилпиразин-2-карбоновой кислоты	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 5-трифтомметилпиразин-2-	Бесцветное твердое вещество	442.4
127	[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 73) и 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество	409.5
			пример 40	
128	1-Метил-6-[5-((R)-1-пропионилпирролидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он 	1-Метил-6-[5-((R)-1-пирролидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид (пример 148) и пропионилхлорид	Желтое твердое вещество	394.5
			пример 76	
129	1-Метил-6-[5-(1-пропионилазетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он	6-[5-(Азетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид (пример 70) и	Бесцветное аморфное твердое вещество	366.5
130	N-{3-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-оксетан-3-ил}-пропионамид 	6-[5-(3-Аминооксетан-3-ил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид (пример 69) и пропионилхлорид	Бесцветное аморфное твердое вещество	366.1
			пример 76	

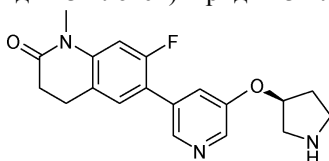
131	[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 73) и 3-хлорпиридин-2-карбоновая кислота	Грязно-белое твердое вещество пример 75	425.4
132	[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,6-дихлорпиридазин-4-карбоновой кислоты	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 73) и 3,6-дихлорпиридазин-4-карбоновая кислота	Бесцветное аморфное твердое вещество	460.3
133	7-Фтор-1-метил-6-[5-((R)-1-пропионилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он 	7-Фтор-1-метил-6-[5-((R)-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид (пример 67) и пропионилхлорид	Желтое твердое вещество пример 76	398.5
134	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-хлор-3-метоксипиразин-2-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 5-хлор-3-метоксипиразин-2-карбоновая кислота	Желтое аморфное твердое вещество пример 75	438.1
135	{{(R или S)-1-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты	6-[5-((R или S)-1-Аминоэтил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид (пример 65) и	Бесцветное твердое вещество	405.5
136	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-метил-5-трифторметилизоксазол-4-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 3-метил-5-трифторметилизоксазол-4-карбоновая кислота	Грязно-белое твердое вещество пример 40	445.5

137	{1-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-циклопропил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты 	6-[5-(1-Аминоциклопропил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 59) и 3-хлорпиридин-2-карбоновая кислота	Грязно-белое твердое вещество	433.5
			пример 75	
138	{1-Метил-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты	6-[5-(1-Амино-1-метилэтил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 72) и 3-хлорпиридин-2-	Грязно-белое аморфное твердое вещество	435.5
139	{1-Метил-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты 	6-[5-(1-Амино-1-метилэтил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 72) и 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновая кислота	Грязно-белое твердое вещество	419.5
			пример 40	
140	[5-(2-Оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 149) и 3-хлорпиридин-2-карбоновая кислота	Светло-желтое твердое вещество	393.5
			пример 75	
141	[5-(2-Оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 149) и 3,5-диметилизоксазол-4-	Бесцветное твердое вещество	377.5
142	{1-[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-циклопропил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты 	6-[5-(1-Аминоциклопропил)-пиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 150) и 3-хлорпиридин-2-карбоновая кислота	Светло-коричневое аморфное твердое вещество	451.5
			пример 75	

143	{1-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-циклопропил}-амид 3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты	6-[5-(1-Аминоциклопропил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 59) и 3-метилпиридин-2-карбоновая кислота	Бесцветное твердое вещество	413.5
			пример 75	
144	N-{(транс)-4-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-циклогексил}-пропионамид	6-[5-((транс)-4-Аминоциклогексилокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он	Бесцветное твердое вещество	408.5
145	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 5-трифтометилизоксазол-4-карбоновой кислоты	6-(5-Аминотетрагидропиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 5-трифтометилизоксазол-4-карбоновая кислота	Светло-коричневое аморфное твердое вещество	431.5
			пример 40	

Пример 146.

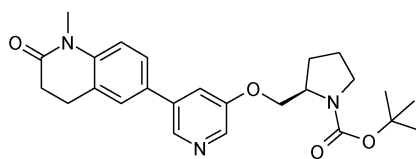
7-Фтор-1-метил-6-[5-((S)-пирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 42, реакция трет-бутилового эфира (S)-3-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)пиридин-3-илокси]пирролидин-1-карбоновой кислоты (пример 52) с хлороводородом (в диоксане) в метаноле давала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. MS: 342.1 (M+H⁺).

Пример 147.

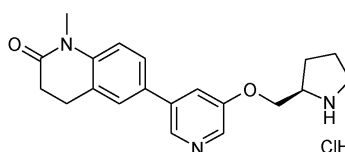
трет-Бутиловый эфир (R)-2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)пиридин-3-илоксиметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, реакция трет-бутилового эфира (R)-2-((5-бромпиридин-3-илокси)метил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт А-55) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-она (промежуточный продукт А-1) давала указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества. MS: 438.6 (M+H⁺).

Пример 148.

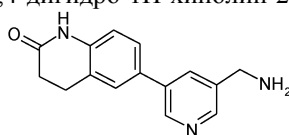
1-Метил-6-[5-((R)-1-пирролидин-2-илметокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 42, реакция трет-бутилового эфира (R)-2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)пиридин-3-илоксиметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты (пример 147) с хлороводородом (в диоксане) в метаноле давала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. MS: 338.2 (M+H⁺).

Пример 149.

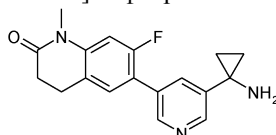
6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, реакция 3-аминометил-5-бромпиридина и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (промежуточный продукт А-34) давала указанное в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. MS: 254.4 (M+H⁺).

Пример 150.

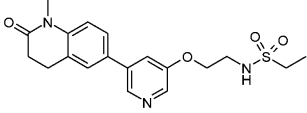
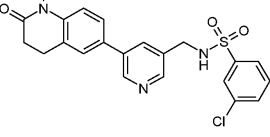
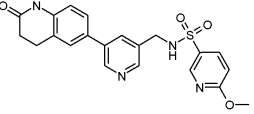
6-[5-(1-Аминоциклопропил)пиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он

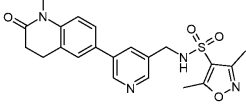
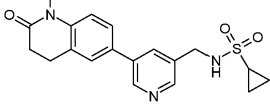
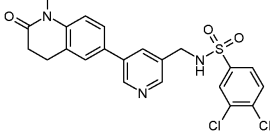
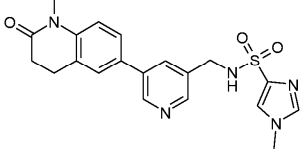
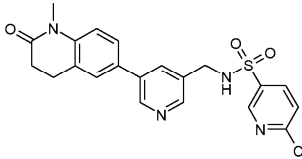


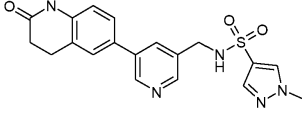
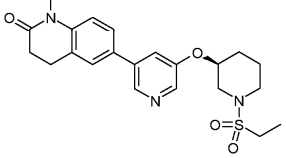
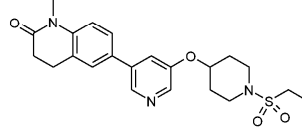
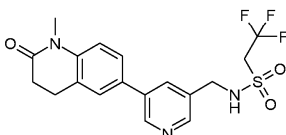
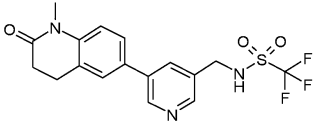
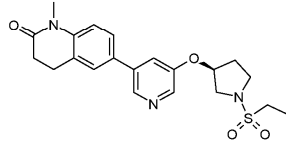
По аналогии со способами, описанными для получения соединения в примере 59, 1-(5-бромпиридин-3-ил)циклопропанкарбоксилат калия (пример 59 [B]) вводили в реакцию с 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-оном (промежуточный продукт А-22), а затем с дифенилфосфорилазидом и триметилсиланолятом натрия с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS: 312.5 (M+H⁺).

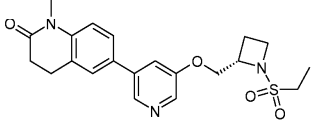
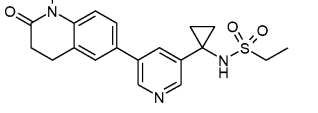
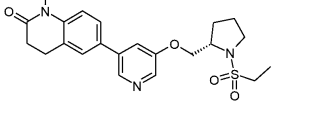
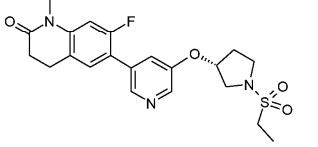
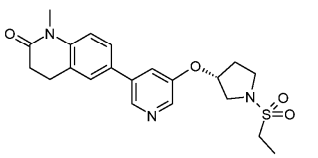
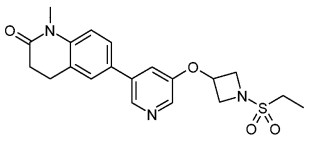
Ниже следующие соединения, перечисленные в табл. 6, были получены по аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 38, из подходящих исходных веществ.

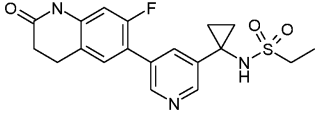
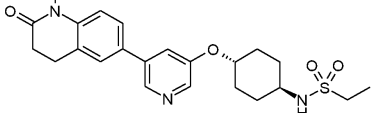
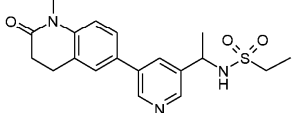
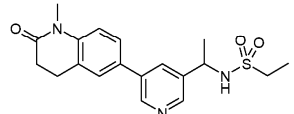
Таблица 6

Пр.	Название	Исходные вещество	Внешний вид	MS (M+H ⁺)
151	{2-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-амид этансульфоновой кислоты 	6-[5-(2-Аминоэтокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 42) и этансульфонилхлорид	Бесцветное масло	390.1
152	3-Хлор-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-бензолсульфонамид 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (пример 36) и 3-хлорбензолсульфонилхлорид	Светло-желтое твердое вещество	442.2
153	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 6-метоксипиридин-3-сульфоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (пример 36) и 6-метоксипиридин-3-сульфонилхлорид	Светло-желтое твердое вещество	439.3

154	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,5-диметилизоксазол-4-сульфоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 3,5-диметилизоксазол-4-сульфонилхлорид	Желтое твердое вещество	427.2
155	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид циклопропансульфоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и циклопропансульфонилхлорид	Грязно-белое твердое вещество	372.2
156	3,4-Дихлор-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-бензолсульфонамид 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 3,4-дихлорбензолсульфонилхлорид	Светло-желтое твердое вещество	476.1
157	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 1-метил-1Н-имидазол-4-сульфоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 1-метил-1Н-имидазол-4-сульфонилхлорид	Грязно-белое твердое вещество	412.3
158	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 6-хлорпиридин-3-сульфоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид	Светло-желтое твердое вещество	443.2

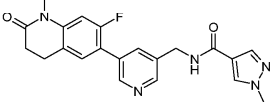
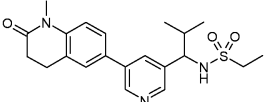
159	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 1-метил-1Н-пиразол-4-сульфоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонилхлорид	Светло-коричневое твердое вещество	412.2
160	6-[5-((S)-1-Этансульфонилпиперидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он 	1-Метил-6-[5-((S)-пиперидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 61) и этансульфонилхлорид	Бесцветное твердое вещество	430.1
161	6-[5-(1-Этансульфонилпиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он 	1-Метил-6-[5-(пиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид (пример 62) и этансульфонилхлорид	Бесцветное аморфное твердое вещество	430.1
162	[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 2,2,2-трифторэтансульфоновой кислоты 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и 2,2,2-трифторэтансульфонилхлорид	Бесцветное твердое вещество	414.1
163	С,С,С-Трифтор-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид 	6-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 36) и трифторметан-сульфонилхлорид	Бесцветное аморфное твердое вещество	400.0
164	6-[5-((S)-1-Этансульфонилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он 	1-Метил-6-[5-((S)-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид (пример 60) и этансульфонилхлорид	Бесцветное аморфное твердое вещество	416.1

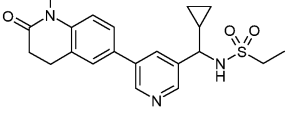
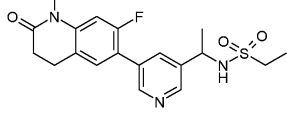
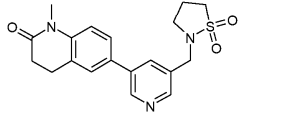
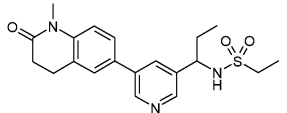
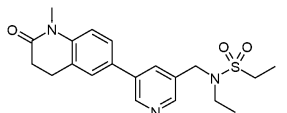
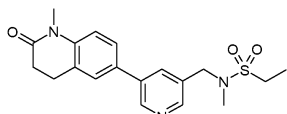
165	6-[5-((S)-1-Этансульфонилазетидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он 	6-[5-((S)-1-Азетидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (пример 63) и этансульфонилхлорид	Бесцветное твердое вещество	416.1
166	{1-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-циклопропил}-амид этансульфоновой кислоты 	6-[5-(1-Аминоциклопропил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (пример 59) и этансульфонилхлорид	Грязно-белое твердое вещество	386.3
167	6-[5-((S)-1-Этансульфонилпирролидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он 	1-Метил-6-[5-((S)-1-пирролидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 66) и этансульфонилхлорид	Бесцветное аморфное твердое вещество	430.5
168	6-[5-((R)-1-Этансульфонилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он 	7-Фтор-1-метил-6-[5-((R)-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 67) и этансульфонилхлорид	Грязно-белое твердое вещество	434.4
169	6-[5-((R)-1-Этансульфонилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он 	1-Метил-6-[5-((R)-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 68) и этансульфонилхлорид	Бесцветное масло	416.4
170	6-[5-(1-Этансульфонилазетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он 	6-[5-(Азетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 70) и этансульфонилхлорид	Бесцветное аморфное твердое вещество	402.5

