(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 038414 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.25

(21) Номер заявки
201790464

(22) Дата подачи заявки
2015.08.28

(51) Int. Cl. ***C07D 401/14*** (2006.01)
C07D 215/227 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОБИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

(31) **2014-174528**
(32) **2014.08.28**
(33) **JP**
(43) **2017.06.30**
(86) **PCT/JP2015/004371**
(87) **WO 2016/031255 2016.03.03**

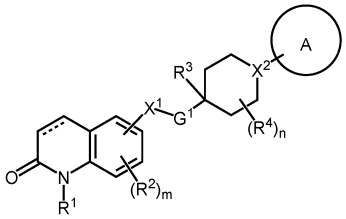
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Симизу Хироси, Кавано Есикадзу, Исикава Сунпеи, Уемацу Юкитака, Синохара Тосио, Итотани Мотохиро, Харагути Йосиказу, Такемура Исао, Канесиге Ацунори, Накаи Юя, Харигути Норимицу, Хаяси Ехей, Мацумото Макото (JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2010004347
WO-A1-2005042542
WO-A1-2010045987

(57) Целью настоящего изобретения является обеспечение соединения, характеризующегося превосходной антибактериальной активностью против бактерий, вызывающих туберкулез, мультирезистентных бактерий, вызывающих туберкулез, и/или нетуберкулезных микобактерий. Раскрыты соединение общей формулы (1)



(1)

где каждый символ является таким, как описано в прилагаемом описании, или его соль.

038414 B1

038414 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к конденсированному гетероциклическому соединению.

Предпосылки изобретения

Бактерии, вызывающие туберкулез у человека (Mycobacterium tuberculosis), хорошо известны как относящиеся к микобактериям, которыми, как считается, заражена треть людей. Mycobacterium africanum, Mycobacterium bovis, Mycobacterium caprae, Mycobacterium pinnipedii и Mycobacterium microti, как известно, принадлежат к группе бактерий, вызывающих туберкулез, к которой относятся, например, бактерии, вызывающие туберкулез у человека, и известны как микобактерии, характеризующиеся патогенностью по отношению к человеку.

В качестве лечения туберкулеза, вызванного этими бактериями, рекомендуется комбинированная химиотерапия в течение 6 месяцев. Традиционная терапия включает лечение 4 средствами: рифампицином, изониазидом, пиразинамидом и этамбутолом (или стрептомицином) в течение первых 2 месяцев; и лечение 2 средствами: рифампицином и изониазидом в течение оставшихся 4 месяцев.

Было отмечено однако, что соблюдение приема лекарственного средства при лечении туберкулеза является неудовлетворительным из-за такого долгосрочного лечения и побочные эффекты применяемых лекарственных средств часто приводят к прекращению лечения.

Сообщалось о побочных эффектах этих лекарственных средств (непатентные литературные источники 1 и 2), например, рифампицин связан с заболеванием печени, гриппоподобным синдромом, лекарственной аллергией и противопоказанием при применении в комбинации с другими лекарственными средствами, обусловленным P450-связанными ферментами; изониазид связан с периферической невропатией и тяжелым заболеванием печени, вызванными применением в комбинации с рифампицином; этамбутол связан с потерей зрения, вызванной поражением зрительного нерва; стрептомицин связан с потерей слуха, вызванной поражением черепного нерва; пиразинамид связан с заболеванием печени, обострением подагры, связанным с уровнем мочевой кислоты, и рвотой. Среди этих побочных эффектов вышеуказанных 5 средств, применяемых в качестве лекарственного средства первой линии, в частности, гепатотоксичность, обычно вызванная рифампицином, изониазидом и пиразинамидом, известна в качестве наиболее частого побочного эффекта. Более того сообщалось, что на случаи, при которых стандартная химиотерапия не может быть осуществлена из-за побочных эффектов, приходится 70% случаев, при которых введение лекарственного средства прервано (приблизительно 23%, 52 случая), от общего числа (в общей сложности изучено 228 стационарных случаев) (непатентный литературный источник 3). Например, недавно начало возрастать количество бактерий, вызывающих туберкулез, устойчивых к противотуберкулезным средствам, мультирезистентных бактерий, вызывающих туберкулез, что усложнило лечение туберкулеза. Всемирная организация здравоохранения (WHO) сообщила, что среди тех, кто был инфицирован туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-TB), устойчивым к сильнодействующим рифампицину и изониазиду, недавно заболело 450000 человек, и за год умерло 170000 человек, и на данный момент в мире насчитывают 1500000 пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Был выявлен туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (XDR-TB), который характеризуется устойчивостью ко многим лекарственным средствам, который стал угрозой общественному здоровью в мире (непатентный литературный источник 4). Подозревается, что треть тех, кто был инфицирован HIV в мире, являются коинфицированными туберкулезом, даже если и не прогрессирующим до активного туберкулеза (непатентный литературный источник 5). Коинфекция HIV и туберкулезом является несовместимой с жизнью, при которой одно заболевание может ускорить развитие другого заболевания и туберкулез может легко развиться до активного туберкулеза. В 2012 г. приблизительно 320000 человек умерло от туберкулеза, связанного с HIV, что означает, что приблизительно 25% смертей людей, инфицированных HIV, были вызваны туберкулезом. Также сообщалось, что у пациентов инфицированных как HIV, так и туберкулезом, может развиться туберкулез с риском в от 20 до 37 раз выше, чем обычно (непатентный литературный источник 6). Американское торакальное общество и Центры контроля и профилактики заболеваний недавно сообщали концепцию, что состояние носителя бактерий, вызывающих туберкулез, является потенциальным заболеванием, даже если оно не развивается до туберкулеза, и была установлена целесообразность активного лечения для пациентов с повышенным риском развития этого заболевания. С учетом текущих обстоятельств, желаемый профиль противотуберкулезных средств включает (1) те, которые являются эффективными против мультирезистентных бактерий, вызывающих туберкулез, (2) те, которые позволяют проводить краткосрочную химиотерапию, (3) те, которые характеризуются меньшим количеством побочных эффектов, (4) те, которые являются эффективными против латентной инфекции туберкулезом (LTBI). Mycobacterium avium и Mycobacterium intracellulare, которые являются бактериями, ответственными за недавнее усиление симптома MAC (комплексный симптом Mycobacterium avium-intracellulare), а также другие нетуберкулезные микобактерии, такие как Mycobacterium kansasii, Mycobacterium marinum, Mycobacterium simiae, Mycobacterium scrofulaceum, Mycobacterium szulgai, Mycobacterium xenopi, Mycobacterium malmoense, Mycobacterium haemophilum, Mycobacterium ulcerans, Mycobacterium shimoidei, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium smegmatis и Mycobacterium aurum известны в качестве бактерий, характеризующихся патогенностью в отношении человека.

Обычная химиотерапия симптома MAC в легких является полифармацией, основанной на трех лекарственных средствах: рифампицине, этамбутоле и кларитромицине, и стрептомицине или канамицине, которые применяют в случае необходимости в комбинации. Другое лечение симптомов от нетуберкулезных микобактерий на сегодняшний день включает применение в комбинации с противотуберкулезным средством, таким как рифампицин, изониазид, этамбутол, стрептомицин, канамицин, средства для терапии обычной бактериальной инфекции, такого как средство на основе ньюхинолона, антибактериальное средство на основе макролида, антибактериальное средство на основе аминогликозида и антибактериальное средство на основе тетрациклина. Однако сообщалось, что лечение, направленное против нетуберкулезных микобактерий, требует более долгосрочного приема лекарственных препаратов, чем при обычной бактериальной инфекции, при этом может наблюдаться резистентность к лечению такими препаратами, а в некоторых случаях приводит к смерти. Для устранения этих обстоятельств желательна разработка более сильнодействующих лекарственных средств. Например, в патентном литературном источнике 1 раскрыто, что соединения 6-нитро-1,2,3,4-тетрагидро[2,1-b]имидазопирана характеризуются бактерицидной активностью против бактерий, вызывающих туберкулез (штамм H37Rv), и мультирезистентных бактерий, вызывающих туберкулез, in vitro и терапевтическим эффектом при пероральном введении в инфицированной туберкулезом животной модели, и, таким образом, они являются применимыми в качестве противотуберкулезного средства.

В патентных литературных источниках 2 и 3 раскрыто, что соединения 2,3-дигидроимидазо[2,1-b]оксазола характеризуются бактерицидной активностью против бактерий, вызывающих туберкулез, мультирезистентных бактерий, вызывающих туберкулез, и атипичных микобактерий.

В патентном литературном источнике 4 раскрыто, что соединения нитроимидазооксазина и нитроимидазооксазола можно применять в качестве лекарственного препарата против бактерий, вызывающих туберкулез у человека (Mycobacterium tuberculosis).

В патентном литературном источнике 5 раскрыто, что соединения 6,7-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазина характеризуются превосходной бактерицидной активностью против бактерий, вызывающих туберкулез, и мультирезистентных бактерий, вызывающих туберкулез.

Соединения, раскрытые в вышеуказанных ссылках, однако структурно отличаются от соединения по настоящему изобретению и не являются схожими с ним.

Список литературы.

Патентная литература.

[PTL 1] WO 97/01562 (JP-A-11-508270

[PTL 2] JP-A-2004-149527

[PTL 3] JP-A-2005-320316

[PTL 4] WO 2011/014776

[PTL 5] WO 2012/141338

Непатентная литература.

[NPL 1] A Clinician's Guide To Tuberculosis, Michael D. Iseman 2000 от Lippincott Williams & Wilkins, выданный в США, ISBN 0-7817-1749-3.

[NPL 2] Kekkaku 2nd edition, Fumiyuki Kuze, Takahide Izumi, Igaku-shoin 1992.

[NPL 3] Kekkaku Vol. 74: 77-82, 1999.

[NPL 4] Global tuberculosis report 2013.

[NPL 5] The Internet Journal of Pulmonary Medicine 2008: Volume 10 Number 1.

[NPL 6] The Global Plan To Stop TB 2011-2015.

Краткое описание изобретения

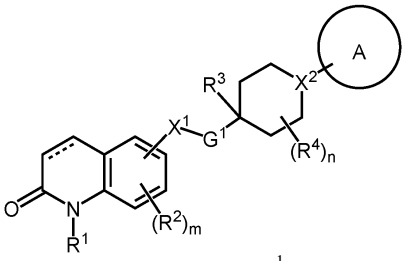
Техническая задача.

Целью настоящего изобретения является обеспечение соединения, характеризующегося превосходной антибактериальной активностью против бактерий, вызывающих туберкулез, и мультирезистентных бактерий, вызывающих туберкулез. Другой целью настоящего изобретения является обеспечение соединения, характеризующегося превосходной антибактериальной активностью против нетуберкулезных микобактерий.

Решение задачи.

В результате многочисленных исследований для решения данной задачи авторы настоящего изобретения осуществили синтез новых конденсированных гетероциклических соединений, характеризующихся превосходной бактерицидной активностью против бактерий, вызывающих туберкулез, мультирезистентных бактерий, вызывающих туберкулез, и нетуберкулезных микобактерий. Настоящее изобретение было создано, исходя из этих полученных результатов.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение общей формулы (1)



(1)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 представляет собой

(1) водород,

(2) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных C_{1-6}алкила, или

(3) C_{1-6}алкил;

R^2 представляет собой

(1) галоген,

(2) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных C_{1-6}алкила,

(3) C_{1-6}алкил,

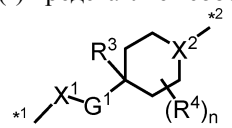
(4) C_{1-6}алкокси или

(5) гидрокси;

m представляет собой целое число от 0 до 3;

при этом в случае, если m представляет собой 2 или 3, R^2 могут отличаться друг от друга;

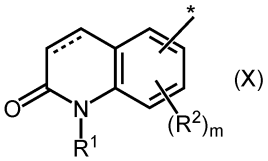
частичная структура (Y) формулы (I) представляет собой частичную структуру



(Y)

где *1 означает точку связывания с частичной структурой (X) формулы (I) и *2 означает точку связывания с кольцом A,

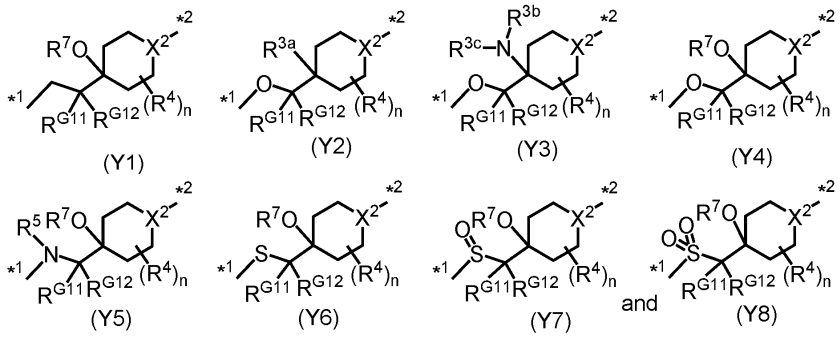
и частичная структура (X) формулы (I) представлена следующей частичной структурой:



(X)

где * означает точку связывания с X^1,

частичная структура (Y) представляет собой одну любую из структур, выбранную из группы, состоящей из формул (Y1)-(Y8)



(Y1) (Y2) (Y3) (Y4) (Y5) (Y6) (Y7) and (Y8)

где R^{3a} представляет собой

(1) водород,

(2) карбокси,

(3) галоген,

(4) C_{1-6}алкил, который может быть замещен одной или несколькими гидроксигруппами, или

(5) циано,

R^{3b} и R^{3c}, каждый независимо, представляет собой

(1) водород,

(2) C_{1-6}алкил или

(3) -C(=O)-R^6;

R^{G11} и R^{G12}, каждый независимо, представляет собой водород или C_{1-6}алкил;

общее количество атомов углерода в R^{G11} и R^{G12} составляет от 0 до 5;

R^5 представляет собой

(1) водород,

(2) C_{1-6}алкил или

(3) C_{1-7}алканоил;

R^6 представляет собой

(1) C_{1-6}алкокси или

(2) C_{1-6}алкил, при котором может содержаться амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных C_{1-6}алкила;

R^7 представляет собой

(1) водород,

(2) амино,

(3) C_{1-7}алканоил или

(4) C_{1-6}алкил;

R^4 представляет собой

(1) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных C_{1-6}алкила,

(2) галоген,

(3) циано,

(4) C_{1-6}алкил,

(5) оксо,

(6) $-O-R^8$ или

(7) $-O-C(=O)-R^9$;

R^8 представляет собой

(1) водород,

(2) C_{1-6}алкил,

(3) $-PH(=O)OH$ или

(4) бензил, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкокси;

R^9 представляет собой

(1) C_{1-6}алкил,

(2) $-G^2-COOH$,

(3) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных C_{1-6}алкила,

(4) C_{1-6}алкокси или

(5) пиразинил;

G^2 представляет собой C_{1-6}алкилен;

n представляет собой целое число от 0 до 8;

при этом в случае, если n представляет собой 2 или более, каждый из R^4, R^8, R^9 и G^2 может отличаться друг от друга и может быть замещенным по тому же атому углерода;

X^2 представляет собой N или CH;

при этом в случае, если X^2 представляет собой CH, H этой группы может быть замещен R^4, который определен, как указано выше, где два или более R^4 в формуле (1) могут быть одинаковым или могут отличаться друг от друга;

кольцо A представляет собой

(1) моно-, би- или трициклическую ароматическую углеводородную группу, при которой могут содержаться один или несколько заместителей, где моно-, би- или трициклическая ароматическая углеводородная группа представляет собой фенил, нафтил, антрил или фенантрил, или

(2) насыщенный или ненасыщенный, моноциклический или полициклический гетероциклил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, где насыщенный или ненасыщенный, моноциклический или полициклический гетероциклил выбирают из группы, включающей

насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1-4 атома азота;

насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1-5 атомов азота;

насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 или 2 атома кислорода;

насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1 или 3 атома кислорода;

насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 или 2 атома кислорода и 1-3 атома азота;

насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1 или 2 атома кислорода и 1-3 атома азота;

насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 или 2 атома серы и 1-3 атома азота;

насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, со-

держащие 1 или 2 атома серы и 1-3 атома азота;

насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 атом серы;

насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1-3 атома серы;

насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные гетероциклические спирогруппы и

насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные бициклогетероциклильные группы;

где один или несколько заместителей кольца A независимо выбирают из группы, включающей:

(A) галоген,

(B) циано,

(C) нитро,

(D) гидрокси,

(E) карбокси,

(F) сульфо,

(G) сульфанил,

(H) C_{1-6}алкил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(I) C_{2-6}алкенил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(J) C_{2-6}алкинил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(K) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(L) C_{2-6}алкенилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(M) C_{2-6}алкинилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(N) C_{1-7}алканоил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(O) C_{3-7}алкенилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(P) C_{3-7}алкинилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(Q) C_{1-7}алканоилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(R) C_{2-7}алкоксикарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(S) C_{1-6}алкилсульфанил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(T) C_{1-6}алкилсульфинил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(U) C_{1-6}алкилсульфонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(V) C_{3-6}циклоалкил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(W) C_{3-6}циклоалкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(X) C_{3-6}циклоалкенил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(Y) C_{3-6}циклоалкенилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(Z) C_{4-7}циклоалкилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(AA) C_{4-7}циклоалкоксикарбонильную группу, которая может иметь один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(BB) фенил, нафтил, антрил и фенантрил, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(CC) фенилокси, нафтилокси, антрилокси и фенантрилокси, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(DD) фенилкарбонил, нафтилкарбонил, антрилкарбонил и фенантрилкарбонил, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(EE) фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил, антрилоксикарбонил и фенантрилоксикарбонил,

каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(FF) бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 1-нафтилметил и 2-нафтилметил, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(GG) бензилокси, 1-фенилэтилокси, 2-фенилэтилокси, 1-нафтилметилокси и 2-нафтилметилокси, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(HH) бензилкарбонил, 1-фенилэтилкарбонил, 2-фенилэтилкарбонил, 1-нафтилметилкарбонил и 2-нафтилметилкарбонил, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(II) бензилоксикарбонил, 1-фенилэтилоксикарбонил, 2-фенилэтилоксикарбонил, 1-нафтилметилоксикарбонил, 2-нафтилметилоксикарбонил и бифенилилметилоксикарбонил, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(JJ) гетероциклил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(KK) гетероциклилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(LL) гетероциклилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(MM) гетероциклилоксикарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(NN) амино, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ic), и

(OO) карбамоила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ic);

группа (Ia) представляет собой группу, включающую:

(a) C_{1-7}алканоил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(b) C_{3-7}алкенилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(c) алкинилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(d) C_{2-7}алкоксикарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(e) C_{1-6}алкилсульфанил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(f) C_{1-6}алкилсульфинил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(g) C_{1-6}алкилсульфонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(h) C_{3-6}циклоалкил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(l) C_{3-6}циклоалкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(j) C_{3-7}циклоалкенил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(k) C_{4-7}циклоалкилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(l) C_{4-7}циклоалкоксикарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(m) фенил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(n) фенилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(o) фенилоксикарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(p) бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 1-нафтилметил и 2-нафтилметил, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(q) бензилкарбонил, 1-фенилэтилкарбонил, 2-фенилэтилкарбонил, 1-нафтилметилкарбонил и 2-нафтилметилкарбонил, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(r) бензилоксикарбонил, 1-фенилэтилоксикарбонил, 2-фенилэтилоксикарбонил, 1-нафтилметил-

оксикарбонил, 2-нафтилметилоксикарбонил и бифенилилметилоксикарбонил, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(s) гетероциклил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(t) гетероциклилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(v) гетероциклилоксикарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо, и

(w) карбамоил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIc);

группа (Ib) представляет собой группу, включающую:

(a) галоген,

(b) циано,

(c) нитро,

(d) гидрокси,

(e) карбокси,

(f) сульфо,

(g) сульфанил,

(h) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(i) C_{2-6}алкенилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(j) C_{2-6}алкинилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(k) C_{1-7}алканоилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(l) C_{3-6}циклоалкенилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(m) фенилокси, нафтилокси, антрилокси и фенантрилокси, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(n) бензилокси, 1-фенилэтилокси, 2-фенилэтилокси, 1-нафтилметилокси и 2-нафтилметилокси, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(o) гетероциклилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо, и

(p) амино, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIc);

группа (Ic) представляет собой группу, включающую:

(a) C_{1-6}алкил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(b) C_{2-6}алкенил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb), и

(c) C_{2-6}алкинил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb);

группа (IIa) представляет собой группу, состоящую из C_{1-7}алканоила, C_{3-7}алкенилкарбонила, C_{3-7}алкинилкарбонила, C_{2-7}алкоксикарбонила, C_{1-6}алкилсульфонила, C_{3-6}циклоалкила, C_{3-6}циклоалкокси, C_{3-6} циклоалкенила, C_{4-7}циклоалкилкарбонила, C_{4-7} циклоалкоксикарбонила, фенила, нафтила, антрила, фенантрила, фенилкарбонила, нафтилкарбонила, антрилкарбонила, фенантрилкарбонила, феноксикарбонила, нафтилоксикарбонила, антрилоксикарбонила, фенантрилоксикарбонила, бензила, 1-фенилэтила, 2-фенилэтила, 1-нафтилметила, 2-нафтилметила, бензилкарбонила, 1-фенилэтилкарбонила, 2-фенилэтилкарбонила, 1-нафтилметилкарбонила, 2-нафтилметилкарбонила, бензилоксикарбонила, 1-фенилэтилоксикарбонила, 2-фенилэтилоксикарбонила, 1-нафтилметилоксикарбонила, 2-нафтилметилоксикарбонила, бифенилилметилоксикарбонила, гетероциклила, гетероциклилкарбонила, гетероциклоксикарбонила, моно- или ди-C_{1-7}алканоилкарбомоила и моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбомоила;

группа (IIb) представляет собой группу, состоящую из галогена, циано, нитро, гидрокси, карбокси, сульфо, сульфанила, амино, C_{1-6}алкокси, C_{2-6}алкенилокси, C_{2-6}алкинилокси, C_{1-7}алканоилокси, C_{1-6}алкилсульфанила, C_{1-6}алкилсульфинила, C_{3-6} циклоалкенилокси, фенокси, нафтилокси, антрилокси, фенантрилокси, бензилокси, 1-фенилэтилокси, 2-фенилэтилокси, 1-нафтилметилокси, 2-нафтилметилокси, гетероциклилокси, моно- или ди-C_{1-6}алкиламино и моно- или ди-C_{1-7}алканоиламино;

группа (IIc) представляет собой группу. состоящую из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила и C_{2-6}алкинила; и

фрагмент формулы представляет собой одинарную связь или двойную связь.

Полезные эффекты изобретения.