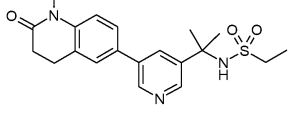
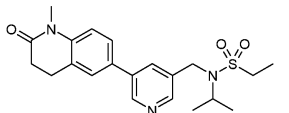
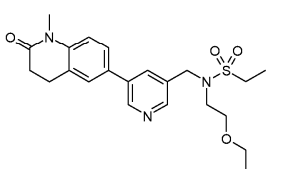
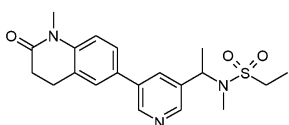
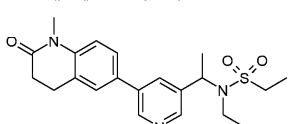
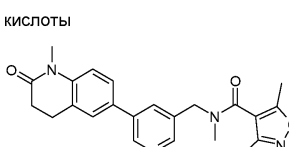
171	{1-[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-циклопропил}-амид этансульфоновой кислоты 	6-[5-(1-Аминоциклопропил)-пиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (пример 150) и этансульфонилхлорид	Коричневое аморфное твердое вещество	404.5
172	{(транс)-4-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-циклогексил}-амид этансульфоновой кислоты 	6-[5-((транс)-4-Аминоциклогексилокси)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид (пример 71) и этансульфонилхлорид	Желтое аморфное твердое вещество	444.4
173	{(R или S)-1-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид этансульфоновой кислоты  (R или S)	6-[5-((R или S)-1-Аминоэтил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид (пример 65) и этансульфонилхлорид	Бесцветное аморфное твердое вещество	374.1
174	{(S или R)-1-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид этансульфоновой кислоты  (R или S)	6-[5-((S или R)-1-Аминоэтил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид (пример 64) и этансульфонилхлорид	Бесцветное аморфное твердое вещество	374.0

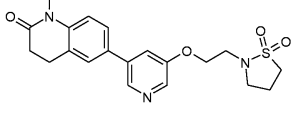
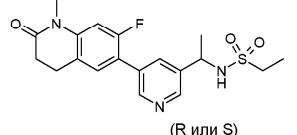
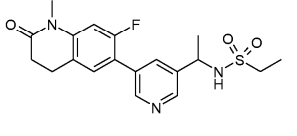
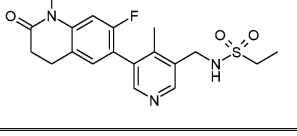
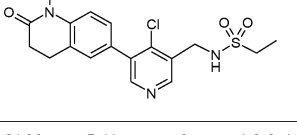
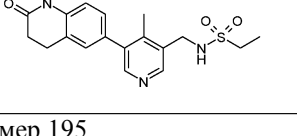
Ниже следующие соединения, перечисленные в табл. 7, были получены по аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, из подходящих исходных веществ.

Таблица 7

Пр.	Название	Исходные вещества	Внешний вид	MS (M+H ⁺)
175	[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты 	(5-Бромпиридин-3-илметил)-амид 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (промежуточный продукт A-47) и 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт A-22)	Бесцветное твердое вещество	394.0
176	{2-Метил-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-пропил}-амид (рац)-этансульфоновой кислоты 	(рац)-N-(1-(5-Бромпиридин-3-ил)-2-метилпропил)этансульфонамид (промежуточный продукт A-40) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт A-1)	Желтое твердое вещество	402.5

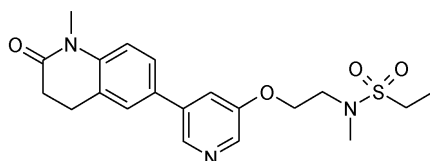
177	{Циклопропил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-метил}-амид (рац)-этансульфоновой кислоты 	(рац)-N-((5-Бромпиридин-3-ил)(циклопропил)метил)этансульфонамид (промежуточный продукт А-39) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное аморфное твердое вещество	400.3
178	{1-[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид (рац)-этансульфоновой кислоты 	(рац)-N-(1-(5-Бромпиридин-3-ил)этил)этансульфонамид (промежуточный продукт А-37) и 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-22)	Бесцветное аморфное твердое вещество	392.1
179	6-[5-(1,1-Диоксо-1λ⁶-изотиазолидин-2-илметил)-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он 	2-(5-Бромпиридин-3-илметил)-изотиазолидин 1,1-диоксид (промежуточный продукт А-48) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное твердое вещество	372.1
180	{1-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-пропил}-амид (рац)-этансульфоновой кислоты 	(рац)-N-(1-(5-Бромпиридин-3-ил)пропил)этансульфонамид (промежуточный продукт А-38) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Светло-желтое аморфное твердое вещество	388.0
181	Этил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты 	N-((5-Бромпиридин-3-ил)метил)-N-этилэтансульфонамид (промежуточный продукт А-42) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Светло-желтое аморфное твердое вещество	388.2
182	Метил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты 	N-((5-Бромпиридин-3-ил)метил)-N-метилэтансульфонамид (промежуточный продукт А-41) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное твердое вещество	374.1

183	{1-Метил-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид этансульфоновой кислоты 	N-(2-(5-Бромпиридин-3-ил)пропан-2-ил)этансульфонамид (промежуточный продукт А-49) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное твердое вещество	388.0
184	Изопропил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты 	N-((5-Бромпиридин-3-ил)метил)-N-изопропилэтансульфонамид (промежуточный продукт А-43) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное твердое вещество	402.2
185	(2-Этоксизтил)-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты 	N-((5-Бромпиридин-3-ил)метил)-N-2-этоксизтилэтансульфонамид (промежуточный продукт А-44) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное твердое вещество	432.3
186	Метил-{1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид (рац)-этансульфоновой кислоты 	(рац)-N-(1-(5-Бромпиридин-3-ил)этил)-N-метилэтансульфонамид (промежуточный продукт А-45) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное аморфное твердое вещество	388.4
187	Этил-{1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид (рац)-этансульфоновой кислоты 	(рац)-N-(1-(5-Бромпиридин-3-ил)этил)-N-этилэтансульфонамид (промежуточный продукт А-46) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное аморфное твердое вещество	402.5
188	Метил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты 	N-((5-Бромпиридин-3-ил)метил)-N,3,5-триметилизоксазол-4-карбоксамид (промежуточный продукт А-50) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное твердое вещество	405.5

189	6-[5-[2-(1,1-Диоксо-1λ ⁶ -изотиазолидин-2-ил)-этокси]-пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он 	3-Бром-5-[2-(1,1-диоксо-1λ ⁶ -изотиазолидин-2-ил)-этокси]-пиридин (промежуточный продукт А-51) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Светло-желтое масло	402.4
190	{{(R или S)-1-[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид этансульфоновой кислоты  (R или S)	(рац)-N-(1-(5-Бромпиридин-3-ил)этил)этансульфонамид (промежуточный продукт А-37) и 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-22), а затем разделение с помощью хиральной ВЭЖХ.	Бесцветное аморфное твердое вещество	392.1
191	{{(S или R)-1-[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-амид этансульфоновой кислоты  (R или S)	(рац)-N-(1-(5-Бромпиридин-3-ил)этил)этансульфонамид (промежуточный продукт А-37) и 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-22), а затем разделение с помощью хиральной ВЭЖХ.	Бесцветное аморфное твердое вещество	392.1
192	[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты 	N-((5-Бром-4-метилпиридин-3-ил)метил)этансульфонамид (промежуточный продукт А-52) и 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-22).	Бесцветное твердое вещество	392.5
193	[4-Хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты 	N-((5-Бром-4-хлорпиридин-3-ил)метил)этансульфонамид (промежуточный продукт А-53) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Бесцветное твердое вещество	394.3
194	[4-Метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты 	N-((5-Бром-4-метилпиридин-3-ил)метил)этансульфонамид (промежуточный продукт А-52) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1)	Серое твердое вещество	374.4

Пример 195.

Метил-{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}амидэтансульфоновой кислоты

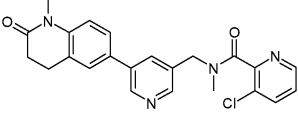
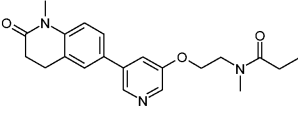
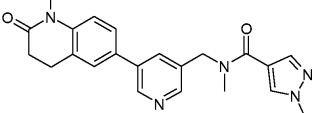
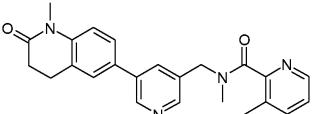


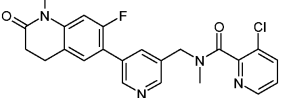
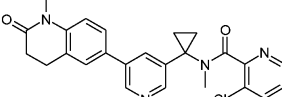
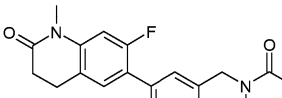
К раствору {2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}амида этансульфоновой кислоты (пример 151, 0.06 г, 0.154 ммоль) в DMF (1.5 мл), охлажденному до 0°C на ледяной бане, добавляли 60% NaH в минеральном масле (0.008 г, 0.2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли MeI (0.026 г, 0.185 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C еще в течение 30 мин. Смесь гасили водным раствором аммиака (1 мл), разбавляли со-

левым раствором (5 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-5% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.050 г, 80%) в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. MS: 404.4 (M+H⁺).

Ниже следующие соединения, перечисленные в табл. 8, были получены по аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 195, из подходящих исходных веществ.

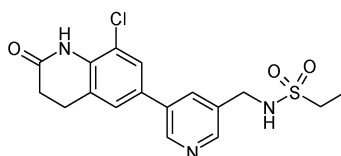
Таблица 8

Пр.	Название	Исходные вещества	Внешний вид	MS (M+H ⁺)
196	Метил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-[хлорпиридин-2-карбоновой кислоты]	 [5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты (пример 118)	Бесцветное аморфное твердое вещество	421.4
197	N-Метил-N-{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-пропионамид	 N-{2-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илокси]-этил}-пропионамид (пример 43)	Бесцветное аморфное твердое вещество	368.3
198	Метил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты	 [5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (пример 87)	Бесцветное аморфное твердое вещество	390.4
199	Метил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты	 [5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты (пример 115)	Бесцветное аморфное твердое вещество	401.5

200	[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-метиламид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты 	[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты (пример 131)	Грязно-белое аморфное твердое вещество	439.1
201	Метил-{1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-циклопропил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты 	{1-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-ил]-циклопропил}-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты (пример 137)	Бесцветное аморфное твердое вещество	447.4
202	[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-метиламид 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты 	[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (пример 175)	Светло-коричневое твердое вещество	408.5

Пример 203.

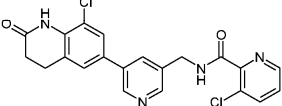
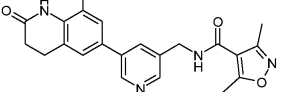
[5-(8-Хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты



К раствору [5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амида этансульфоновой кислоты (пример 55, 0.681 г, 0.197 ммоль) в DMF (1 мл), нагретому до 65°C, добавляли N-хлорсукцинимид (0.034 г, 0.256 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, вливали в воду (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ на колонке Gemini-NX, элюировали с помощью MeOH-H₂O (0.05% TEA) с получением указанного в заголовке соединения (0.025 г, 33%) в виде бесцветного аморфного твердого вещества. MS: 380.4 (M+H⁺).

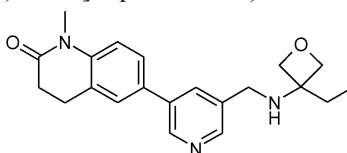
Ниже следующие соединения, перечисленные в табл. 9, были получены по аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 203, из подходящих исходных веществ.

Таблица 9

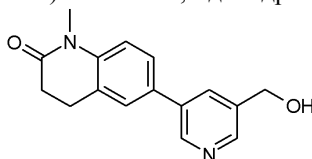
Пр.	Название	Исходные вещество	Внешний вид	MS (M+H ⁺)
204	[5-(8-Хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты 	[5-(2-оксо-1,2,3,4-Тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты (пример 140)	Бесцветное твердое вещество	427.4
205	[5-(8-Хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты 	[5-(2-Оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-пиридин-3-илметил]-амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты (пример 141)	Бесцветное твердое вещество	411.4

Пример 206.