Соединение (1) по настоящему изобретению характеризуется специфическими активностями, в частности, против микобактерий (таких как представители рода бактерий, вызывающих туберкулез, и рода нетуберкулезных микобактерий), а также характеризуется превосходными активностями против мультирезистентных бактерий, вызывающих туберкулез.

Соединение (1) по настоящему изобретению проявляет не только активности in vitro, но также и активности in vivo при пероральном введении, поскольку введенное соединение благоприятно распределяется в тканях легких, которые являются основным органом, инфицированным инфекционным заболеванием, вызванным микобактериями.

Соединение (1) по настоящему изобретению не вызывает диарею, что происходит при применении известных антибактериальных средств с широким спектром действия против общераспространенных бактерий, таких как грамположительные бактерии и грамотрицательные бактерии, и таким образом может стать лекарственным веществом, в случае которого возможно долгосрочное введение.

Соединение (1) по настоящему изобретению является эффективным против бактерий, являющихся внутриклеточными паразитами, таких как бактерии, вызывающие туберкулез, которые выделяются от человека, паразитирующих в макрофагах, и характеризуется более сильной бактерицидной активностью даже при низкой концентрации в анализе бактерицидной активности, чем традиционные противотуберкулезные средства. Таким образом, ожидается, что частота рецидивов при туберкулезе будет уменьшена, что в конечном итоге даст возможность проводить кратковременную химиотерапию. Соединение (1) по настоящему изобретению проявляет низкую ингибирующую активность против фермента, метаболизирующего лекарственное средство, низкую возможность индукции фермента CYP3A и вызывает небольшие опасения по поводу взаимодействия лекарственных средств. Таким образом, ожидается, что соединение можно применять в комбинации с традиционными лекарственными средствами или лекарственными средствами против HIV.

Кроме того, соединение (1) характеризуется более низкой токсичностью, чем традиционные лекарственные средства и, следовательно, ожидается, что соединение можно длительно применять в лечении латентного туберкулеза.

Описание вариантов осуществления

Фразы и термины, используемые в данном документе, детально описаны ниже. Примеры "C_{1-6}алкила" включают алкильные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 1-6 атомов углерода, и, в частности, включают, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил и 3-метилпентил. Примеры "C_{2-6}алкенила" включают алкенильные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 2-6 атомов углерода и 1-3 двойные связи, и включают, например, винил (этенил), 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 3-гексенил и 5-гексенил.

Примеры "C_{2-6}алкинила" включают алкинильные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 2-6 атомов углерода и 1-3 тройные связи, и включают, например, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил и 5-гексинил. Примеры "C_{1-6}алкокси" включают алкоксигруппы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 1-6 атомов углерода, и включают, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси, изопентилокси, неопентилокси, гексилокси, изогексилокси и 3-метилпентилокси. Примеры "C_{2-6}алкенилокси" включают алкенилоксигруппы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 2-6 атомов углерода и 1-3 двойные связи, и включают, например, винилокси (этенилокси), 1-пропенилокси, 2-пропенилокси, 2-метил-1-пропенилокси, 1-бутенилокси, 2-бутенилокси, 3-бутенилокси, 3-метил-2-бутенилокси, 1-пентенилокси, 2-пентенилокси, 3-пентенилокси, 4-пентенилокси, 4-метил-3-пентенилокси, 1-гексенилокси, 3-гексенилокси и 5-гексенилокси. Примеры "C_{2-6}алкинилокси" включают алкинилоксигруппы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 2-6 атомов углерода и 1-3 тройные связи, и включают, например, этинилокси, 1-пропинилокси, 2-пропинилокси, 1-бутинилокси, 2-бутинилокси, 3-бутинилокси, 1-пентинилокси, 2-пентинилокси, 3-пентинилокси, 4-пентинилокси, 1-гексинилокси, 2-гексинилокси, 3-гексинилокси, 4-гексинилокси и 5-гексинилокси. Примеры "C_{1-7}алканоила" включают алканоильные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 1-7 атомов углерода, и включают, например, формил, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, пентаноил, трет-бутилкарбонил и гексаноил. Примеры "C_{3-7}алкенилкарбонила" включают алкенилкарбонильные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 3-7 атомов углерода и 1-3 двойные связи, и включают, например, винилкарбонил (этенилкарбонил), 1-пропенилкарбонил, 2-пропенилкарбонил, 2-метил-1-пропенилкарбонил, 1-бутенилкарбонил, 2-бутенилкарбонил, 3-бутенилкарбонил, 3-метил-2-бутенилкарбонил, 1-пентенилкарбонил, 2-пентенилкарбонил, 3-пентенилкарбонил, 4-пентенилкарбонил, 4-метил-3-пентенилкарбонил, 1-гексенилкарбонил, 3-гексенилкарбонил и 5-гексенилкарбонил.

Примеры "C_{3-7}алкинилкарбонила" включают алкинилкарбонильные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 3-7 атомов углерода и 1-3 тройные связи, и включают, например, этинилкарбо-

нил, 1-пропинилкарбонил, 2-пропинилкарбонил, 1-бутинилкарбонил, 2-бутинилкарбонил, 3-бутинилкарбонил, 1-пентинилкарбонил, 2-пентинилкарбонил, 3-пентинилкарбонил, 4-пентинилкарбонил, 1-гексинилкарбонил, 2-гексинилкарбонил, 3-гексинилкарбонил, 4-гексинилкарбонил и 5-гексинилкарбонил.

Примеры "C_{1-7}алканоилокси" включают алканоилоксигруппы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 1-7 атомов углерода, и включают, например, формилокси, ацетилокси, пропионилокси, бутирилокси, изобутирилокси, пентаноилокси, трет-бутилкарбонилокси и гексаноилокси.

Примеры "C_{2-7}алкоксикарбонила" включают алкоксикарбонильные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 2-7 атомов углерода, и включают, например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил и гексилоксикарбонил.

Примеры "C_{1-6}алкилсульфанила" включают алкилсульфанильные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 1-6 атомов углерода, и включают, например, метилсульфанил, этилсульфанил, пропилсульфанил, изопропилсульфанил, бутилсульфанил, трет-бутилсульфанил, пентилсульфанил и гексилсульфанил.

Примеры "C_{1-6}алкилсульфинила" включают алкилсульфинильные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 1-6 атомов углерода, и включают, например, метилсульфинил, этилсульфинил, пропилсульфинил, изопропилсульфинил, бутилсульфинил, трет-бутилсульфинил, пентилсульфинил и гексилсульфинил.

Примеры "C_{1-6}алкилсульфонила" включают алкилсульфонильные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 1-6 атомов углерода, и включают, например, метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, трет-бутилсульфонил, пентилсульфонил и гексилсульфонил.

Примеры "C_{3-6}циклоалкила" включают циклоалкильные группы, имеющие 3-6 атомов углерода, и включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Примеры "C_{3-6}циклоалкенила" включают циклоалкенильные группы, имеющие 3-6 атомов углерода, и включают, например, 2-циклопентенил, 3-циклопентенил, 2-циклогексенил и 3-циклогексенил.

Примеры "C_{3-6}циклоалкокси" включают циклоалкоксигруппы, имеющие 3-6 атомов углерода, и включают, например, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси и циклогексилокси.

Примеры "C_{4-7}циклоалкенилокси" включают циклоалкенилокси группы, имеющие 3-6 атомов углерода, и включают, например, 2-циклопентенилокси, 3-циклопентенилокси, 2-циклогексенилокси и 3-циклогексенилокси.

Примеры "C_{4-7}циклоалкилкарбонила" включают циклоалкилкарбонильные группы, имеющие 4-7 атомов углерода, и включают, например, циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил и циклогексилкарбонил.

Примеры "C_{4-7}циклоалкоксикарбонила" включают циклоалкоксикарбонильную группу, имеющую 4-7 атомов углерода, и включают, например, циклопропилоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил и циклогексилоксикарбонил.

Примеры "арила" включают моно-, би- или трициклические ароматические углеводородные группы и включают, например, фенил, нафтил, антрил и фенантрил.

Примеры "арилокси" включают моно-, би- или трициклические ароматические углеводород-оксигруппы и включают, например, фенилокси, нафтилокси, антрилокси и фенантрилокси.

Примеры "арилкарбонила" включают моно-, би- или трициклические ароматические углеводород-карбонильные группы и включают, например, фенилкарбонил, нафтилкарбонил, антрилкарбонил и фенантрилкарбонил.

Примеры "арилоксикарбонила" включают моно-, би- или трициклические ароматические углеводород-оксикарбонильные группы и включают, например, фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил, антрилоксикарбонил и фенантрилоксикарбонил.

Примеры "аралкила" включают алкильные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 1-3 атома углерода, которые являются замещенными моно-, би- или трициклическими ароматическими углеводородными группами, и включают, например, бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 1-нафтилметил и 2-нафтилметил.

Примеры "аралкилокси" включают алкоксигруппы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 1-3 атома углерода, которые являются замещенными моно-, би- или трициклическими ароматическими углеводородными группами, и включают, например, бензилокси, 1-фенилэтилокси, 2-фенилэтилокси, 1-нафтилметилокси и 2-нафтилметилокси.

Примеры "аралкилкарбонила" включают алкилкарбонильные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 2-4 атома углерода, которые являются замещенными моно-, би- или трициклическими ароматическими углеводородными группами, и включают, например, бензилкарбонил, 1-фенилэтилкарбонил, 2-фенилэтилкарбонил, 1-нафтилметилкарбонил и 2-нафтилметилкарбонил. Примеры "аралкилоксикарбонила" включают алкилоксикарбонильные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 2-4 атома углерода, которые являются замещенными моно-, би- или трициклическими

ароматическими углеводородными группами, и включают, например, бензилоксикарбонил, 1-фенилэтилоксикарбонил, 2-фенилэтилоксикарбонил, 1-нафтилметилоксикарбонил, 2-нафтилметилоксикарбонил и бифенилилметилоксикарбонил. Примеры "гетероциклила" включают насыщенные или ненасыщенные моноциклические или полициклические (например, бициклические, трициклические, спироформа, или бициклоформа) гетероциклильные группы, содержащие по меньшей мере один (например, 1-5) гетероатом, выбранный в качестве атома, входящего в кольцо, из атома кислорода, атома серы (который может образовывать сульфоксид) и атома азота (который может образовывать аминоксид), помимо атомов углерода, и например, включают:

(a) насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные (предпочтительно 5- или 6-членные) гетеромоноциклические группы, содержащие 1-4 атома азота, например пирролил, пирролинил, имидазолил, пиразолил, пиридил, N-оксидпиридил, тетрагидропиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазолил, тетразолил, дигидротриазинил, азетидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидил, пиразолидинил, пиперазинил, азепанил, 1,4-диазепанил;

(b) насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1-5 атомов азота, например декагидрохинолил, индолил, дигидроиндолил, изоиндолил, индолизинил, бензоимидазолил, дигидробензоимидазолил, хинолил, дигидрохинолил, тетрагидрохинолил, изохинолил, дигидроизохинолил, тетрагидроизохинолил, карбостирил, дигидрокарбостирил, индазолил, бензотриазолил, тетразолопиридил, тетразолопиридазинил, дигидротриазолопиридазинил, имидазопиридил, нафтиридинил, циннолинил, хиноксалинил, хиназолинил, пиразолопиридил, тетрагидропиридоиндолил;

(c) насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные (предпочтительно 5- или 6-членные) гетеромоноциклические группы, содержащие 1 или 2 атома кислорода, например фурил, тетрагидропиранил, тетрагидрофурил, диоксанил;

(d) насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1-3 атома кислорода, например, бензофурил, дигидробензофурил, хроманил, бензодиоксанил, бензодиоксолил;

(e) насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные (предпочтительно 5- или 6-членные) гетеромоноциклические группы, содержащие 1 или 2 атома кислорода и 1-3 атома азота, например оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, морфолинил;

(f) насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1 или 2 атома кислорода и 1-3 атома азота, например бензооксазолил, бензооксадиазолил, бензоизоксазолил, дигидробензооксазинил, фуропиридил, фуропирролил;

(g) насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные (предпочтительно 5- или 6-членные) гетеромоноциклические группы, содержащие 1 или 2 атома серы и 1-3 атома азота, например тиазолил, тиазолинил, тиадиазолил, изотиазолил, тиазолидинил;

(h) насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1 или 2 атома серы и 1-3 атома азота, например бензотиазолил, бензотиадиазолил, тиенопиридил, имидазотиазолил, дигидроимидазотиазолил, тиенопиразинил;

(i) насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные (предпочтительно 5- или 6-членные) гетеромоноциклические группы, содержащие 1 атом серы, например тиенил;

(j) насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1-3 атома серы, например, бензотиенил;

(k) насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные гетероциклические спирогруппы, например азаспироундеканил; и

(l) насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные бициклогетероциклильные группы, например азабициклоциклооктанил.

"Гетероциклилокси" относится к группе "(гетероциклил)-O-", и примеры гетероциклильной группы включают группы, проиллюстрированные выше в "гетероциклиле".

"Гетероциклилкарбонил" относится к группе "(гетероциклил)-CO-", и примеры гетероциклильной группы включают группы, проиллюстрированные выше в "гетероциклиле".

"Гетероциклилоксикарбонил" относится к группе "(гетероциклил)-O-CO-", и примеры гетероциклила включают группы, проиллюстрированные выше в "гетероциклиле".

Примеры "низшего моно- или диалкиламино" включают аминогруппы, которые представляют собой моно- или дизамещенные алкильные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 1-6 атомов углерода, и, например, включают низшие моноалкиламиногруппы, такие как метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, изобутиламино, втор-бутиламино и трет-бутиламино; низшие диалкиламиногруппы, такие как диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, дибутиламино, диизобутиламино, ди-втор-бутиламино, ди-трет-бутиламино и N-этил-N-метиламино.

Примеры "низшего моно- или диалканоиламино" включают аминогруппы, которые представляют собой моно- или дизамещенные алканоильные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 1-7 атомов углерода, например низшие моноалканоиламиногруппы, такие как формиламино, ацетиламино, пропиониламино, бутириламино, изобутириламино, пентаноиламино, трет-бутилкарбониламино и гекса-

ноиламино; низшие диалканоиламиногруппы, такие как диформиламино, диацетиламино, дипропиониламино, дибутириламино, диизобутириламино, дипентаноиламино, ди-трет-бутилкарбониламино и дигексаноиламино. Примеры "C_{1-6}триалкилсилила" включают силиловые группы, которые представляют собой тризамещенные алкильные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 1-6 атомов углерода, например триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил. Примеры "C_{1-6}алкилена" включают алкиленовые группы с прямой или разветвленной цепью, имеющие 1-6 атомов углерода, например $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CCH_3)(CH_2CH_3)-$, $-C(CH_2CH_3)_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(CH(CH_3)_2)-$, $-C(CH_3)(CH(CH_3)_2)-$, $-C(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-(CH(CH_3))_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-CH_2-$. Примеры "галогена" включают фтор, хлор, бром и йод. Фраза "β, при котором может содержаться α" означает, что β может быть замещен по меньшей мере одним (обычно 1-10, предпочтительно 1-6, более предпочтительно 1-3 и 1 или 2 в случае, когда β представляет собой амино или карбамоил) α, при этом каждый β может быть замещенным по одинаковым или разным положениям.

Примеры "заместителя" во фразе "может иметь один или несколько заместителей" включают группы, независимо выбранных из

(A) галогена,

(B) циано,

(C) нитро,

(D) гидрокси,

(E) карбокси,

(F) сульфо,

(G) сульфанила,

(H) низшего алкила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(I) низшего алкенила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(J) низшего алкинила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(K) низшего алкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(L) низшего алкенилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(M) низшего алкинилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(N) низшего алканоила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(O) низшего алкенилкарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(P) низшего алкинилкарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(Q) низшего алканоилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(R) низшего алкоксикарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(S) низшего алкилсульфанила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(T) низшего алкилсульфинила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(U) низшего алкилсульфонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(V) низшего циклоалкила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(W) низшего циклоалкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(X) низшего циклоалкенила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(Y) низшего циклоалкенилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(Z) низшего циклоалкилкарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместите-

лей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(AA) низшей циклоалкоксикарбонильной группы, которая может иметь один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(BB) арила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(CC) арилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(DD) арилкарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(EE) арилоксикарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(FF) аралкила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(GG) аралкилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(HH) аралкилкарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(II) аралкилоксикарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(JJ) гетероциклила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(KK) гетероциклилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(LL) гетероциклилкарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(MM) гетероциклилоксикарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(NN) амино, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ic), и

(OO) карбамоила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ic).

Количество любых заместителей в соединении (1) не ограничено до тех пор, пока это химически применимо, если не указано иное.

"Группа (Ia)" включает заместители, выбранные из

(a) низшего алканоила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(b) низшего алкенилкарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(c) низшего алкинилкарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(d) низшего алкоксикарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(e) низшего алкилсульфанила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(f) низшего алкилсульфинила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(g) низшего алкилсульфонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(h) низшего циклоалкила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(i) низшего циклоалкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(j) низшего циклоалкенила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIa) и оксо,

(k) низшего циклоалкилкарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(l) низшего циклоалкоксикарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(m) арила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(n) арилкарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(o) арилоксикарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(p) аралкила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(q) аралкилкарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(r) аралкилоксикарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(s) гетероциклила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(t) гетероциклилкарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(v) гетероциклилоксикарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо, и

(w) карбамоила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIc).

"Группа (Ib)" включает заместители, выбранные из

(a) галогена,

(b) циано,

(c) нитро,

(d) гидрокси,

(e) карбокси,

(f) сульфо,

(g) сульфанила,

(h) низшего алкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(i) низшего алкенилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(j) низшего алкинилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(k) низшего алканоилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(l) низшего циклоалкенилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(m) арилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(n) аралкилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(o) гетероциклилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо, и

(p) амино, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIc).

"Группа (Ic)" включает заместители, выбранные из

(a) низшего алкила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(b) низшего алкенила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb), и

(c) низшего алкинила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb).

"Группа (IIa)" включает заместители, выбранные из низшего алканоила, низшего алкенилкарбонила, низшего алкинилкарбонила, низшего алкоксикарбонила, низшего алкилсульфонила, низшего циклоалкила, низшего циклоалкокси, низшего циклоалкенила, низшего циклоалкилкарбонила, низшего циклоалкоксикарбонила, арила, арилкарбонила, арилоксикарбонила, аралкила, аралкилкарбонила, аралкилоксикарбонила, гетероциклила, гетероциклилкарбонила, гетероциклилоксикарбонила, низшего моно- или диалканоилкарбамоила и низшего моно- или диалкилкарбамоила.

"Группа (IIb)" включает заместители, выбранные из галогена, циано, нитро, гидрокси, карбокси, сульфо, сульфанила, амино, низшего алкокси, низшего алкенилокси, низшего алкинилокси, низшего алканоилокси, низшего алкилсульфанила, низшего алкилсульфинила, низшего циклоалкенилокси, арилокси, аралкилокси, гетероциклилокси, низшего моно- или диалкиламино и низшего моно- или диалканоиламино.

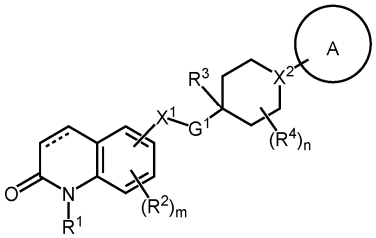
"Группа (IIc)" включает заместители, выбранные из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила и C_{2-6}алкинила.

Каждый из символов и структур в общей формуле (1) детально пояснен ниже.

В одном аспекте настоящее изобретение включает следующие варианты осуществления.

[1] Соединение общей формулы (1)

Хим. 3



(1)

или его соль,

где R^1 представляет собой

(1) водород,

(2) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных низших алкила, или

(3) C_{1-6}алкил;

R^2 представляет собой

(1) галоген,

(2) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных низших алкила,

(3) C_{1-6}алкил,

(4) C_{1-6}алкокси или

(5) гидрокси;

m представляет собой целое число от 0 до 3;

при этом в случае, если m представляет собой 2 или 3, R^2 могут отличаться друг от друга;

X^1 представляет собой $-CH_2-$, -O-, $-N(R^5)-$, -S-, -SO- или $-SO_2-$;

R^5 представляет собой

(1) водород,

(2) C_{1-6}алкил или

(3) C_{1-7}алканоил;

G^1 представляет собой C_{2-6}алкилен;

R^3 представляет собой

(1) водород,

(2) карбокси,

(3) галоген,

(4) C_{1-6}алкил, при котором могут содержаться один или несколько гидрокси,

(5) циано,

(6) амино, при котором могут содержаться один или два заместителя, независимо выбранных из

(a) C_{1-6}алкила и

(b) $-C(=O)-R^6$; или

(7) $-O-R^7$;

R^6 представляет собой

(1) C_{1-6}алкокси или

(2) C_{1-6}алкил, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных амино, при которых могут содержаться один или два одинаковых или разных низших алкила;

R^7 представляет собой

(1) водород,

(2) амино,

(3) C_{1-7}алканоил или

(4) C_{1-6}алкил;

R^4 представляет собой

(1) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных C_{1-6}алкила,

(2) галоген,

(3) циано,

(4) C_{1-6}алкил,

(5) оксо,

(6) $-O-R^8$ или

(7) $-O-C(=O)-R^9$;

R^8 представляет собой

(1) водород,

(2) C_{1-6}алкил,

(3) -PH(=O)OH или

(4) бензил, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкокси;

R^9 представляет собой

(1) C_{1-6}алкил,

(2) $-G^2-COOH$,

(3) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных C_{1-6}алкила,

(4) C_{1-6}алкокси или

(5) пиразинил;

G^2 представляет собой C_{2-6}алкилен;

n представляет собой целое число от 0 до 8;

при этом в случае, если n представляет собой 2 или более, каждый из R^4, R^8, R^9 и G^2 может отличаться друг от друга и может быть замещенным по тому же атому углерода;

X^2 представляет собой N или CH;

при этом в случае, если X^2 представляет собой CH, H группы может быть замещенным R^4, который определен, как указано выше, или может отличаться от другого R^4;

кольцо A представляет собой

(1) арил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, или

(2) гетероциклил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей;

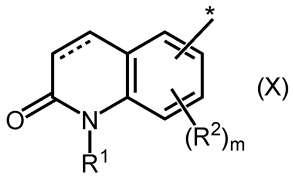
при этом фрагмент формулы

Хим. 4

представляет собой одинарную связь или двойную связь.