6-{5-[(3-Этилоксетан-3-иламино)метил]пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он

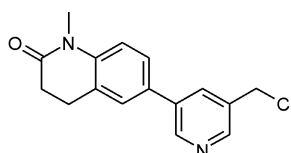


[A] 6-(5-Гидроксиметилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



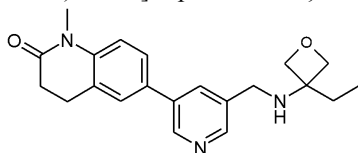
Во флакон для микроволнового облучения вносили (5-бромпиридин-3-ил)метанол (376 мг, 2.0 ммоль), 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1) (574 мг, 2.0 ммоль) и DMF (4 мл). После продувания реакционной смеси с помощью аргона добавляли бис-(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид (140 мг, 0.2 ммоль) и 2н. водный раствор Na₂CO₃ (2.0 мл, 4 ммоль), и реакционную смесь нагревали в микроволновом шкафу при 120°C в течение 50 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через Dicalite и промывали с помощью EtOAc (2×20 мл). Полученный фильтрат промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-5% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (198 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. MS: 269.2 (M+H⁺).

[B] 6-(5-Хлорметилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



При 0°C 6-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (190 мг, 0.7 ммоль) в DCM (15 мл) медленно обрабатывали тионилхлоридом (0.32 мл, 4.0 ммоль). По окончании внесения реакционную смесь перемешивали при 2-5°C в течение 2 ч, после чего ее вливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл). После экстракции с помощью EtOAc, органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 93.5%) в виде желтого масла. MS: 287.1 (M+H⁺).

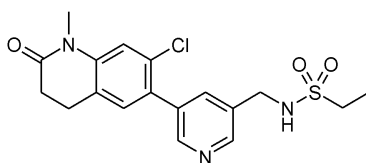
[C] 6-{5-[(3-Этилоксетан-3-иламино)метил]пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



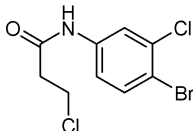
К раствору 6-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (190 мг, 0.66 ммоль) в DMF (5.0 мл) добавляли при перемешивании, при комнатной температуре K_2CO_3 (276 мг, 2.0 ммоль) и 3-этилоксетан-3-иламин (415 мг, 3.0 ммоль), и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 12 ч. После экстракции с помощью EtOAc, органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали в ходе препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 17.2%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS: 352.1 ($M+H^+$).

Пример 207.

[5-(7-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты

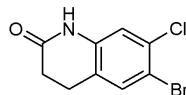


[A] N-(4-Бром-3-хлорфенил)-3-хлорпропионамид



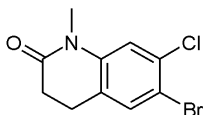
К раствору 4-бром-3-хлоранилина (6.0 г, 29.1 ммоль) и пиридина (3.45 г, 43.6 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (50 мл) добавляли по каплям 3-хлорпропионилхлорид (5.53 г, 43.6 ммоль) при 15°C. Перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, после чего смесь промывали водой и затем хлороводородной кислотой (2н. водный раствор). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. После фильтрации растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт N-(4-бром-3-хлорфенил)-3-хлорпропионамид (8.20 г, выход: 95%) получали в виде масла. MS: 298.0 ($M+H^+$).

[B] 6-Бром-7-хлор-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



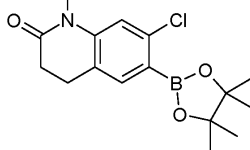
В колбу на 50 мл с магнитной мешалкой, высушенную пламенем, вносили N-(4-бром-3-хлорфенил)-3-хлорпропионамид (1.0 г, 3.36 ммоль) и хлорид алюминия (0.67 г, 5.04 ммоль). Колбу нагревали при 135~140°C в течение 2 ч на предварительно нагретой масляной бане. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь медленно обрабатывали ледяной водой, затем экстрагировали с помощью EtOAc. органический слой промывали последовательно водой и солевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания растворителя остаток очищали перекристаллизацией из EtOAc (2 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединения (0.44 г, 50%) в виде твердого вещества. MS: 260.0 ($M+H^+$).

[C] 6-Бром-7-хлор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



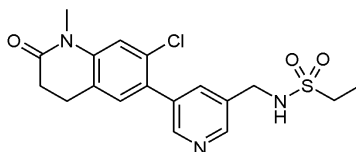
К раствору 6-бром-7-хлор-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (0.52 г, 2.0 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли трет-бутоксид калия (0.45 г, 4.0 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли метилиодид (0.18 г, 1.29 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, после чего добавляли воду. После экстракции реакционной смеси с помощью EtOAc, органический слой последовательно промывали водой и солевым раствором. Затем его высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (0.49 г, 90%) в виде белого твердого вещества. MS: 274.0 ($M+H^+$).

[D] 7-Хлор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



Смесь 6-бром-7-хлор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (0.1 г, 0.36 ммоль), бис-(пинаколато)диборона (0.13 г, 0.55 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлор-палладия(II) (14.7 мг, 0.018 ммоль) и ацетата калия (0.11 г, 1.08 ммоль) в диоксане (3 мл) нагревали при микроволновом облучении при 100°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, высушивали над безводным Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 30% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (82 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. MS: 322.1 (M+H)⁺.

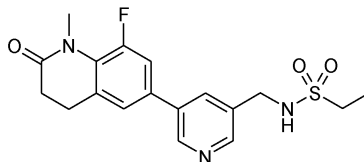
[E] [5-(7-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты



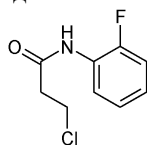
Смесь 7-хлор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (20 мг, 0.06 ммоль), (5-бромпиридин-3-илметил)амида этансульфоновой кислоты (промежуточный продукт А-11, 26 мг, 0.09 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (4.2 мг, 0.006 ммоль) и карбоната натрия (2н. водный раствор, 0.06 мл) в DMF (1 мл) нагревали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали в ходе препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (7.1 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. MS, 394.2 (M+H)⁺.

Пример 208.

[5-(8-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты

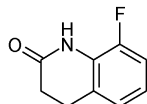


[A] 3-Хлор-N-(2-фтор-фенил)пропионамид



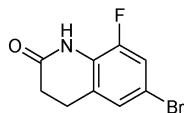
К раствору 2-фторанилина (6.67 г, 60 ммоль) и пиридина (5.21 г, 66 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (50 мл) добавляли по каплям 3-хлорпропионилхлорид (8.38 г, 66 ммоль) при 15°C. Перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего смесь промывали водой и затем хлороводородной кислотой (2н. водный раствор). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (10.9 г, выход: 90%) в виде масла. MS: 202.1 (M+H)⁺.

[B] 8-Фтор-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



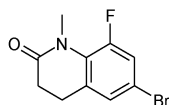
В колбу на 50 мл с магнитной мешалкой, высушенную пламенем, вносили 3-хлор-N-(2-фтор-фенил)пропионамид (5.33 г, 26.5 ммоль) и хлорид алюминия (5.30 г, 39.7 ммоль). Колбу нагревали при 160°C в течение 1.5 ч на предварительно нагретой масляной бане. После охлаждения до комнатной температуры смесь медленно обрабатывали ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали последовательно водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток затем очищали флэш-хроматографией (силикагель, 30% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (3.1 г, 70%) в виде твердого вещества. MS: 166.0 (M+H)⁺.

[C] 6-Бром-8-фтор-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



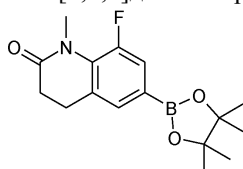
При 0°C к раствору 8-фтор-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (0.52 г, 3.2 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли по каплям NBS (0.62 г, 3.5 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, после чего ее обрабатывали водой. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрацией, промывали эфиром и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0.65 г, 85%) в виде белого твердого вещества. MS: 244.1 (M+H)⁺.

[D] 6-Бром-8-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



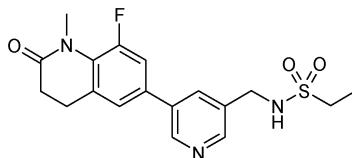
Раствор 6-бром-8-фтор-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (0.21 г, 0.86 ммоль) в DMF (2 мл) обрабатывали трет-бутоксидом калия (0.19 г, 1.72 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли метилиодид (0.18 г, 1.29 ммоль). Перемешивали в течение 2 ч, после чего реакционную смесь обрабатывали водой, экстрагировали с помощью EtOAc, промывали последовательно водой и соевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении, неочищенный продукт (0.18 г, 80%) получали в виде белого твердого вещества. MS: 258.0 (M+H)⁺.

[E] 8-Фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



Смесь 6-бром-8-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (0.18 г, 0.36 ммоль), бис-(пинаколато)диборона (0.25 г, 1.05 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-дихлорпалладия(II) (28.6 мг, 0.035 ммоль) и ацетата калия (0.21 г, 2.1 ммоль) в диоксане (3 мл) нагревали при микроволновом облучении при 100°C в течение 3 ч. После разбавления с помощью EtOAc органический слой промывали водой, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали флэш-хроматографией (силикагель, 30% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (0.15 г, 70%) в виде белого твердого вещества. MS: 306.2 (M+H)⁺.

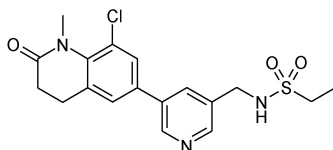
[F] [5-(8-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты



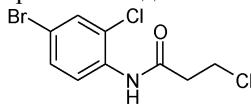
Смесь 8-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (20 мг, 0.066 ммоль), (5-бромпиридин-3-илметил)амида этансульфоновой кислоты (промежуточный продукт A-11, 27.4 мг, 0.098 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (4.6 мг, 0.0066 ммоль) и водного раствора карбоната натрия (2н, 0.07 мл) в DMF (1 мл) нагревали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Полученную реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали в ходе препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (12.4 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. MS: 378.1 (M+H)⁺.

Пример 209.

[5-(8-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты

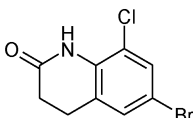


[A] N-(4-Бром-2-хлорфенил)-3-хлорпропионамид



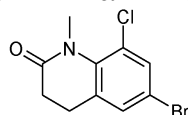
К раствору 4-бром-2-хлорфениламина (32 г, 0.15 моль) и пиридина (13.45 г, 0.17 моль) в DCM (200 мл) добавляли по каплям 3-хлорпропионилхлорид (21.65 г, 0.17 моль) при 15°C. Перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего смесь промывали водой и затем хлороводородной кислотой (2н., водный раствор). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (10.9 г, выход: 90%) в виде белого твердого вещества.

[B] 6-Бром-8-хлор-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



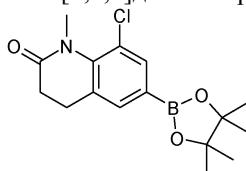
В колбу на 500 мл с магнитной мешалкой, высушенную пламенем, вносили N-(4-бром-2-хлорфенил)-3-хлорпропионамид (29.7 г, 0.1 моль) и хлорид алюминия (53.3 г, 0.4 моль). Колбу нагревали при 140°C в течение 1 ч на предварительно нагретой масляной бане. После охлаждения до комнатной температуры смесь медленно обрабатывали ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой последовательно промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток затем очищали флэш-хроматографией (силикагель, 30% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (7.0 г, 27%) в виде белого твердого вещества.

[C] 6-Бром-8-хлор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



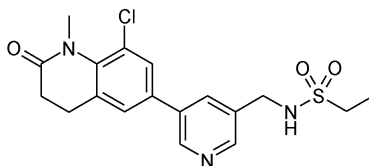
Раствор 6-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (7.0 г, 26.9 ммоль) в DMF (100 мл) обрабатывали трет-бутоксидом калия (6.0 г, 53.8 ммоль) при 0°C порциями. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли метилиодид (5.0 г, 35.0 ммоль). Перемешивали в течение 12 ч, после чего реакционную смесь обрабатывали водой, экстрагировали с помощью EtOAc, промывали водой и соевым раствором последовательно и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После удаления растворителя при пониженном давлении получали неочищенный продукт (3.3 г, 45%) в виде белого твердого вещества.

[D] 8-Хлор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



Смесь 6-бром-8-хлор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (0.23 г, 0.84 ммоль), бис-(пинаколато)диборона (0.255 г, 1.01 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-дихлорпалладия(II) (30.7 мг, 0.04 ммоль) и ацетата калия (0.247 г, 2.52 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали при микроволновом облучении при 80°C в течение ночи. После разбавления с помощью EtOAc органический слой промывали водой, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали флэш-хроматографией (силикагель, 30% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (0.17 г, 63%) в виде белого твердого вещества.

[E] [5-(8-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты

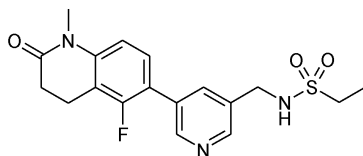


К раствору 8-хлор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (160 мг, 0.5 ммоль) и (5-бромпиридин-3-илметил)амида этансульфоновой кислоты (промежуточный продукт А-11, 158 мг, 0.6 ммоль) в DMF (3 мл) в атмосфере аргона добавляли бис-(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид (4 мг, 0.05 ммоль), а затем 1н. водный раствор Na_2CO_3 (1 мл). Полученную реакционную смесь затем нагревали при микроволновом облучении при 110°C в течение 45 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (5

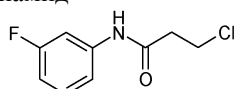
мл) и вливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который затем очищали в ходе препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. MS: 394.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 210.