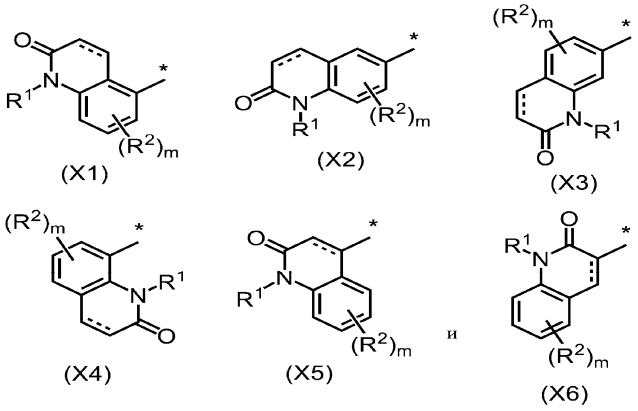
[2] Соединение из [1] или его соль, где частичная структура (X)

Хим. 5



где * представляет собой точку связывания с X^1; и другие символы являются такими, как определено в [1], представляет собой любую из структур, выбранных из группы, состоящей из следующих формул (X1)-(X6):

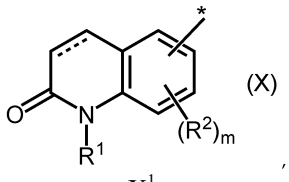
Хим. 6



где символы являются такими, как определено выше и [1].

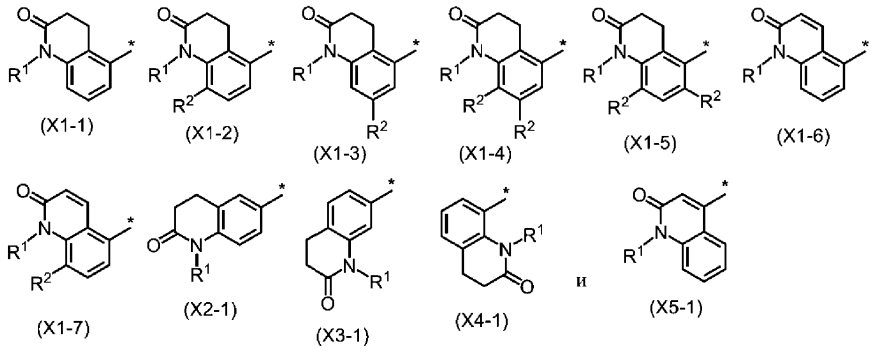
[2A] Соединение из [1] или его соль, где частичная структура (X)

Хим. 7



где * представляет собой точку связывания с X^1; и другие символы являются такими, как определено в [1], представляет собой любую из структур, выбранных из группы, состоящей из следующих формул (X1-1)-(X5-1):

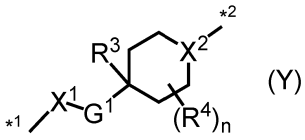
Хим. 8



где символы являются такими, как определено выше и [1].

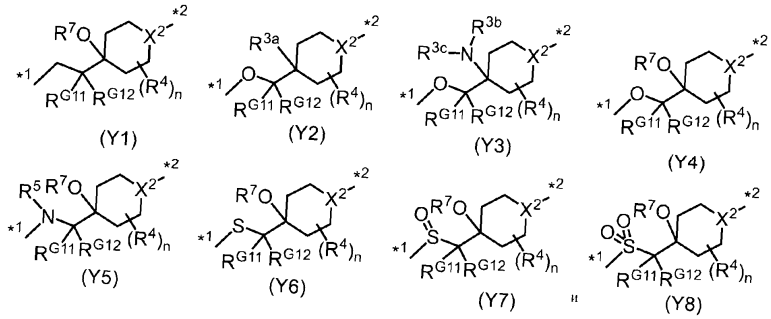
[3] Соединение по любому из [1], [2] или [2A] или его соль, где частичная структура (Y)

Хим. 9



где *1 представляет собой точку связывания с частичной структурой формулы (X); *2 представляет собой точку связывания с кольцом A; и другие символы являются такими, как определено в [1], представляет собой любую из структур, выбранных из группы, состоящей из следующих формул (Y1)-(Y8):

Хим. 10



где R^{3a} представляет собой (1) водород, (2) карбокси, (3) галоген, (4) низший алкил, при котором могут содержаться один или несколько гидрокси, или (5) циано;

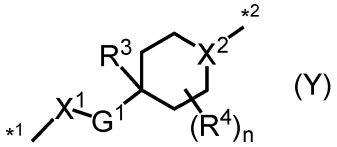
каждый из R^{3b} и R^{3c} независимо представляет собой (1) водород, (2) низший алкил или (3) -C(=O)-R^6;

каждый из R^{G11} и R^{G12} независимо представляет собой водород или низший алкил;

при этом общее количество атомов углерода в R^{G11} и R^{G12} составляет 0-5; и другие символы являются такими, как определено в [1].

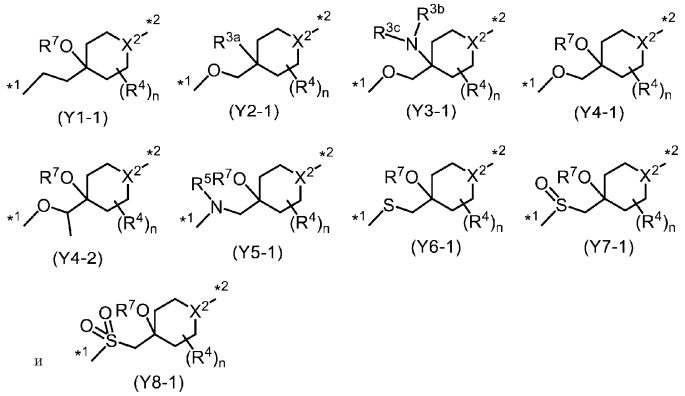
[3A] Соединение по любому из [1], [2] или [2A] или его соль, где частичная структура (Y)

Хим. 11



где *1 представляет собой точку связывания с частичной структурой формулы (X); *2 представляет собой точку связывания с кольцом A; и другие символы являются такими, как определено в [1], представляет собой любую из структур, выбранных из группы, состоящей из следующих формул (Y1-1)-(Y8-1):

Хим. 12



где R^{3a} представляет собой (1) водород, (2) карбокси, (3) галоген, (4) C_{1-6}алкил, при котором могут содержаться один или несколько гидрокси, или (5) циано;

каждый R^{3b} и R^{3c} независимо представляет собой (1) водород, (2) C_{1-6}алкил или (3) -C(=O)-R^6; и другие символы являются такими, как определено в [1].

[4] Соединение по любому из [1], [2], [2A], [3] или [3A] или его соль, где кольцо A представляет собой арил или гетероциклил, который может иметь 1-5 заместителей, независимо выбранных из

(a) галогена;

(b) циано;

(c) нитро;

(d) гидрокси;

(e) C_{1-6}алкила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) гидрокси,

(iii) C_{1-6}алкокси и

(iv) арилокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена;

(f) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкокси,

(iii) арилокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена,

(iv) гетероциклила, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкилов, при которых могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена, и

(v) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных C_{1-6}алкила;

(g) алкоксикарбонила;

(h) низшего алкилсульфанила;

(i) арила, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена;

(j) арилокси и

(k) аралкилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) низшего алкила, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена, и

(iii) низшего алкокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена.

[4A] Соединение по любому из [1], [2], [2A], [3] или [3A] или его соль, где кольцо A представляет собой арил или насыщенный или ненасыщенный моно- или бициклический гетероциклил, который включает 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, при которых могут содержаться 1-5 заместителей, независимо выбранных из

(a) галогена;

(b) циано;

(c) нитро;

(d) гидрокси;

(e) C_{1-6}алкила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) гидрокси,

(iii) C_{1-6}алкокси и

(iv) арилокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена;

(f) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкокси,

(iii) арилокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена,

(iv) гетероциклила (например, пиридила), при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкилов, при которых могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена, и

(v) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных C_{1-6}алкила;

(g) C_{3-7}алкоксикарбонила;

(h) C_{1-6}алкилсульфанила;

(i) арила, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена;

(j) арилокси и

(k) аралкилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) C_{1-6}алкила, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена, и

(iii) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена.

[4B] Соединение по любому из [1], [2], [2A], [3] или [3A] или его соль, где кольцо A представляет собой

(1) арил;

(2) насыщенную или ненасыщенную 5- или 6-членную гетеромоноциклическую группу, содержащую 1-4 атома азота;

(3) насыщенную или ненасыщенную 7-12-членную конденсированную гетероциклильную группу, содержащую 1-5 атома азота;

(4) насыщенную или ненасыщенную 7-12-членную конденсированную гетероциклильную группу, содержащую 1-3 атома кислорода;

(5) насыщенную или ненасыщенную 7-12-членную конденсированную гетероциклильную группу, содержащую 1 или 2 атома кислорода и 1-3 атома азота;

(6) насыщенную или ненасыщенную 5- или 6-членную гетеромоноциклическую группу, содержащую 1 атом серы; или

(7) насыщенную или ненасыщенную 7-12-членную конденсированную гетероциклильную группу, содержащую 1-3 атома серы, которая может иметь 1-5 заместителей, независимо выбранных из

(a) галогена;

(b) циано;

(c) нитро;

(d) гидрокси;

(e) C_{1-6}алкила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) гидрокси,

(iii) C_{1-6}алкокси и

(iv) арилокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена;

(f) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкокси,

(iii) арилокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена,

(iv) гетероциклила (например, пиридила), при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкилов, при которых могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена, и

(v) амино, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкилов;

(g) C_{2-7}алкоксикарбонила;

(h) C_{1-6}алкилсульфанила;

(i) арила, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена;

(j) арилокси и

(k) аралкилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) C_{1-6}алкила, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена, и

(iii) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена.

[4C] Соединение по любому из [1], [2], [2A], [3] или [3A] или его соль, где кольцо A представляет собой группу, выбранную из

(a1) фенила,

(a2) пиридила,

(a3) N-оксидпиридила,

(a4) тиенила,

(a5) хинолила,

(a6) изохинолила,

(a7) бензотиенила,

(a8) хиноксалинила,

(a9) бензофурила,

(a10) бензодиоксолила,

(a11) бензоксазолила и

(a12) бензимидазолила,

при которых могут содержаться 1-5 одинаковых или разных заместителей.

[4D] Соединение по любому из [1], [2], [2A], [3] или [3A] или его соль, где кольцо A представляет собой группу, выбранную из

(a1) фенила,

(a2) пиридила,

(a3) N-оксидпиридила,

(a4) тиенила,

(a5) хинолила,

(a6) изохинолила,

(a7) бензотиенила,

(a8) хиноксалинила,

(a9) бензофурила,

(a10) бензодиоксолила,

(a11) бензоксазолила и

(a12) бензимидазолила,

при которых могут содержаться 1-5 заместителей, независимо выбранных из

(a) галогена;

(b) циано;

(c) нитро;

(d) гидрокси;

(e) C_{1-6}алкила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) гидрокси,

(iii) C_{1-6}алкокси и

(iv) арилокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена;

(f) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкокси,

(iii) арилокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена,

(iv) гетероциклила (например, пиридила), при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкилов, при которых могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена, и

(v) амино, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкилов;

(g) низшего алкоксикарбонила;

(h) низшего алкилсульфанила;

(i) арила, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена;

(j) арилокси и

(k) аралкилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) C_{1-6}алкила, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена, и

(iii) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена.