[5-(5-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты

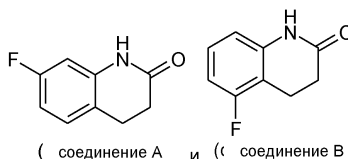


[A] 3-Хлор-N-(3-фтор-фенил)пропионамид



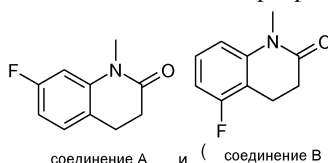
К раствору 3-фторанилина (10 мл, 104.02 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли пиридин (21 мл, 260.2 ммоль) и 3-хлорпропионилхлорид (12 мл, 124.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре до полного исчезновения исходного вещества, по данным LC-MS. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc . Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[B] 7-Фтор-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (соединение A) и 5-фтор-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (соединение B)



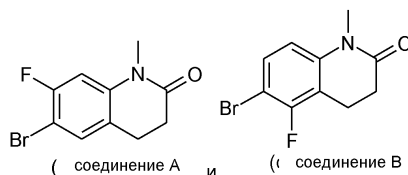
В колбу на 50 мл с магнитной мешалкой, высушенную пламенем, вносили 3-хлор-N-(3-фтор-фенил)пропионамид (10 г, 49.6 ммоль) и AlCl_3 (23.1 г, 173.6 ммоль). Колбу нагревали при 120~125°C в течение 2 ч на предварительно нагретой масляной бане до завершения реакции, что отслеживали с помощью анализа LC-MS. После охлаждения до комнатной температуры смесь медленно обрабатывали ледяной водой. После экстракции с помощью EtOAc объединенные органические слои последовательно промывали водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества в виде неочищенной смеси двух региоизомерных продуктов (A:B) в соотношении 5.3:1. (7.63 г, 93.2%).

[C] 7-Фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он и 5-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



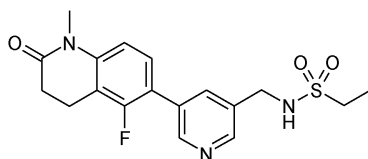
К ледяному раствору смеси 7-фтор-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она и 5-фтор-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (16.5 г, 0.1 моль) в DMF (200 мл) добавляли двумя порциями трет-бутоксид калия (22.4 г, 0.2 моль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли MeI (25.4 г, 0.18 моль). По окончании внесения реакцию смесь медленно доводили до КТ и перемешивали при КТ в течение ночи. Затем ее разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и вливали в 200 мл 1 М водного раствора HCl . После экстракции с помощью EtOAc (200 мл, 3×) объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде масла (16.0 г, 89%). Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[D] 6-Бром-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он и 6-бром-5-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



К ледяному раствору смеси 7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она и 5-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (16.0 г, 89.4 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли NBS (16.0 г, 89.4 ммоль). По окончании внесения реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Когда, по данным LC-MS, реакция была завершена, смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и вливали в 500 мл воды. Водный слой затем экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл, 3×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного, указанного в заголовке соединения в виде масла (18.0 г, 78%). Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

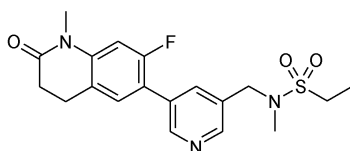
[E] [5-(5-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения промежуточных продуктов A-1 [B], смесь 6-бром-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она и 6-бром-5-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она вводили реакцию с 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксабороланом) в присутствии ацетата калия и $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, и продукт этой реакции затем вводил в реакцию с (5-бромпиридин-3-илметил)амидом этансульфоновой кислоты (промежуточный продукт A-11) по аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45. Неочищенный продукт реакции отделяли с помощью препаративной ВЭЖХ с получением [5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амида этансульфоновой кислоты (пример 16), а также указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS: 378.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 211.

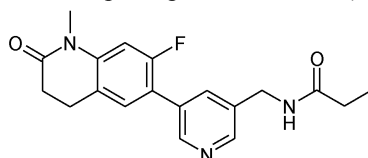
[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]метиламидэтан сульфоновой кислоты



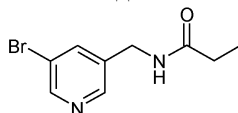
К раствору [5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амида этансульфоновой кислоты (пример 16, 0.15 г, 0.39 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли трет-бутоксид калия (67.2 мг, 0.60 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, после чего добавляли по каплям метилиодид (84.6 мг, 0.6 ммоль). Перемешивали в течение 2 ч, после чего смесь обрабатывали водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои затем последовательно промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали флэш-хроматографией (силикагель, 5% метанол в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (93 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. MS: 392.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 212.

N-[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]пропионамид

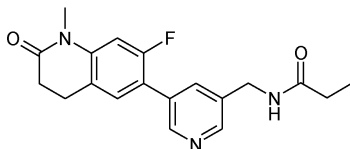


[A] N-(5-Бромпиридин-3-илметил)пропионамид



К раствору пропионамида (146 мг, 2.0 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NaN (61 мг, 2.4 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего добавляли 3-бром-5-хлорметилпиридин (промежуточный продукт А-12 [А], 412 мг, 2.0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего добавляли воду. Затем реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 82%) в виде твердого вещества.

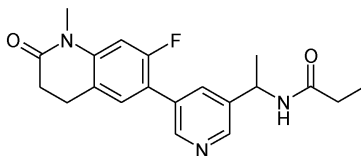
[В] N-[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]пропионамид



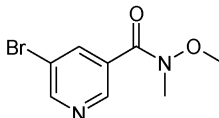
К смеси 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (промежуточный продукт А-22, 168 г, 0.55 ммоль) и N-(5-бромпиридин-3-илметил)пропионамида (122 мг, 0.5 ммоль) в DMF (3 мл), через которую продували аргон в течение 1 мин, добавляли бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (38 мг, 0.054 ммоль) и 1н. водный раствор Na₂CO₃ (2.5 мл). Затем полученную реакционную смесь нагревали при микроволновом облучении при 110°C в течение 45 мин. После охлаждения до комнатной температуры, ее разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и вливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл), и объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали в ходе препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. MS: 342.1 (M+H)⁺.

Пример 213.

(рац)-N-{1-[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}пропионамид

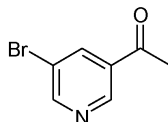


[А] 5-Бром-N-метокси-N-метилникотинамид



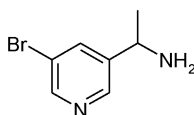
К раствору 5-бром-никотиновой кислоты (2.02 г, 10 ммоль) и O,N-диметилгидроксиламина (670 мг, 11 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли HOBt (400 мг, 0.3 ммоль), EDCI (2.09 г, 11 ммоль) и Et₃N (1.11 г, 11 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (2.08 г, 85%) в виде твердого вещества.

[В] 1-(5-Бромпиридин-3-ил)этанон



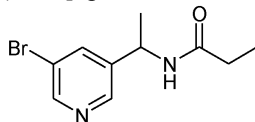
К раствору 5-бром-N-метокси-N-метилникотинамида (2.08 г, 8.5 ммоль) в THF (20 мл) добавляли MeMgBr (1.52 г, 12.75 ммоль) при -78°C. По окончании внесения реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего гасили водой. После экстракции с помощью EtOAc органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали флэш-хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1.5 г, 88%).

[С] (рац)-1-(5-Бромпиридин-3-ил)этиламин



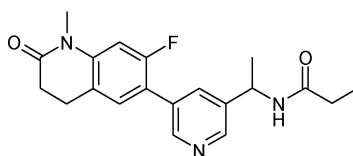
К раствору 1-(5-бромпиридин-3-ил)этанона (400 мг, 2 ммоль) в метанольном растворе аммиака (10 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (1.14 г, 4 ммоль). Полученную реакционную смесь выдерживали при температуре флегмы и перемешивали в течение ночи. После охлаждения при 0°C к смеси добавляли NaBH_4 , доводили ее до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc . Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Его непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[D] (рац)-N-[1-(5-Бромпиридин-3-ил)этил]пропионамид



При 0°C к раствору (рац)-1-(5-бромпиридин-3-ил)этиламина (201 мг, 1 ммоль) и Et_3N (153 мг, 1.5 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли по каплям пропионилхлорид (138 мг, 1.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего ее концентрировали досуха. Остаток перерастворили в EtOAc и промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 78%).

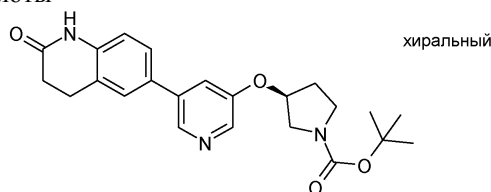
[E] (рац)-N-{1-[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}-пропионамид



К смеси 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (промежуточный продукт А-22, 168 г, 0.55 ммоль) и (рац)-N-[1-(5-бромпиридин-3-ил)этил]пропионамида (125 мг, 0.5 ммоль) в DMF (3 мл), через которую продували аргон в течение 1 мин, добавляли бис-(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид (38 мг, 0.054 ммоль) и 1н. водный раствор Na_2CO_3 (2.5 мл). Затем полученную реакционную смесь нагревали при микроволновом облучении при 100°C в течение 45 мин. После охлаждения до комнатной температуры ее разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и вливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл) и объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали в ходе препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. MS: 356.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 214.

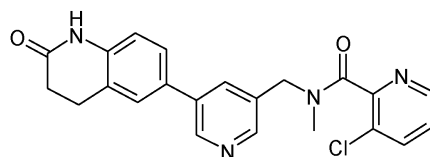
трет-Бутиловый эфир (S)-3-[5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]-пирролидин-1-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (промежуточный продукт А-34) конденсировали с трет-бутиловым эфиром (S)-3-(5-бромпиридин-3-илокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт А-29) с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-серого аморфного твердого вещества. MS: 410.6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 215.

Метил-[5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты

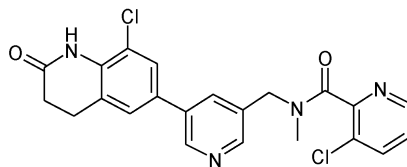


По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (промежуточный продукт А-34) конденсировали с N-((5-бромпиридин-3-ил)метил)-3-хлор-N-метилпиколинамидом (промежуточный

продукт А-57) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого аморфного твердого вещества. MS: 407.5 ($M+H^+$).

Пример 216.

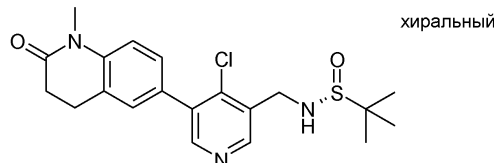
[5-(8-Хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]метиламид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 203, метил-[5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты (пример 215) вводили в реакцию с N-хлорсукцинимидом с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. MS: 441.5 ($M+H^+$).

Пример 217.

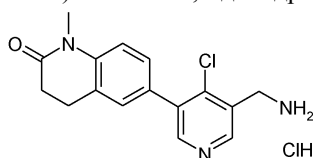
[4-Хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1) конденсировали с (R)-N-((5-бром-4-хлорпиридин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамидом (промежуточный продукт А-58) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества. MS: 406.4 ($M+H^+$).

Пример 218.

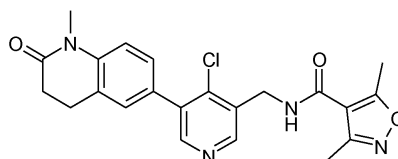
6-(5-Аминометил-4-хлорпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 42, реакция [4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амида (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (пример 217) с хлороводородом (в диоксане) в метаноле давала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. MS: 302.4 ($M+H^+$).

Пример 219.

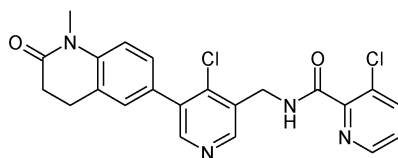
[4-Хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты



К раствору 6-(5-аминометил-4-хлорпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она гидрохлорида (пример 218, 0.05 г, 0.148 ммоль) в сухом DMF (1 мл) добавляли EDCI (0.034 г, 0.077 ммоль), гидроксibenзотриазол (0.017 г, 0.077 ммоль), основание Хунига (0.057 г, 0.443 ммоль) и 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновую кислоту (0.021 г, 0.148 ммоль), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, вливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-5% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.03 г, 48%) в виде бесцветного твердого вещества. MS: 425.4 ($M+H^+$).

Пример 220.

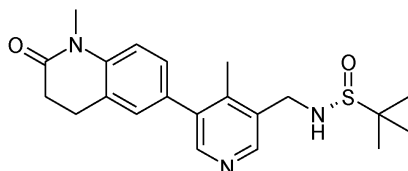
[4-Хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 75, 6-(5-аминометил-4-хлорпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 218) конденсировали с 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 441.3 (M+H⁺).

Пример 221.

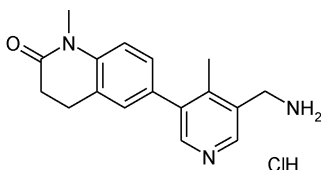
[4-Метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-1) конденсировали с (5-бром-4-метилпиридин-3-илметил)амидом (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (промежуточный продукт А-59) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного твердого вещества. MS: 386.5 (M+H⁺).

Пример 222.

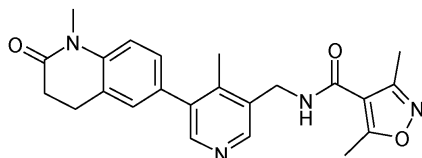
6-(5-Аминометил-4-метилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 42, реакция [4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амида (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (пример 221) с хлороводородом (в диоксане) в метаноле давала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. MS: 282.5 (M+H⁺).

Пример 223.

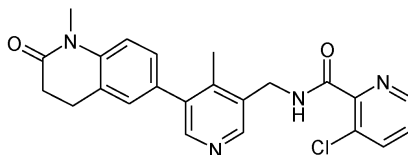
[4-Метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 219, 6-(5-аминометил-4-метилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 222) конденсировали с 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 405.5 (M+H⁺).

Пример 224.

[4-Метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты

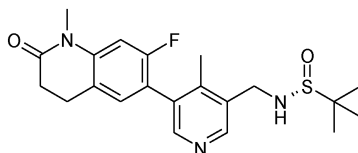


По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 75, 6-(5-аминометил-4-метилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 222) конденсировали с 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. MS: 421.5 (M+H⁺).

Пример 225.

[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-илметил]амид (R)-2-

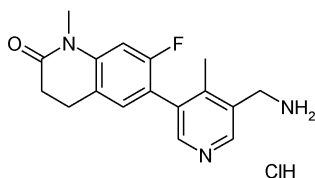
метилпропан-2-сульфиновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-22) конденсировали с (5-бром-4-метилпиридин-3-илметил)амидом (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (промежуточный продукт А-59) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого аморфного твердого вещества. MS: 404.5 (M+H⁺).

Пример 226.

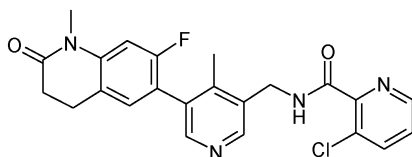
6-(5-Аминометил-4-метилпиридин-3-ил)-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 42, реакция [5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-илметил]амида (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (пример 225) с хлороводородом (в диоксане) в метаноле давала указанное в заголовке соединение в виде светло-коричневого твердого вещества. MS: 300.5 (M+H⁺).

Пример 227.

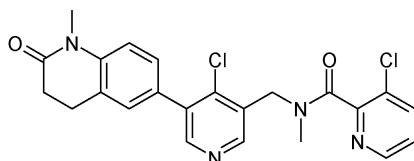
[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 75, 6-(5-аминометил-4-метилпиридин-3-ил)-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 226) конденсировали с 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. MS: 439.4 (M+H⁺).

Пример 228.

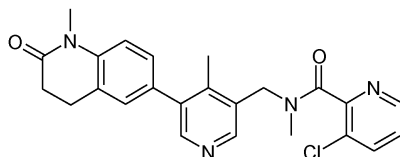
[4-Хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]метиламид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 195, [4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты (пример 220) вводили в реакцию с гидридом натрия и метилиодидом с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 455.1 (M+H⁺).

Пример 229.

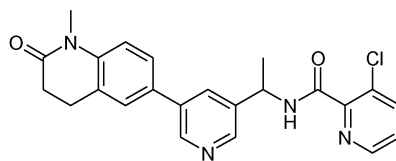
Метил-[4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 195, [4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты (пример 224) вводили в реакцию с гидридом натрия и метилиодидом с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого аморфного твердого вещества. MS: 435.5 (M+H⁺).

Пример 230.

{(R или S)-1-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты

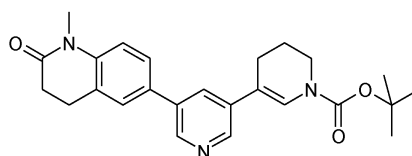


((R или S))

По аналогии со способами, описанными для получения соединения в примере 74, 6-[5-((R или S)-1-аминоэтил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 65) конденсировали с 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. MS: 421.4 (M+H⁺).

Пример 231.

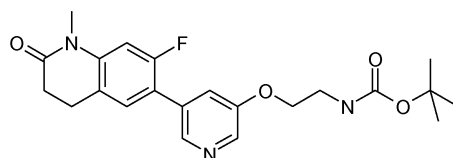
трет-Бутиловый эфир 5'-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6-дигидро-4Н-[3,3']бипиридинил-1-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, 6-(5-бромпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (полученный из 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (промежуточный продукт А-1) и 3,5-дибромпиридина, также с помощью способа, который использовали для получения соединения в примере 45) конденсировали с трет-бутиловым эфиром 5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения в виде аморфного бесцветного твердого вещества. MS: 420.5 (M+H⁺).

Пример 232.

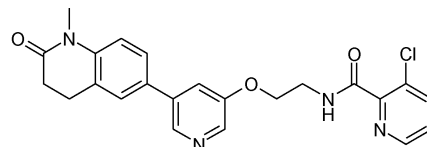
трет-Бутиловый эфир {2-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}карбаминовой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (промежуточный продукт А-22) конденсировали с трет-бутиловым эфиром [2-(5-бромпиридин-3-илокси)этил]карбаминовой кислоты (промежуточный продукт А-7) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого воскообразного твердого вещества. MS: 416.4 (M+H⁺).

Пример 233.

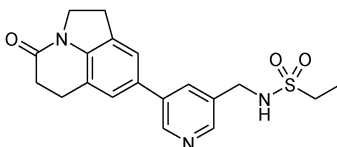
{2-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 75, 6-[5-(2-аминоэтокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 42) конденсировали с 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого вязкого масла. MS: 437.4 (M+H⁺).

Пример 234.

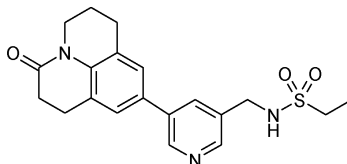
[5-(4-Оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-8-ил)пиридин-3-илметил]амидэтансульфоной кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-4(2Н)-он конденсировали с (5-бромпиридин-3-илметил)амидом этансульфоновой кислоты (промежуточный продукт А-11) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного твердого вещества. MS: 372.2 (M+H⁺).

Пример 235.

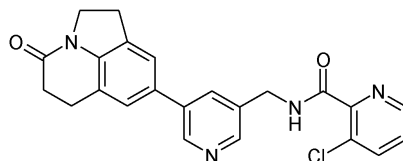
[5-(3-Оксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н,5Н-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-9-ил)пиридин-3-илметил]амидэтансульфоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, 9-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,6,7-тетрагидропиридо[3,2,1-ij]хинолин-3(5Н)-он (полученный из 9-бром-1,2,6,7-тетрагидропиридо[3,2,1-ij]хинолин-3(5Н)-она и 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) по аналогии со способом, описанным для получения промежуточного продукта А-1 [В]) конденсировали с (5-бромпиридин-3-илметил)амидом этансульфоновой кислоты (промежуточный продукт А-11) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого аморфного твердого вещества. MS: 386.2 (M+H⁺).

Пример 236.

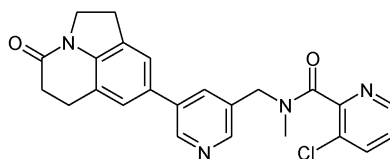
[5-(4-Оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-8-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-4(2Н)-он конденсировали с N-((5-бромпиридин-3-ил)метил)-3-хлорпиколинамидом (промежуточный продукт А-56) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 419.3 (M+H⁺).

Пример 237.

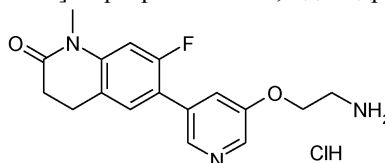
Метил-[5-(4-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-8-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 195, N-метилирование [5-(4-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-8-ил)пиридин-3-илметил]амида 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты (пример 236) давало указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества. MS: 433.4 (M+H⁺).

Пример 238.

6-[5-(2-Аминоэтокси)пиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид

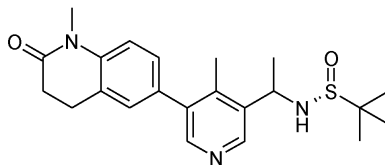


По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 42, реакция трет-бутилового эфира {2-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил} карбаминовой кислоты (пример 232) с хлороводородом (в диоксане) в метаноле давала ука-

занное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества. MS: 316.5 (M+H⁺).

Пример 239.

{(R или S)-1-[4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты

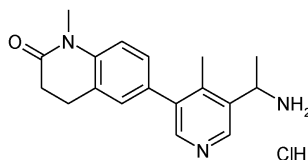


(R or S)

По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, реакция 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (промежуточный продукт А-1) с [(R или S)-1-(5-бром-4-метилпиридин-3-ил)этил]амидом (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (промежуточный продукт А-60) давала указанное в заголовке соединение в виде темно-коричневого аморфного твердого вещества. MS: 400.5 (M+H⁺).

Пример 240.

6-[5-((R или S)-1-Аминоэтил)-4-метилпиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид

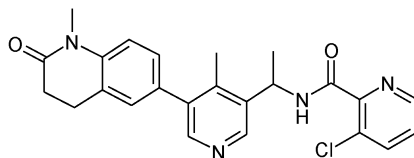


(R или S)

По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 42, реакция {(R или S)-1-[4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амида (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (пример 239) с хлороводородом (в диоксане) в метаноле давала указанное в заголовке соединение в виде светло-коричневого твердого вещества. MS: 296.5 (M+H⁺).

Пример 241.

{(R или S)-1-[4-Метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты

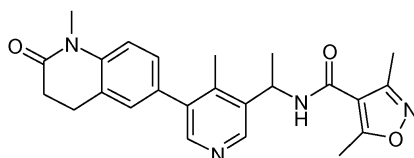


(R или S)

По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 75, 6-[5-((R или S)-1-аминоэтил)-4-метилпиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 240) конденсировали с 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. MS: 435.6 (M+H⁺).

Пример 242.

{(R или S)-1-[4-Метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты



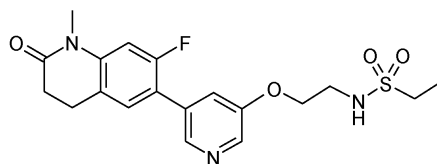
(R или S)

По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 219, 6-[5-((R или S)-1-аминоэтил)-4-метилпиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 240) конденсировали с 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного твердого вещества. MS: 419.6 (M+H⁺).

Пример 243.

{2-[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}амидэтан

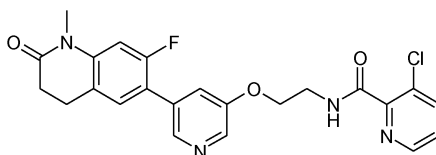
сульфоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 38, реакция 6-[5-(2-аминоэтокси)пиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она гидрохлорида (пример 238) и этансульфонилхлорида давала указанное в заголовке соединение в виде оранжевого аморфного твердого вещества. MS: 408.4 ($M+H^+$).

Пример 244.

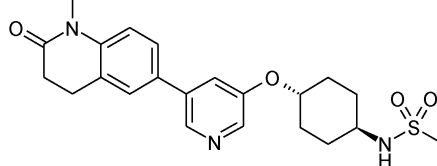
{2-[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 75, 6-[5-(2-аминоэтокси)пиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 238) конденсировали с 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 455.3 ($M+H^+$).

Пример 245.

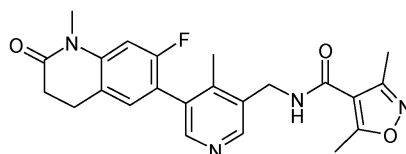
N-{(транс)-4-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]циклогексил}метансульфонамид



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 38, реакция 6-[5-((транс)-4-аминоциклогексилокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она гидрохлорида (пример 71) и метансульфонилхлорида давала указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. MS: 430.4 ($M+H^+$).

Пример 246.

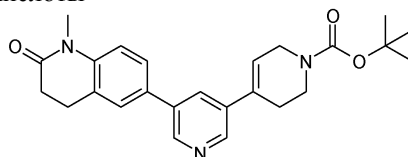
[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-илметил]амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 219, 6-(5-аминометил-4-метилпиридин-3-ил)-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 226) конденсировали с 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. MS: 423.6 ($M+H^+$).

Пример 247.

трет-Бутиловый эфир 5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3',6'-дигидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты

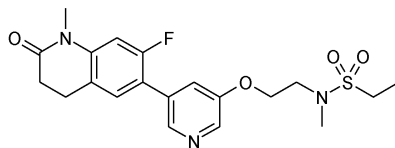


По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, 6-(5-бромпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (полученный из 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (промежуточный продукт А-1) и 3,5-дибромпиридина, также с помощью способа, который использовали для получения соединения в примере 45) конденсировали с трет-бутиловым эфиром 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]-диоксаборолан-2-ил)-3,6-

дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. MS: 420.5 (M+H⁺).

Пример 248.

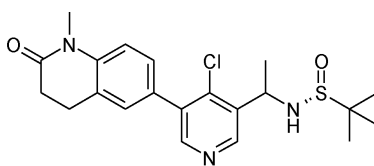
{2-[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил} метиламидэтан сульфоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 195, {2-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил} амидэтан сульфоновой кислоты (пример 243) вводили в реакцию с гидридом натрия и метилиодидом с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого аморфного твердого вещества. MS: 422.4 (M+H⁺).

Пример 249.

{(R или S)-1-[4-Хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил} амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты

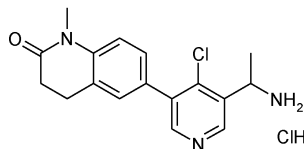


((R или S)

По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, реакция 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (промежуточный продукт А-1) с [(R или S)-1-(5-бром-4-хлорпиридин-3-ил)этил]амидом (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (промежуточный продукт А-61) давала указанное в заголовке соединение в виде бесцветного аморфного твердого вещества. MS: 420.4 (M+H⁺).

Пример 250.

6-[5-((R или S)-1-Аминоэтил)-4-хлорпиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид

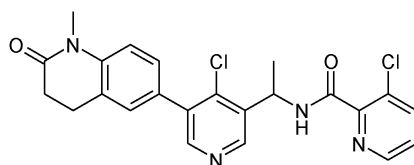


(R или S)

По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 42, реакция {(R или S)-1-[4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил} амида (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (пример 249) с хлороводородом (в диоксане) в метаноле давала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. MS: 316.4 (M+H⁺).