[4E] Соединение по любому из [1], [2], [2A], [3] или [3A] или его соль, где кольцо A представляет собой

(A1) фенил, который может иметь 1-5 заместителей, независимо выбранных из

(a) галогена;

(b) циано;

(c) нитро;

(d) гидрокси;

(e) C_{1-6}алкила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) гидрокси,

(iii) C_{1-6}алкокси и

(iv) арилокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена;

(f) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных низших алкокси,

(iii) арилокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена,

(iv) гетероциклила (например, пиридила), при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкилов, при которых могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена, и

(v) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных C_{1-6}алкила;

(g) C_{2-7}алкоксикарбонила;

(h) C_{1-6}алкилсульфанила;

(i) арила, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена;

(j) арилокси и

(k) аралкилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) C_{1-6}алкила, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена, и

(iii) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена;

(A2) пиридил, который может иметь 1-2 заместителя, независимо выбранных из

(a) галогена;

(b) циано;

(c) C_{1-6}алкила, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена; и

(d) C_{1-6}алкокси;

(A3) N-оксидпиридил, который может иметь 1-2 галогена;

(A4) тиенил;

(A5) хинолил, который может иметь 1-2 галогена;

(A6) изохинолил;

(A7) бензотиенил;

(A8) хиноксалинил;

(A9) бензофурил;

(A10) бензодиоксолил, который может иметь 1-3 галогена;

(A11) бензоксазолил, который может иметь 1-2 галогена; или

(A12) бензимидазолил, который может иметь 1-3 заместителя, независимо выбранных из

(a) галогена; и

(b) C_{1-6}алкила, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкокси.

[5] Соединение по любому из [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D] или [4E] или его соль, где R^1 представляет собой водород.

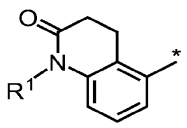
[6] Соединение по любому из [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E] или [5] или его соль, где R^2 представляет собой галоген.

[7] Соединение по любому из [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E], [5] или [6], где m представляет собой 0, 1 или 2, или его соль.

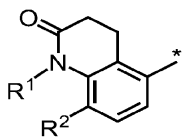
[8] Соединение по любому из [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E], [5], [6] или [7] или его соль, где n представляет собой 0, 1 или 2.

[9] Соединение из [1] или его соль, где частичная структура (X) представляет собой структуру формулы, выбранной из группы, состоящей из формул (X1-1), (X1-2), (X1-3), (X1-4), (X1-6) и (X1-7)

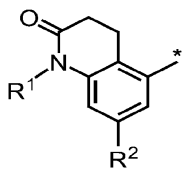
Хим. 13



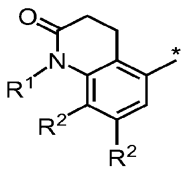
(X1-1)



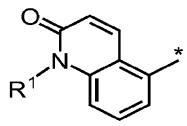
(X1-2)



(X1-3)

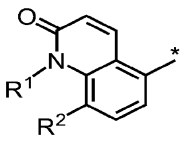


(X1-4)



(X1-6)

и



(X1-7)

где * представляет собой точку связывания с X^1;

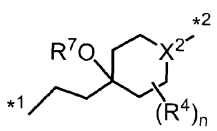
R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой заместитель, выбранный из (1) галогена или (2) C_{1-6}алкила;

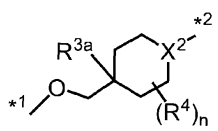
при этом в случае, если R^2 может быть несколько, каждый из них может отличаться друг от друга;

частичная структура (Y) представляет собой структуру формулы, выбранной из группы, состоящей из формул (Y1-1), (Y2-1), (Y3-1), (Y4-1), (Y5-1) и (Y6-1)

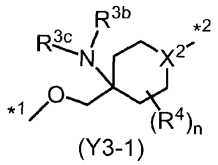
Хим. 14



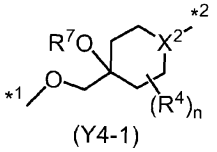
(Y1-1)



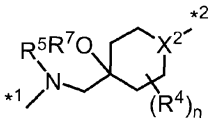
(Y2-1)



(Y3-1)

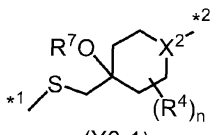


(Y4-1)



(Y5-1)

и



(Y6-1)

где *1 представляет собой точку связывания с частичной структурой формулы (X);

*2 представляет собой точку связывания с кольцом A;

R^5 представляет собой водород;

R^{3a} представляет собой (1) водород или (2) галоген;

каждый из R^{3b} и R^{3c} представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород;

R^4 представляет собой заместитель, выбранный из (1) галогена, (2) -O-R^8, (3) -O-C(=O)-R^9 или (4) циано;

R^8 представляет собой (1) водород или (2) C_{1-6}алкил;

R^9 представляет собой (1) C_{1-6}алкил или (2) C_{1-6}алкокси;

n представляет собой целое число от 0 до 2;

при этом в случае, если n представляет собой 2, каждый из R^4, R^8 и R^9 может отличаться друг от друга и может быть замещенным по тому же атому углерода;

X^2 представляет собой N или CH;

при этом в случае, если X^2 представляет собой CH, H группы может быть замещенным R^4, который определен, как указано выше, или может отличаться от другого R^4; и

кольцо A представляет собой фенил или пиридил, который может иметь 1-3 заместителя, независимо выбранных из

(a) галогена;

(b) низшего алкокси, который может иметь (i) один или несколько галогенов и (ii) один или несколько C_{1-6}алкокси; или

(c) аралкилокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6} алкокси, при которых могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена; или хинолила, при котором могут содержаться 1-2 галогена.

[10] Соединение из [1], которое выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:

5-{[4-амино-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[4-амино-1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[4-амино-1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-хлорхинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-этокси-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

8-хлор-5-{[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-бром-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}хинолин-2(1H)-она,

8-хлор-5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

8-фтор-5-{[1-(2-фтор-4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

8-хлор-5-({1-[4-хлор-2-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-8-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

8-хлор-7-фтор-5-{[4-гидрокси-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4S)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4S)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(3-бром-6-хлорхинолин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(4-бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4S)-1-(4-бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фторхинолин-2(1H)-она,

5-({[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4S)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4S)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-илэтилкарбоната,

(3R,4R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-илацетата,

5-({[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}сульфанил)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{2-[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]этил}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[транс-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1,4-дигидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[цис-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1,2-дигидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(1R,2R,4S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1,2,4-тригидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

транс-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксициклогексанкарбонитрила и

5-{[транс-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидрокси-4-метоксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

или его соль.

[11] Соединение из [1], выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:

5-{[4-амино-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[4-амино-1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[4-амино-1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-хлорхинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-этокси-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

8-хлор-5-{[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-бром-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}хинолин-2(1H)-она,

8-хлор-5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

8-фтор-5-{[1-(2-фтор-4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

8-хлор-5-({1-[4-хлор-2-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-8-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

8-хлор-7-фтор-5-{[4-гидрокси-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4S)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4S)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(3-бром-6-хлорхинолин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(4-бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4S)-1-(4-бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фторхинолин-2(1H)-она,

5-({[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4S)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4S)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-илэтилкарбоната,

(3R,4R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-илацетата,

5-({[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}сульфанил)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{2-[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]этил}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[транс-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1,4-дигидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[цис-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1,2-дигидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(1R,2R,4S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1,2,4-тригидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

транс-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксициклогексанкарбонитрила и

5-{[транс-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидрокси-4-метоксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она.

[12] Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E], [5], [6], [7], [8], [9], [10] или [11] или его соль и фармацевтически приемлемый носитель.

[13] Средство для диагностики, предупреждения и/или лечения туберкулеза, содержащее соединение по любому из [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E], [5], [6], [7], [8], [9], [10] или [11] или его соль и фармацевтически приемлемый носитель.

[14] Соединение по любому из [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E], [5], [6], [7], [8], [9], [10] или [11] или его соль для применения в диагностике, предупреждении и/или лечении туберкулеза.

[15] Применение соединения по любому из [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E], [5], [6], [7], [8], [9], [10] или [11] или его соли в изготовлении лекарственного препарата для диагностики, предупреждения и/или лечения туберкулеза.

[16] Применение соединения по любому из [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E], [5], [6], [7], [8], [9], [10] или [11] или его соли в качестве фармацевтической композиции.

[17] Способ диагностики, предупреждения и/или лечения туберкулеза, предусматривающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E], [5], [6], [7], [8], [9], [10] или [11] или его соли.

В одном варианте осуществления m представляет собой предпочтительно 0, 1 или 2.

В другом варианте осуществления G^1 представляет собой предпочтительно $-C(R^{G11})(R^{G12})-$; более предпочтительно $-CH_2-$ или $-CH(CH_3)-$.

В другом варианте осуществления каждый R^{G11} и R^{G12} независимо представляет собой водород или низший алкил; и общее количество атомов углерода в R^{G11} и R^{G12} составляет 0-5. Предпочтительно каж-

дый R^{G11} и R^{G12} независимо представляет собой водород или метил; более предпочтительно R^{G11} представляет собой водород или метил и R^{G12} представляет собой водород. Примеры "-$C(R^{G11})(R^{G12})$-" в G^1 включают, например, -CH_2-, $CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2$-, -$CH(CH_2CH_3)$-, -$C(CH_3)(CH_2CH_3)$-, -$C(CH_2CH_3)_2$-, -$CH(CH_2CH_2CH_3)$-, -$C(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$-, -$C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$-, -$CH(CH(CH_3)_2)$-, -$C(CH_3)(CH(CH_3)_2)$-, -$C(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$-. В другом варианте осуществления n представляет собой предпочтительно 0, 1 или 2.

"Арил" из "(1) арила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей" в кольце A представляет собой предпочтительно (a1) фенил. "Гетероциклил" из "(2) гетероциклила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей" в кольце A предпочтительно выбран из

(a2) пиридила (например, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила),

(a3) N-оксидпиридила (например, N-оксидпиридин-2-ила),

(a4) тиенила (например, 3-тиенила),

(a5) хинолила (например, 2-хинолила, 6-хинолила),

(a6) изохинолила (например, 1-изохинолила),

(a7) бензотиенила (например, бензо[b]тиофен-5-ила),

(a8) хиноксалинила (например, 6-хиноксалинила),

(a9) бензофурила (например, бензо[b]фуран-5-ила),

(a10) бензодиоксолила (например, бензо[1,3]диоксол-5-ила),

(a11) бензооксазолила (например, 2-бензооксазолила) и

(a12) бензоимидазолила (например, 2-бензоимидазолила).

Кольцо A представляет собой предпочтительно арил или гетероциклил, который представляет собой предпочтительно группу, выбранную из вышеуказанных (a1)-(a12), каждый из которых может иметь один или несколько заместителей, выбранных из

(a) галогена (например, фтора, хлора, брома, йода);

(b) циано;

(c) нитро;

(d) гидрокси;

(e) низшего алкила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib) (например, метила, этила, пропила, изопропила, трифторметила, гидроксиметила, метоксиметила, этоксиметила, 2-метоксиэтила, 2-(4-фторфенокси)этила);

(f) низшего алкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib) (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, дифторметокси, трифторметокси, 2-фторэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2-(2-метоксиэтокси)этокси, 2-метоксиэтокси, 2-(4-фторфенокси)этокси, 5-(трифторметил)пиридин-2-илметокси, 2-(диметиламино)этокси);

(g) низшего алкоксикарбонила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib) (например, этоксикарбонила);

(h) низшего алкилсульфанила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib) (например, метилсульфанила, этилсульфанила);

(i) арила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic) (например, 2,4-дихлорфенила, 4-хлор-2-фторфенила);

(j) арилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic) (например, фенокси); и

(k) аралкилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic) (например, бензилокси, 4-фторбензилокси, 4-хлорбензилокси, 2,4-дихлорбензилокси, 4-(трифторметил)бензилокси, 4-(трифторметокси)бензилокси).

Кольцо A представляет собой более предпочтительно арил или гетероциклил, который представляет собой предпочтительно группу, выбранную из вышеуказанных (a1)-(a12), каждый из которых может иметь один или несколько заместителей, выбранных из

(a) галогена (например, фтора, хлора, брома, йода);

(b) циано;

(c) нитро;

(d) гидрокси;

(e) низшего алкила (например, метила, этила, пропила, изопропила), при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из (i) галогена (например, фтора), (ii) гидрокси, (iii) низшего алкокси (например, метокси, этокси) и (iv) арилокси (например, фенокси), который может иметь галоген (например, фтор) (например, метил, этил, пропил, изопропил, трифторметил, гидроксиметил, метоксиметил, этоксиметил, 2-метоксиэтил, 2-(4-фторфенокси)этил);

(f) низшего алкокси (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси), при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из (i) галогена (например, фтора), (ii) низшего алкокси (например, метокси, этокси), который может иметь низший алкокси (например, метокси), (iii) арилокси (например, фенокси), который может иметь галоген (например, фтор), (iv) гетероциклила (например, пиридила), который может иметь низший алкил (например, метил), который может

иметь галоген (например, фтор), и (v) амино, который может иметь низший алкил (например, метил) (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, дифторметокси, трифторметокси, 2-фторэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2-(2-метоксиэтокси)этокси, 2-метоксиэтокси, 2-(4-фторфенокси)этокси, 5-(трифторметил)пиридин-2-илметокси, 2-(диметиламино)этокси);

(g) низшего алкоксикарбонила (например, этоксикарбонила);

(h) низшего алкилсульфанила (например, метилсульфанила, этилсульфанила);

(i) арила (например, фенила), который может иметь галоген (например, фтор, хлор) (например, 2,4-дихлорфенил, 4-хлор-2-фторфенил);

(j) арилокси (например, фенокси); и

(k) аралкилокси (например, бензилокси), при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из (i) галогена (например, фтора, хлора), (ii) низшего алкила (например, метила), который может иметь галоген (например, фтор) и (iii) низшего алкокси (например, метокси), который может иметь галоген (например, фтор) (например, бензилокси, 4-фторбензилокси, 4-хлорбензилокси, 2,4-дихлорбензилокси, 4-(трифторметил)бензилокси, 4-(трифторметокси)бензилокси).

Кольцо A представляет собой дополнительно предпочтительно

(1) арил, который представляет собой предпочтительно вышеуказанную группу (a1), которая может иметь один или несколько заместителей, выбранных из

(a) галогена (например, фтора, хлора, брома);

(b) циано;

(c) нитро;

(d) гидрокси;

(e) низшего алкила (например, метила, этила, пропила, изопропила), при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из (i) галогена (например, фтора), (ii) гидрокси, (iii) низшего алкокси (например, метокси, этокси) и (iv) арилокси (например, фенокси), который может иметь галоген (например, фтор) (например, метил, этил, пропил, изопропил, трифторметил, гидроксиметил, этоксиметил, 2-метоксиэтил, 2-(4-фторфенокси)этил);

(f) низшего алкокси (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси), при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из (i) галогена (например, фтора), (ii) низшего алкокси (например, метокси, этокси), который может иметь низший алкокси (например, метокси), (iii) арилокси (например, фенокси), который может иметь галоген (например, фтор), (iv) гетероциклила (например, пиридила), который может иметь низший алкил (например, метил), который может иметь галоген (например, фтор), и (v) амино, который может иметь низший алкил (например, метил) (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, дифторметокси, трифторметокси, 2-фторэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2-(2-метоксиэтокси)этокси, 2-метоксиэтокси, 2-(4-фторфенокси)этокси, 5-(трифторметил)пиридин-2-илметокси, 2-(диметиламино)этокси);

(g) низшего алкоксикарбонила (например, этоксикарбонила);

(h) низшего алкилсульфанила (например, метилсульфанила, этилсульфанила);

(l) арила (например, фенила), который может иметь галоген (например, фтор, хлор) (например, 2,4-дихлорфенил, 4-хлор-2-фторфенил);

(j) арилокси (например, фенокси); и

(k) аралкилокси (например, бензилокси), при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из (i) галогена (например, фтора, хлора), (ii) низшего алкила (например, метила), который может иметь галоген (например, фтор) и (iii) низшего алкокси (например, метокси), который может иметь галоген (например, фтор) (например, бензилокси, 4-фторбензилокси, 4-хлорбензилокси, 2,4-дихлорбензилокси, 4-(трифторметил)бензилокси, 4-(трифторметокси)бензилокси); или

(2) гетероциклила, который представляет собой предпочтительно группу, выбранную из вышеуказанных (a2)-(a12), при которых могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из

(a) галогена (например, фтора, хлора, брома, йода);

(b) циано;

(c) низшего алкила (например, метила), при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из (i) галогена (например, фтора) и (ii) низшего алкокси (например, метокси) (например, метила, трифторметила, метоксиметила); и

(d) низшего алкокси (например, этокси).

Кольцо A представляет собой особенно предпочтительно

(A1) фенил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из

(a) галогена (например, фтора, хлора, брома);

(b) циано;

(c) нитро;

(d) гидрокси;

(e) низшего алкила (например, метила, этила, пропила, изопропила), при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из (i) галогена (например, фтора), (ii) гидрокси, (iii) низшего алкокси (например, метокси, этокси) и (iv) арилокси (например, фенокси), который может иметь

галоген (например, фтор) (например, метил, этил, пропил, изопропил, трифторметил, гидроксиметил, этоксиметил, 2-метоксиэтил, 2-(4-фторфенокси)этил);

(f) низшего алкокси (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси), при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из (i) галогена (например, фтора), (ii) низшего алкокси (например, метокси, этокси), который может иметь низший алкокси (например, метокси), (iii) арилокси (например, фенокси), который может иметь галоген (например, фтор), (iv) гетероциклила (например, пиридила), который может иметь низший алкил (например, метил), который может иметь галоген (например, фтор), и (v) амино, который может иметь низший алкил (например, метил) (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, дифторметокси, трифторметокси, 2-фторэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2-(2-метоксиэтокси)этокси, 2-метоксиэтокси, 2-(4-фторфенокси)этокси, 5-(трифторметил)пиридин-2-илметокси, 2-(диметиламино)этокси);

(g) низшего алкоксикарбонила (например, этоксикарбонила);

(h) низшего алкилсульфанила (например, метилсульфанила, этилсульфанила);

(i) арила (например, фенила), который может иметь галоген (например, фтор, хлор) (например, 2,4-дихлорфенил, 4-хлор-2-фторфенил);

(j) арилокси (например, фенокси) и

(k) аралкилокси (например, бензилокси), при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из (i) галогена (например, фтора, хлора), (ii) низшего алкила (например, метила), который может иметь галоген (например, фтор), и (iii) низшего алкокси (например, метокси), который может иметь галоген (например, фтор) (например, бензилокси, 4-фторбензилокси, 4-хлорбензилокси, 2,4-дихлорбензилокси, 4-(трифторметил)бензилокси, 4-(трифторметокси)бензилокси);

(A2) пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из

(a) галогена (например, фтора, хлора, брома, йода);

(b) циано;

(c) низшего алкила (например, метила), который может иметь галоген (например, фтор) (например, метил, трифторметил); и

(d) низшего алкокси (например, этокси);

(A3) N-оксидпиридил (например, N-оксидпиридин-2-ил), который может иметь галоген (например, хлор);

(A4) тиенил (например, 3-тиенил);

(A5) хинолил (например, 2-хинолил, 6-хинолил), который может иметь галоген (например, хлор, бром);

(A6) изохинолил (например, 1-изохинолил);

(A7) бензотиенил (например, бензо[b]тиофен-5-ил);

(A8) хиноксалинил (например, 6-хиноксалинил);

(A9) бензофурил (например, бензо[b]фуран-5-ил);

(A10) бензодиоксолил (например, бензо[1,3]диоксол-5-ил), который может иметь галоген (например, фтор);

(A11) бензоксазолил (например, 2-бензооксазолил), который может иметь галоген (например, хлор); или

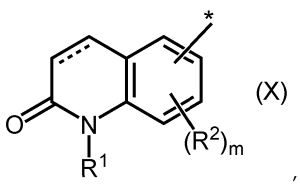
(A12) бензимидазолил (например, 2-бензоимидазолил), при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из

(a) галогена (например, фтора); и

(b) низшего алкила (например, метила), который может иметь низший алкокси (например, метокси) (например, метил, метоксиметил).

В общей формуле (1) частичная структура (X)

Хим. 15

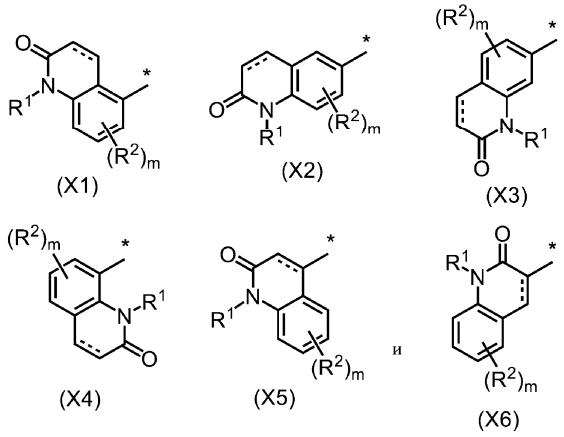


(X)

,

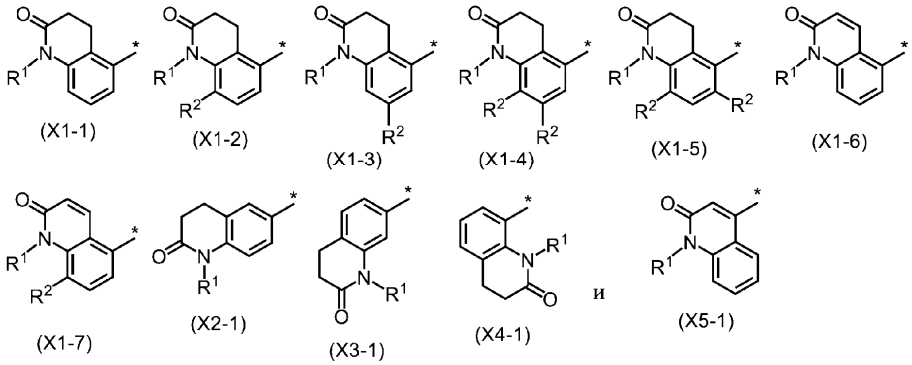
где * представляет собой точку связывания с X^1 и другие символы являются такими, как определено выше, включает структуру, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (X1)-(X6):

Хим. 16



где каждый символ является таким же, как определено выше; предпочтительно структуру формулы (X1), (X2), (X3), (X4) или (X5); и более предпочтительно структуру, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (X1-1)-(X5-1):

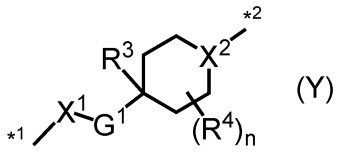
Хим. 17



где каждый символ является таким же, как определено выше.