Пример 251.

{(R или S)-1-[4-Хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил} амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты

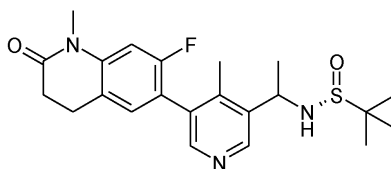


(R или S)

По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 75, 6-[5-((R или S)-1-аминоэтил)-4-хлорпиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 250) конденсировали с 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. MS: 455.5 (M+H⁺).

Пример 252.

{(R или S)-1-[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-ил]этил} амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты

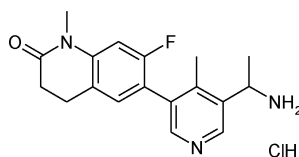


((R или S))

По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 45, реакция 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (промежуточный продукт А-22) с [(R или S)-1-(5-бром-4-метилпиридин-3-ил)этил]амидом (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (промежуточный продукт А-60) давала указанное в заголовке соединения в виде желтого аморфного твердого вещества. MS: 418.5 (M+H⁺).

Пример 253.

6-[5-((R или S)-1-Аминоэтил)-4-метилпиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид

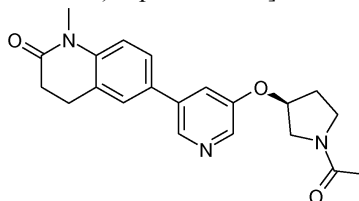


((R или S))

По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 42, реакция {(R или S)-1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-ил]этил}амида (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (пример 252) с хлороводородом (в диоксане) в метаноле давала указанное в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. MS: 314.5 (M+H⁺).

Пример 254.

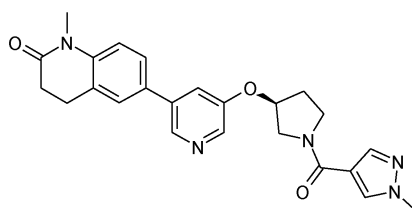
6-[5-((S)-1-Ацетилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



По аналогии со способом, описанным в примере 76, 1-метил-6-[5-((S)-пирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 60) вводили в реакцию с ацетилхлоридом с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. MS: 366.4 (M+H⁺).

Пример 255.

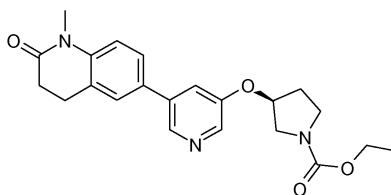
1-Метил-6-[5-((S)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)пирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



К раствору 1-метил-6-[5-((S)-пирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она гидрохлорида (0.04 г, 0.111 ммоль, пример 60), 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (0.021 г, 0.167 ммоль) и основания Хунига (0.036 г, 0.278 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли по каплям раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (циклический тример; 50% в EtOAc, 0.177 мл, 0.25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, вливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-10% MeOH-DCM с получением указанного в заголовке соединения (0.036 г, 75.1%) в виде бесцветного аморфного твердого вещества. MS: 432.4 (M+H⁺).

Пример 256.

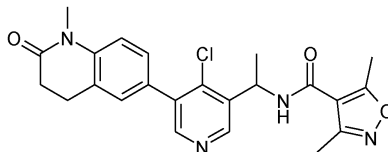
Этиловый эфир (S)-3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]-пирролидин-1-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным в примере 76, 1-метил-6-[5-((S)-пирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 60) вводили в реакцию с этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. MS: 396.5 (M+H⁺).

Пример 257.

{(R или S)-1-[4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты

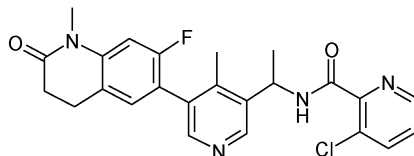


((R или S)

По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 219, 6-[5-((R или S)-1-аминоэтил)-4-хлорпиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 250) конденсировали с 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого аморфного твердого вещества. MS: 439.4 (M+H⁺).

Пример 258.

{(R или S)-1-[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-ил]этил}амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты

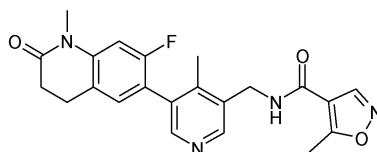


(R или S)

По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 75, 6-[5-((R или S)-1-аминоэтил)-4-метилпиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 253) конденсировали с 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 453.4 (M+H⁺).

Пример 259.

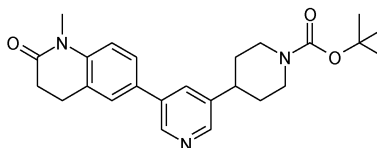
[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-илметил]амид 5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 219, 6-(5-аминометил-4-метилпиридин-3-ил)-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 226) конденсировали с 5-метилизоксазол-4-карбоновой кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 409.6 (M+H⁺).

Пример 260.

трет-Бутиловый эфир 5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты

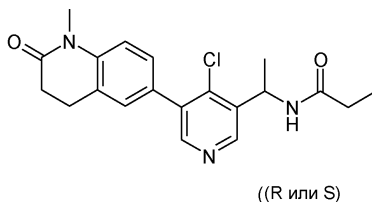


трет-Бутиловый эфир 5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3',6'-дигидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты (пример 247, 0.128 г, 0.305 ммоль) в MeOH (50 мл) прогоняли через реактор "H-cube" в течение 2 ч (скорость потока: 0.5 мл/мин; температура: 60°C; катализатор: 10%

Pd/C (THS 1111); полноводородный режим). Полученный раствор выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (0.106 г, 74%) в виде желтого аморфного твердого вещества. MS: 422.5 ($M+H^+$).

Пример 261.

N-{(R или S)-1-[4-Хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}пропионамид

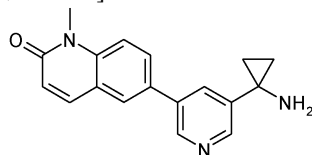


((R или S))

По аналогии со способом, описанным в примере 76, 6-[5-((R или S)-1-аминоэтил)-4-хлорпиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 250) вводили в реакцию с пропионил-хлоридом с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. MS: 372.5 ($M+H^+$).

Пример 262.

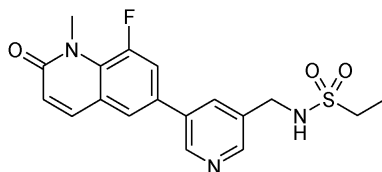
6-[5-(1-Аминоциклопропил)пиридин-3-ил]-1-метил-1Н-хинолин-2-он



К раствору 1-(5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил)циклопропан-карбоновой кислоты (пример 59 [C], 0.3 г, 0.931 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли TEA (0.141 г, 1.4 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0.384 г, 1.4 ммоль) и затем реакционную смесь выдерживали при температуре флегмы в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме, остаток растворяли в THF (30 мл) и этот раствор охлаждали до 0°C. Затем добавляли раствор KOtBu (0.627 г, 5.58 ммоль) в THF (13 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме, остаток преадсорбировали на силикагеле и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 0-10% MeOH-DCM с получением желтого аморфного твердого вещества (0.104 г). Это вещество затем очищали дополнительно с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ на колонке Gemini-NX, элюировали с помощью MeOH-H₂O (0.05% TEA) с получением указанного в заголовке соединения (0.02 г, 7%) в виде бесцветного аморфного твердого вещества. MS: 292.3 ($M+H^+$).

Пример 263.

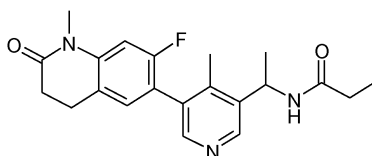
[5-(8-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид этансульфоновой кислоты



Смесь 8-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (пример 208 [E], 20 мг, 0.066 ммоль), (5-бромпиридин-3-илметил)амида этансульфоновой кислоты (промежуточный продукт А-11, 27.4 мг, 0.098 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (4.6 мг, 0.0066 ммоль) и водного раствора карбоната натрия (2н, 0.07 мл) в DMF (1 мл) нагревали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. После разбавления реакционной смеси с помощью EtOAc, органический слой промывали водой, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали в ходе препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (2.5 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. MS: 376.3 ($M+H^+$).

Пример 264.

N-{(R или S)-1-[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-ил]этил}пропионамид

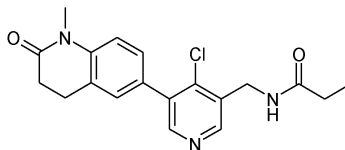


По аналогии со способом, описанным в примере 76, 6-[5-((R или S)-1-аминоэтил)-4-метилпиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид (пример 253) вводили в реакцию с про-

пионилхлоридом с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного твердого вещества. MS: 370.6 (M+H⁺).

Пример 265.

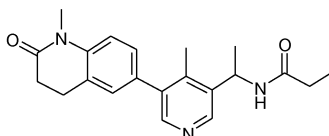
N-[4-Хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)пиридин-3-илметил]пропионамид



По аналогии со способом, описанным в примере 76, 6-(5-аминометил-4-хлорпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид (пример 218) вводили в реакцию с пропионилхлоридом с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 358.4 (M+H⁺).

Пример 266.

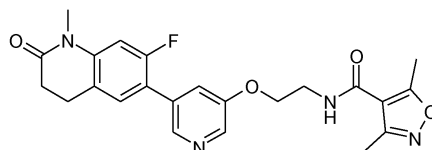
N-{(R или S)-1-[4-Метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}пропионамид



По аналогии со способом, описанным в примере 76, 6-[5-((R или S)-1-аминоэтил)-4-метилпиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид (пример 240) вводили в реакцию с пропионилхлоридом с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного твердого вещества. MS: 352.5 (M+H⁺).

Пример 267.

{2-[5-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты



По аналогии со способом, описанным для получения соединения в примере 219, 6-[5-(2-аминоэтокси)пиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он гидрохлорид (пример 238) конденсировали с 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. MS: 439.4 (M+H⁺).

Пример А.

Соединение формулы (I) можно применять известным образом в качестве действующего вещества для изготовления таблеток следующего состава:

	На таблетку
Действующее вещество	200 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	155 мг
Кукурузный крахмал	25 мг
Тальк	25 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза	20 мг
	425 мг

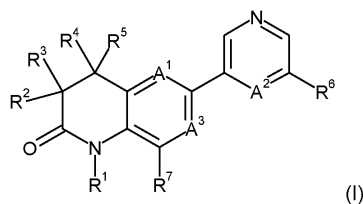
Пример В.

Соединение формулы (I) можно применять известным способом в качестве действующего вещества для изготовления капсул следующего состава:

	На капсулу
Действующее вещество	100,0 мг
Кукурузный крахмал	20,0 мг
Лактоза	95,0 мг
Тальк	4,5 мг
Стеарат магния	0,5 мг
	220,0 мг

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

где R^1 представляет собой H или C_{1-12} -алкил;
 R^2 представляет собой H;
 R^3 представляет собой H;
 R^4 представляет собой H или C_{1-12} -алкил; или
 R^3 и R^4 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют двойную связь;
 R^5 представляет собой H или C_{1-12} -алкил;
 R^6 представляет собой $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$;
 R^7 представляет собой H или галоген; или
 R^1 и R^7 совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют гетеро- C_{3-10} -циклоалкил;
 R^9 представляет собой H, C_{1-12} -алкил или C_{3-10} -циклоалкил;
 R^{10} представляет собой H или C_{1-12} -алкил;
 R^{11} представляет собой H; или
 R^{10} и R^{11} совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют двойную связь;
 R^{12} представляет собой H; или
 R^{11} и R^{12} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} -циклоалкил или гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий один атом кислорода в качестве гетероатома;
 R^{13} представляет собой H;
 R^{14} представляет собой H; или
 R^{10} и R^{14} совместно образуют $-(CH_2)_t$;
 R^{15} представляет собой H, C_{1-12} -алкил или C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил;
 R^{16} представляет собой гидрокси- C_{1-12} -алкил, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ или $-C(O)OR^{18}$; или
 R^{15} и R^{16} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатомов один или два атома азота и один атом азота или один атом серы, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из следующих: гидрокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, галоген- C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкоксикарбонил, оксогруппа, триазолил- C_{1-12} -алкил и замещенный амино- C_{1-12} -алкил, где замещенный амино- C_{1-12} -алкил замещен при атоме азота одним или двумя C_{1-12} -алкилами; или
 R^{11} и R^{15} совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатома один атом азота, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил замещен группами R^{23} , R^{24} и R^{25} ; или
 R^9 и R^{15} совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатома один атом азота, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил замещен группами R^{23} , R^{24} и R^{25} ;
 R^{18} представляет собой C_{1-12} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, галоген- C_{1-12} -алкил, гидрокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкилкарбонил- C_{1-12} -алкил, C_6 -арил, замещенный C_6 -арил, гетероарил, замещенный гетероарил, где гетероарил представляет собой 5-членную группу, содержащую в качестве гетероатома один атом кислорода, два атома азота, один атом кислорода и один или два атома азота, или 6-членную группу, содержащую в качестве гетероатома один или два атома азота, при этом замещенный C_6 -арил и замещенный гетероарил содержат от одного до трех заместителей, независимо выбранных из следующих: C_{1-12} -алкил, гидрокси- C_{1-12} -алкил, галоген- C_{1-12} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил и галоген;
 A^1 представляет собой CR^{20} ;
 A^2 представляет собой CR^{21} ;
 A^3 представляет собой CR^{22} ;
 R^{20} представляет собой H или галоген;
 R^{21} представляет собой H, галоген или C_{1-12} -алкил;
 R^{22} представляет собой H или галоген;
 R^{23} , R^{24} и R^{25} , каждый независимо, выбраны из следующих: H, гидрокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкокси, C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, галоген- C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкокси, оксогруппа, триазолил- C_{1-12} -алкил и замещенный амино- C_{1-12} -алкил, при этом замещенный амино- C_{1-12} -алкил содержит при атоме азота от одного до двух C_{1-12} -алкил;

m равно 0 или 1, при этом если m равно 1, то сумма n и p равна 2, 3 или 4;

n равно 0 или 1;

p равно 0, 1 или 2;

q равно 0 или 1;

t равно 0 или 2;

или фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п. 1, где

R^1 представляет собой H или C_{1-12} -алкил;

R^2 представляет собой H;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H или C_{1-12} -алкил;

R^5 представляет собой H или C_{1-12} -алкил;

R^6 представляет собой $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$;

R^7 представляет собой H или галоген;

R^9 представляет собой H, C_{1-12} -алкил или C_{3-10} -циклоалкил;

R^{10} представляет собой H или C_{1-12} -алкил;

R^{11} представляет собой H;

R^{12} представляет собой H; или

R^{11} и R^{12} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} -циклоалкил;

R^{13} представляет собой H;

R^{14} представляет собой H; или

R^{10} и R^{14} совместно образуют $-(CH_2)_t$;

R^{15} представляет собой H, C_{1-12} -алкил или C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил;

R^{16} представляет собой гидрокси- C_{1-12} -алкил, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ или $-C(O)OR^{18}$; или

R^{15} и R^{16} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатомов один или два атома азота или один атом азота и один атом серы, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из следующих: гидрокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, галоген- C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкоксикарбонил, оксогруппа, триазолил- C_{1-12} -алкил и замещенный аминок- C_{1-12} -алкил, где замещенный аминок- C_{1-12} -алкил замещен при атоме азота одним или двумя C_{1-12} -алкилами; или

R^{11} и R^{15} совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатома один атом азота, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил замещен группами R^{23} , R^{24} и R^{25} ; или

R^9 и R^{15} совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатома один атом азота, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил замещен группами R^{23} , R^{24} и R^{25} ;

R^{18} представляет собой C_{1-12} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, галоген- C_{1-12} -алкил, гидрокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкилкарбонил- C_{1-12} -алкил, C_6 -арил, замещенный C_6 -арил, гетероарил, замещенный гетероарил, где гетероарил представляет собой 5-членную группу, содержащую в качестве гетероатома один атом кислорода, два атома азота, один атом кислорода и один или два атома азота, или 6-членную группу, содержащую в качестве гетероатома один или два атома азота, при этом замещенный C_6 -арил и замещенный гетероарил содержат от одного до трех заместителей, независимо выбранных из следующих: C_{1-12} -алкил, гидрокси- C_{1-12} -алкил, галоген- C_{1-12} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил и галоген;

A^1 представляет собой CR^{20} ;

A^2 представляет собой CR^{21} ;

A^3 представляет собой CR^{22} ;

R^{20} представляет собой H или галоген;

R^{21} представляет собой H, галоген или C_{1-12} -алкил;

R^{22} представляет собой H или галоген;

R^{23} , R^{24} и R^{25} , каждый независимо, выбраны из следующих: H, гидрокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкокси, C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, галоген- C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкокси, оксогруппа, триазолил- C_{1-12} -алкил и замещенный аминок- C_{1-12} -алкил, при этом замещенный аминок- C_{1-12} -алкил содержит при атоме азота от одного до двух C_{1-12} -алкил;

m равно 0 или 1, при этом если m равно 1, то сумма n и p равна 2, 3 или 4;

n равно 0 или 1;

p равно 0, 1 или 2;

q равно 0 или 1;

t равно 0 или 2;

или их фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединение по любому из пп. 1, 2, в котором R^1 представляет собой H или C_{1-12} -алкил.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, в котором R^1 представляет собой C_{1-12} -алкил.

5. Соединение по любому из пп.1-4, в котором R^1 представляет собой метил.
6. Соединение по любому из пп.1-5, в котором R^3 представляет собой Н.
7. Соединение по любому из пп.1-6, в котором R^4 представляет собой Н или C_{1-12} -алкил.
8. Соединение по любому из пп.1-7, в котором R^4 представляет собой Н.
9. Соединение по любому из пп.1-8, в котором R^5 представляет собой Н.
10. Соединение по любому из пп.1-8, в котором R^7 представляет собой Н или галоген.
11. Соединение по любому из пп.1-9, в котором R^7 представляет собой Н.
12. Соединение по любому из пп.1 и 6-9, в котором R^1 и R^7 совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют гетеро- C_{3-10} -циклоалкил.
13. Соединение по любому из пп.1-12, в котором R^9 представляет собой Н, C_{1-12} -алкил или C_{3-10} -циклоалкил.
14. Соединение по любому из пп.1-13, в котором R^9 представляет собой Н или C_{1-12} -алкил.
15. Соединение по любому из пп.1-14, в котором R^9 представляет собой Н.
16. Соединение по любому из пп.1-15, в котором R^{10} представляет собой Н или C_{1-12} -алкил.
17. Соединение по любому из пп.1-16, в котором R^{10} представляет собой Н.
18. Соединение по любому из пп.1-17, в котором R^{11} представляет собой Н.
19. Соединение по любому из пп.1-15, в котором R^{10} и R^{11} совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют двойную связь.
20. Соединение по любому из пп.1-19, в котором R^{12} представляет собой Н.
21. Соединение по любому из пп.1-17, в котором R^{11} и R^{12} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} -циклоалкил.
22. Соединение по любому из пп.1-21, в котором R^{14} представляет собой Н.
23. Соединение по любому из пп.1-15, 18 и 20-21, в котором R^{10} и R^{14} совместно образуют $-(CH_2)_t$.
24. Соединение по любому из пп.1-23, в котором R^{15} представляет собой Н, C_{1-12} -алкил или C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил.
25. Соединение по любому из пп.1-24, в котором R^{15} представляет собой Н или C_{1-12} -алкил.
26. Соединение по любому из пп.1-25, в котором R^{15} представляет собой Н.
27. Соединение по любому из пп.1-12 и 16-23, в котором R^9 и R^{15} совместно с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатома один атом азота, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил замещен группами R^{23} , R^{24} и R^{25} .
28. Соединение по любому из пп.1-27, в котором R^{16} представляет собой гидрокси- C_{1-12} -алкил, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ или $-C(O)OR^{18}$.
29. Соединение по любому из пп.1-27, в котором R^{16} представляет собой гидрокси- C_{1-12} -алкил или $-S(O)_2R^{18}$.
30. Соединение по любому из пп.1-28, в котором R^{16} представляет собой гидрокси- C_{1-12} -алкил.
31. Соединение по любому из пп.1-27, в котором R^{16} представляет собой гидроксиэтил или гидроксиметилбутил.
32. Соединение по любому из пп.1-29, в котором R^{16} представляет собой $-S(O)_2R^{18}$.
33. Соединение по любому из пп.1-28, в котором R^{16} представляет собой $-C(O)R^{18}$.
34. Соединение по любому из пп.1-23, в котором R^{15} и R^{16} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатомов один или два атома азота или один атом азота и один атом серы, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил содержит от одного до трех заместителей, независимо выбранных из следующих: гидрокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, галоген- C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкоксикарбонил, оксогруппа, триазолил- C_{1-12} -алкил и замещенный аминок- C_{1-12} -алкил, при этом замещенный аминок- C_{1-12} -алкил замещен при атоме азота одним или двумя C_{1-12} -алкилами.
35. Соединение по любому из пп.1-23 и 34, в котором R^{15} и R^{16} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатомов один или два атома азота или один атом азота и один атом серы, при этом замещенный гетеро- C_{3-10} -циклоалкил содержит от одного до трех заместителей, независимо выбранных из следующих: гидрокси- C_{1-12} -алкил и оксогруппа.
36. Соединение по любому из пп.1-23 и 34, 35, в котором гетеро- C_{3-10} -циклоалкильная группа, содержащая в качестве гетероатомов один или два атома азота или один атом азота и один атом серы, образованная R^{15} и R^{16} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, выбрана из следующих: пирролидинил, пиперидинил, тиоморфолинил, тиазинанил, изотиазолидинил и 2,6-дiazаспиро[3.3]гептил.
37. Соединение по любому из пп.1-23 и 34-36, в котором гетеро- C_{3-10} -циклоалкильная группа, содержащая в качестве гетероатомов один или два атома азота или один атом азота и один атом серы, образованная R^{15} и R^{16} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, выбрана из следующих: пирролидинил, пиперидинил, тиоморфолинил, тиазинанил и 2,6-дiazаспиро[3.3]гептил.
38. Соединение по любому из пп.1-23 и 34-37, в котором R^{15} и R^{16} совместно с атомом азота, к ко-

торому они присоединены, образуют 2-гидроксиметилпирролидин-1-ил, 2-гидроксиметил-5-оксопирролидин-1-ил или изотиазолидинил, замещенный по атому серы двумя оксогруппами.

39. Соединение по любому из пп.1-23 и 34-38, в котором R^{15} и R^{16} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 2-гидроксиметилпирролидин-1-ил или 2-гидроксиметил-5-оксопирролидин-1-ил.

40. Соединение по любому из пп.1-34, в котором R^{18} представляет собой C_{1-12} -алкил или гетероарил, представляющий собой 5-членную группу, содержащую в качестве гетероатома один атом кислорода, два атома азота, один атом кислорода и один или два атома азота, или 6-членную группу, содержащую в качестве гетероатома один или два атома азота, с 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-12} -алкила и галогена.

41. Соединение по любому из пп.1-34 и 40, в котором R^{18} представляет собой гетероарил, представляющий собой 5-членную группу, содержащую в качестве гетероатома один атом кислорода, два атома азота, один атом кислорода и один или два атома азота, или 6-членную группу, содержащую в качестве гетероатома один или два атома азота, с 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-12} -алкила и галогена.

42. Соединение по любому из пп.1-34 и 40, в котором R^{18} представляет собой C_{1-12} -алкил.

43. Соединение по любому из пп.1-34 и 40, в котором R^{18} представляет собой этил.

44. Соединение по любому из пп.1-43, в котором R^{20} представляет собой H.

45. Соединение по любому из пп.1-44, в котором R^{21} представляет собой H или C_{1-12} -алкил.

46. Соединение по любому из пп.1-45, в котором R^{21} представляет собой H.

47. Соединение по любому из пп.1-46, в котором R^{22} представляет собой H.

48. Соединение по любому из пп.1-47, в котором R^{23} , R^{24} и R^{25} , каждый независимо, выбраны из следующих: водород, гидроксид- C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, галоген- C_{1-12} -алкокси- C_{1-12} -алкил, оксогруппа, триазолил- C_{1-12} -алкил и замещенный амино- C_{1-12} -алкил, при этом замещенный амино- C_{1-12} -алкил замещен при атоме азота одним или двумя C_{1-12} -алкилами.

49. Соединение по любому из пп.1-48, в котором R^{23} , R^{24} и R^{25} , каждый независимо, выбраны из следующих: водород, гидроксид- C_{1-12} -алкил и оксогруппа.

50. Соединение по любому из пп.1-49, в котором по меньшей мере один из R^{23} , R^{24} и R^{25} отличен от водорода.

51. Соединение по любому из пп.1-50, в котором m равно 1.

52. Соединение по любому из пп.1-50, в котором m равно 0.

53. Соединение по любому из пп.1-52, в котором n равно 0.

54. Соединение по любому из пп.1-53, в котором p равно 0 или 1.

55. Соединение по любому из пп.1-54, в котором q равно 0.

56. Соединение по любому из пп.1-55, в котором t равно 2.

57. Соединение по любому из пп.1-55, в котором t равно 0.

58. Соединение по любому из пп.1-57, выбранное из следующих:

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]амидэтан сульфоновой кислоты;
[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илкарбамоил]метилэфир уксусной кислоты;

2-гидроксид-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]ацетамид;

6-[5-(2-гидроксиэтиламино)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

6-[5-((S)-2-гидроксиметилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

6-[5-((R)-2-гидроксиметилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

6-[5-((S)-2-гидроксиметилпирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

6-[5-((S)-2-гидроксиметил-5-оксопирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

6-[5-((S)-2-этиламинметилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

6-[5-((S)-2-метоксиметилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

1-метил-6-[5-((S)-2-[1,2,4]триазол-1-илметилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

6-(5-бензиламинопиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

6-[5-((S)-2-гидроксиметил-5-оксопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

1-метил-6-[5-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты;

[5-(1,4,4-триметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты;

1-метил-6-[5-(2-оксопирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 1-метил-6-[5-(2-оксопиперидин-1-илметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 6-[5-(1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолин-4-илметил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 6-[5-((S)-2-метоксиметилпирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 метиловый эфир (S)-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]пирролидин-2-карбоновой кислоты;
 1-метил-6-[5-((S)-2-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 трет-бутиловый эфир 6-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;
 6-[5-((R)-1-гидроксиметил-2-метилпропиламино)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 6-(5-аминаметилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]пропионамид;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид пропан-2-сульфоновой кислоты;
 трет-бутиловый эфир {2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил} карбаминовой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-метоксиизоксазол-5-карбоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид циклопропанкарбоновой кислоты;
 6-[5-(2-аминоэтокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид;
 N-{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил} пропионамид;
 6-[5-(1,1-диоксо-1λ⁶-[1,2]тиазинан-2-илметил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он и их фармацевтически приемлемые соли.

59. Соединение по любому из пп. 1-57, выбранное из следующих:

трет-бутиловый эфир (S)-2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илоксиметил]азетидин-1-карбоновой кислоты;
 трет-бутиловый эфир (R)-3-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]пирролидин-1-карбоновой кислоты;
 трет-бутиловый эфир 3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]-азетидин-1-карбоновой кислоты;
 трет-бутиловый эфир (S)-3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]пирролидин-1-карбоновой кислоты;
 трет-бутиловый эфир (S)-3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]пиперидин-1-карбоновой кислоты;
 трет-бутиловый эфир 4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]пиперидин-1-карбоновой кислоты;
 трет-бутиловый эфир (S)-2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илоксиметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты;
 трет-бутиловый эфир (S)-3-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]пирролидин-1-карбоновой кислоты;
 трет-бутиловый эфир (R)-3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]пирролидин-1-карбоновой кислоты;
 {3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]оксетан-3-ил} амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты;
 [5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты;
 {(S или R)-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил} амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты;
 {(R или S)-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил} амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты;
 трет-бутиловый эфир {(транс)-4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]циклогексил} карбаминовой кислоты;
 6-[5-(1-аминоциклопропил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 1-метил-6-[5-((S)-пирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид;
 1-метил-6-[5-((S)-пиперидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 1-метил-6-[5-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид;
 6-[5-((S)-1-азетидин-2-илметокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;

6-[5-((S или R)-1-аминоэтил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид;
 6-[5-((R или S)-1-аминоэтил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид;
 1-метил-6-[5-((S)-1-пирролидин-2-илметокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид;
 7-фтор-1-метил-6-[5-((R)-пирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид;
 1-метил-6-[5-((R)-пирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид;
 6-[5-(3-аминооксетан-3-ил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид;
 6-[5-(азетидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид;
 6-[5-((транс)-4-аминоциклогексилокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидрохлорид;
 6-[5-(1-амино-1-метилэтил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;
 6-(5-аминометилпиридин-3-ил)-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 6-[5-((S)-1-циклопропанкарбонилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;
 3-метил-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]бутирамид;
 3,3,3-трифтор-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]пропионамид;
 2-гидрокси-2-метил-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]пропионамид;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 5-метил[1,3,4]оксадиазол-2-карбоновой кислоты;
 1-метил-6-[5-((S)-1-пропионилпиперидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 2-метоксипиримидин-5-карбоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 1-метил-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 5-трифтометилфуран-3-карбоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид пиридазин-3-карбоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид пиримидин-5-карбоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты;
 1-метил-6-[5-(1-пропионилпиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид пиридазин-4-карбоновой кислоты;
 1-метил-6-[5-((S)-1-пропионилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;
 6-[5-((S)-1-циклопропанкарбонилазетидин-2-илметокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 4-фтор-2,6-диметил-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]бензамид;
 1-метил-6-[5-((S)-1-пропионилазетидин-2-илметокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3,6-дихлорпиридазин-4-карбоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-циклопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид пиридин-2-карбоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид пиримидин-2-карбоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 6-метоксипиридазин-3-карбоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

[illegible]

метоксипиразин-2-карбоновой кислоты;
 {(R или S)-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 3,5-
 диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-метил-5-
 трифторметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 {1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]циклопропил}амид 3-
 хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 {1-метил-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 3-
 хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 {1-метил-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 3,5-
 диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 [5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой
 кислоты;
 [5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3,5-диметилизоксазол-4-
 карбоновой кислоты;
 {1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]циклопропил}амид 3-
 хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 {1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]циклопропил}амид 3-
 метилпиридин-2-карбоновой кислоты;
 N-{(транс)-4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]циклогексил}-
 пропионамид;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 5-трифторметил-
 изоксазол-4-карбоновой кислоты;
 7-фтор-1-метил-6-[5-((S)-пирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;
 трет-бутиловый эфир (R)-2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-
 илоксиметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты;
 1-метил-6-[5-((R)-1-пирролидин-2-илметокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он гидро-
 хлорид;
 6-(5-аминаметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;
 6-[5-(1-аминоциклопропил)пиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;
 {2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}амидэтан сульфоно-
 вой кислоты;
 3-хлор-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]бензолсульфон-
 амид;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 6-метоксипиридин-3-
 сульфоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3,5-диметил-
 изоксазол-4-сульфоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид циклопропансульфо-
 ной кислоты;
 3,4-дихлор-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]бензол-
 сульфонамид;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 1-метил-1H-имидазол-
 4-сульфоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 6-хлорпиридин-3-
 сульфоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 1-метил-1H-пиразол-
 4-сульфоновой кислоты;
 6-[5-((S)-1-этансульфонилпиперидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-
 он;
 6-[5-(1-этансульфонилпиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 2,2,2-
 трифторэтансульфоновой кислоты;
 C,C,C-трифтор-N-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-
 илметил]метансульфонамид;
 6-[5-((S)-1-этансульфонилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-
 он;
 6-[5-((S)-1-этансульфонилазетидин-2-илметокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-
 он;
 {1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]циклопропил}амидэтан суль-
 фоновой кислоты;
 6-[5-((S)-1-этансульфонилпирролидин-2-илметокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-

хинолин-2-он;
 6-[5-((R)-1-этансульфонилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 6-[5-((R)-1-этансульфонилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 6-[5-(1-этансульфонилазетидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 {1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]циклопропил}-амидэтан сульфоновой кислоты;
 {(транс)-4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]циклогексил}-амидэтан сульфоновой кислоты;
 {(R или S)-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амидэтан сульфоновой кислоты;
 {(S или R)-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амидэтан сульфоновой кислоты;
 [5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;
 {2-метил-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]пропил}амид (рац)-этансульфонової кислоты;
 {циклопропил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]метил}амид (рац)-этансульфонової кислоты;
 {1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид (рац)-этансульфонової кислоты;
 6-[5-(1,1-диоксо-1λ⁶-изотиазолидин-2-илметил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 {1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]пропил}амид (рац)-этансульфонової кислоты;
 этил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфонової кислоты;
 метил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфонової кислоты;
 {1-метил-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амидэтан сульфонової кислоты;
 изопропил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфонової кислоты;
 (2-этоксипропил)-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфонової кислоты;
 метил-{1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид (рац)-этансульфонової кислоты;
 этил-{1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид (рац)-этансульфонової кислоты;
 метил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 6-{5-[2-(1,1-диоксо-1λ⁶-изотиазолидин-2-ил)этокси]пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 {(R или S)-1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амидэтан сульфонової кислоты;
 {(S или R)-1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амидэтан сульфонової кислоты;
 [5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-илметил]амидэтан сульфонової кислоты;
 [4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфонової кислоты;
 [4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфонової кислоты;
 метил-{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}амидэтан сульфонової кислоты;
 метил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 N-метил-N-{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}-пропионамид;
 метил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 1-метил-1Н-

пиразол-4-карбоновой кислоты;
 метил-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-
 метилпиридин-2-карбоновой кислоты;
 [5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]метиламид 3-
 хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 метил-{1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]циклопропил}амид 3-
 хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 [5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]метиламид 1-метил-
 1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;
 [5-(8-хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой ки-
 слоты;
 [5-(8-хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-
 карбоновой кислоты;
 [5-(8-хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3,5-диметилизоксазол-
 4-карбоновой кислоты;
 6-{5-[(3-этилоксетан-3-иламино)метил]пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 [5-(7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоно-
 вой кислоты;
 [5-(8-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоно-
 вой кислоты;
 [5-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоно-
 вой кислоты;
 [5-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоно-
 вой кислоты;
 [5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]метиламидэтан
 сульфоновой кислоты;
 N-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]пропионамид;
 (рац)-N-{1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-
 ил]этил}пропионамид;
 трет-бутиловый эфир (S)-3-[5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-
 илокси]пирролидин-1-карбоновой кислоты;
 метил-[5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-
 карбоновой кислоты;
 [5-(8-хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]метиламид 3-хлорпиридин-
 2-карбоновой кислоты;
 [4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид (R)-2-
 метилпропан-2-сульфиновой кислоты;
 6-(5-аминометил-4-хлорпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид;
 [4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3,5-
 диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 [4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-
 хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 [4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид (R)-2-
 метилпропан-2-сульфиновой кислоты;
 6-(5-аминометил-4-метилпиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид;
 [4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3,5-
 диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 [4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-
 хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 [5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-илметил]амид (R)-2-
 метилпропан-2-сульфиновой кислоты;
 6-(5-аминометил-4-метилпиридин-3-ил)-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохло-
 рид;
 [5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-илметил]амид 3-
 хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 [4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]метиламид 3-
 хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 метил-[4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-
 хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 {(R или S)-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 3-
 хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 трет-бутиловый эфир 5'-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6-дигидро-4Н-

[3,3']бипиридинил-1-карбоновой кислоты;
 трет-бутиловый эфир {2-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}карбаминовой кислоты;
 {2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 [5-(4-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-8-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты;
 [5-(3-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н,5Н-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-9-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты;
 [5-(4-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-8-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 метил-[5-(4-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-8-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 6-[5-(2-аминоэтокси)пиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид;
 {(R или S)-1-[4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты;
 6-[5-((R или S)-1-аминоэтил)-4-метилпиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид;
 {(R или S)-1-[4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 {(R или S)-1-[4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 {2-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}амидэтан сульфоновой кислоты;
 {2-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 N-{(транс)-4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]циклогексил}-метансульфонамид;
 [5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-илметил]амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 трет-бутиловый эфир 5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3',6'-дигидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты;
 {2-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}метиламидэтан сульфоновой кислоты;
 {(R или S)-1-[4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты;
 6-[5-((R или S)-1-аминоэтил)-4-хлорпиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид;
 {(R или S)-1-[4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 {(R или S)-1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-ил]этил}амид (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты;
 6-[5-((R или S)-1-аминоэтил)-4-метилпиридин-3-ил]-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он гидрохлорид;
 6-[5-((S)-1-ацетилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 1-метил-6-{5-[(S)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)пирролидин-3-илокси]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 этиловый эфир (S)-3-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]пирролидин-1-карбоновой кислоты;
 {(R или S)-1-[4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 {(R или S)-1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-ил]этил}амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 [5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-илметил]амид 5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 трет-бутиловый эфир 5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты;
 N-{(R или S)-1-[4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}пропионамид;
 6-[5-(1-аминоциклопропил)пиридин-3-ил]-1-метил-1Н-хинолин-2-он;
 [5-(8-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты;

N-{(R или S)-1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-ил]этил}пропионамид;
 N-[4-хлор-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]пропионамид;
 N-{(R или S)-1-[4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}пропионамид;
 {2-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты
 и их фармацевтически приемлемые соли.
 60. Соединение по любому из пп. 1-58, выбранное из следующих:
 6-[5-(2-гидроксиэтиламино)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 6-[5-((S)-2-гидроксиметилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 6-[5-((S)-2-гидроксиметилпирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 6-[5-((S)-2-гидроксиметил-5-оксопирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты;
 [5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты;
 1-метил-6-[5-(2-оксопирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 6-[5-((R)-1-гидроксиметил-2-метилпропиламино)пиридин-3-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он
 и их фармацевтически приемлемые соли.
 61. Соединение по любому из пп. 1-57 и 59, выбранное из следующих:
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 1-метил-6-[5-((S)-1-пропионилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 {2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;
 {2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}амид 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;
 [5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 [5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 7-фтор-1-метил-6-[5-((R)-1-пропионилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 {1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]циклопропил}амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 {1-метил-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 {1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]циклопропил}амид 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты;
 {(транс)-4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]циклогексил}амидэтан сульфоновой кислоты;
 [5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илметил]амид 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты;
 {1-метил-1-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амидэтан сульфоновой кислоты;
 6-{5-[2-(1,1-диоксо-1λ⁶-изотиазолидин-2-ил)этокси]пиридин-3-ил}-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он;
 {(R или S)-1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амидэтан сульфоновой кислоты;
 {(S или R)-1-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-ил]этил}амидэтан сульфоновой кислоты;
 метил-{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}амидэтан сульфоновой кислоты;
 [5-(4-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-8-ил)пиридин-3-илметил]амидэтан сульфоновой кислоты;
 N-{(транс)-4-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиридин-3-илокси]циклогексил}-

метансульфонамид;

[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-4-метилпиридин-3-илметил]амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир 5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-3',6'-дигидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты;

{2-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}метил-амидэтан сульфоновой кислоты;

{2-[5-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)пиридин-3-илокси]этил}амид 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты;

1-метил-6-{5-[(S)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)пирролидин-3-илокси]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-1H-хиолин-2-он

и их фармацевтически приемлемые соли.

62. Применение соединения по любому из пп.1-61 в качестве ингибитора альдостеронсинтазы СYP11B2 или СYP11B1.

63. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибиторной активностью в отношении альдостеронсинтазы СYP11B2 или СYP11B1, включающая соединение по любому из пп.1-61 и терапевтически инертный носитель.

64. Применение соединения по любому из пп.1-61 для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

65. Применение соединения по любому из пп.1-61 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

66. Способ лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-61.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2