В общей формуле (1) частичная структура (Y)

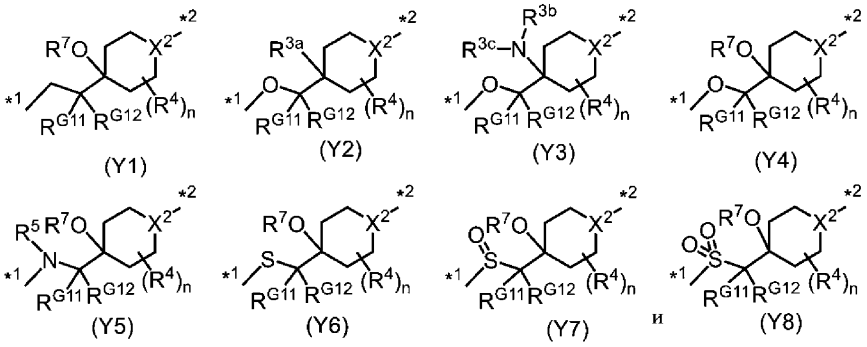
Хим. 18



где *1 представляет собой точку связывания с частичной структурой формулы (X); *2 представляет собой точку связывания с кольцом A; и другие символы являются такими, как определено выше,

представляет собой предпочтительно структуру, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (Y1)-(Y8):

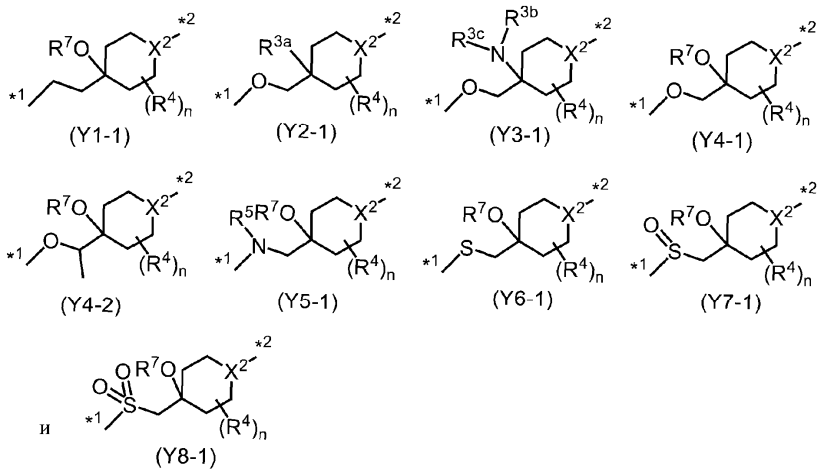
Хим. 19



где R^{3a} представляет собой (1) водород, (2) карбокси, (3) галоген (например, фтор), (4) низший алкил (например, метил), который может иметь гидрокси (например, гидроксиметил), или (5) циано; каждый R^{3b} и R^{3c} представляет собой независимо (1) водород, (2) низший алкил (например, метил) или (3) $-C(=O)-R^6$ (например, метоксикарбонил, ацетил, диметиламиноацетил); и другие символы являются такими, как определено выше;

более предпочтительно структуру, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (Y1-1)-(Y8-1):

Хим. 20



где каждый символ является таким же, как определено выше.

В одном предпочтительном варианте осуществления в формуле (I) частичная структура (X) представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из формул (X1-1), (X1-2), (X1-3), (X1-4), (X1-5), (X1-6), (X1-7), (X2-1), (X3-1), (X4-1) и (X5-1);

частичная структура (Y) представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из формул (Y1-1), (Y2-1), (Y3-1), (Y4-1), (Y4-2), (Y5-1), (Y6-1), (Y7-1) и (Y8-1);

R^1 представляет собой (1) водород, (2) амино (например, амино), при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных низших алкилов, или (3) низший алкил (например, метил);

R^2 представляет собой заместитель, выбранный из (1) галогена (например, фтора, хлора, брома, йода), (2) амино (например, амино), при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных низших алкила, (3) низшего алкила (например, метила, этила), (4) низшего алкокси (например, этокси) и (5) гидрокси;

каждый из R^2 может быть разным, когда он существует во множественном числе;

R^5 представляет собой (1) водород, (2) низший алкил (например, метил) или (3) низший алканоил (например, ацетил);

R^{3a} представляет собой (1) водород, (2) карбокси, (3) галоген (например, фтор), (4) низший алкил (например, метил), при котором могут содержаться один или несколько гидрокси (например, гидроксиметил), или (5) циано;

каждый R^{3b} и R^{3c} независимо представляет собой (1) водород, (2) низший алкил (например, метил) или (3) $-C(=O)-R^6$ (например, метоксикарбонил, ацетил, диметиламиноацетил);

R^6 представляет собой (1) низший алкокси (например, метокси) или (2) низший алкил (например, метил), при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных амино, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных низших алкилов (например, метил) (например, метил, диметиламинометил);

R^7 представляет собой (1) водород, (2) амино, (3) низший алканоил (например, ацетил) или (4) низший алкил (например, метил);

R^4 представляет собой заместитель, выбранный из (1) амино (например, амино, метиламино), при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных низших алкила (например, метила), (2) галогена (например, фтора), (3) циано, (4) низшего алкила (например, метила), (5) оксо, (6) $-O-R^8$ (например, гидрокси, метокси, 4-метоксибензилокси, $-O-PH(=O)OH$) и (7) $-O-C(=O)-R^9$ (например, ацетокси, пиразинилкарбонилокси, этоксикарбонилокси, этиламинокарбонилокси, 3-карбоксипропионилокси);

R^8 представляет собой (1) водород, (2) низший алкил (например, метил), (3) $-PH(=O)OH$ или (4) бензил, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных низших алкокси (например, метокси) (например, 4-метоксибензил);

R^9 представляет собой (1) низший алкил (например, метил), (2) $-G^2-COOH$ (например, 2-карбоксиэтил), (3) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных низших алкила (например, этил) (например, этиламино), (4) низший алкокси (например, этокси) или (5) пиразинил;

G^2 представляет собой низший алкилен (например, $-(CH_2)_2-$);

n представляет собой 0, 1 или 2;

при этом в случае, если n представляет собой 2, каждый из R^4, R^8, R^9 и G^2 может отличаться друг от друга и может быть замещенным по тому же атому углерода;

X^2 представляет собой N или CH;

при этом в случае, если X^2 представляет собой CH, H группы может быть замещенным R^4, который определен, как указано выше, или может отличаться от другого R^4; и

кольцо A представляет собой

(1) арил, который представляет собой предпочтительно (a1) фенил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(a) галогена (например, фтора, хлора, брома);

(b) циано;

(c) нитро;

(d) гидрокси;

(e) низшего алкила (например, метила, этила, пропила, изопропила), при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из (i) галогена (например, фтора), (ii) гидрокси, (iii) низшего алкокси (например, метокси, этокси) и (iv) арилокси (например, фенокси), при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена (например, фтор) (например, метил, этил, пропил, изопропил, трифторметил, гидроксиметил, этоксиметил, 2-метоксиэтил, 2-(4-фторфенокси)этил);

(f) низшего алкокси (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси), при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из (i) галогена (например, фтора), (ii) низшего алкокси (например, метокси, этокси), при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных низших алкокси (например, метокси), (iii) арилокси (например, фенокси), при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена (например, фтор), (iv) гетероциклила (например, пиридила), при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных низших алкилов (например, метил), который может иметь галоген (например, фтор), и (v) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных низших алкила (например, метил) (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, дифторметокси, трифторметокси, 2-фторэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2-(2-метоксиэтокси)этокси, 2-метоксиэтокси, 2-(4-фторфенокси)этокси, 5-(трифторметил)пиридин-2-илметокси, 2-(диметиламино) этокси);

(g) низшего алкоксикарбонила (например, этоксикарбонила);

(h) низшего алкилсульфанила (например, метилсульфанила, этилсульфанила);

(i) арила (например, фенила), при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена (например, фтор, хлор) (например, 2,4-дихлорфенил, 4-хлор-2-фторфенил);

(j) арилокси (например, фенокси); и

(k) аралкилокси (например, бензилокси), при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из (i) галогена (например, фтора, хлора), (ii) низшего алкила (например, метила), при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена (например, фтор), и (iii) низшего алкокси (например, метокси), при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена (например, фтор) (например, бензилокси, 4-фторбензилокси, 4-хлорбензилокси, 2,4-дихлорбензилокси, 4-(трифторметил)бензилокси, 4-(трифторметокси)бензилокси); или

(2) гетероциклил, который представляет собой предпочтительно группу, выбранную из (a2) пиридила (например, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила), (a3) N-оксидпиридила (например, N-оксидпиридин-2-ила), (a4) тиенила (например, 3-тиенила), (a5) хинолила (например, 2-хинолила, 6-хинолила), (a6) изохинолила (например, 1-изохинолила), (a7) бензотиенила (например, бензо[b]тиофен-5-ила), (a8) хиноксалинила (например, 6-хиноксалинила), (a9) бензофурила (например, бензо[b]фуран-5-ила), (a10) бензодиоксолила (например, бензо[1,3]диоксол-5-ила), (a11) бензоксазолила (например, 2-бензоксазолила) и (a12) бензимидазолила (например, 2-бензимидазолила), при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(a) галогена (например, фтора, хлора, брома, йода);

(b) циано;

(c) низшего алкила (например, метила), при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из (i) галогена (например, фтора) и (ii) низшего алкокси (например, метокси) (например, метила, трифторметила, метоксиметила); и

(d) низшего алкокси (например, этокси).

Способ получения соединения (1) по настоящему изобретению объяснен ниже. Соединение (1) по настоящему изобретению можно, например, получить согласно способам получения, как описано ниже. Способы получения, как описано ниже, являются иллюстративными и способ получения соединения (1) не ограничен ими.

Примеры "углеводородов" в качестве растворителя включают, например, алифатические углеводороды, такие как гексан и пентан; алициклические углеводороды, такие как циклопентан и циклогексан; ароматические углеводороды, такие как бензол и толуол.

Примеры "галогенированных углеводородов" в качестве растворителя включают, например, хлороформ, дихлорметан.

Примеры "спиртов" в качестве растворителя включают, например, метанол, этанол, изопропанол,

пропанол, трет-бутанол.

Примеры "эфиров" в качестве растворителя включают, например, цепочечные эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, дибутиловый эфир и дифениловый эфир; циклические эфиры, такие как 1,4-диоксан и тетрагидрофуран.

Примеры "сложных эфиров" в качестве растворителя включают, например, этилацетат, этилпропионат.

Примеры "кетонов" в качестве растворителя включают, например, ацетон, метилэтилкетон, метилизобутилкетон.

Примеры "амидов" в качестве растворителя включают, например, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидон.

Примеры "нитрилов" в качестве растворителя включают, например, ацетонитрил, пропионитрил.

Примеры "сульфоксидов" в качестве растворителя включают, например, диметилсульфоксид.

Примеры "гидроксидов щелочных металлов" в качестве основания включают, например, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид цезия.

Примеры "гидридов щелочных металлов" в качестве основания включают, например, гидрид натрия, гидрид калия, гидрид цезия.

Примеры "карбоксилатов щелочных металлов" в качестве основания включают, например, ацетат натрия, ацетат калия, бутират натрия.

Примеры "карбонатов щелочных металлов" в качестве основания включают, например, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, карбонат лития.

Примеры "гидрокарбонатов щелочных металлов" в качестве основания включают, например, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, гидрокарбонат цезия.

Примеры "фосфатов щелочных металлов" в качестве основания включают, например, фосфат натрия, фосфат калия.

Примеры "ароматических аминов" в качестве основания включают, например, пиридин, лютидин.

Примеры "третичных аминов" в качестве основания включают, например, триэтиламин, трипропиламин, трибутиламин, диизопропилэтиламин, циклогексилдиметиламин, 4-диметиламинопиридин, N,N-диметиланилин, N-метилпиперидин, N-метилпирролидин, N-метилморфолин, тетраметилэтилендиамин, тетраметилпропилендиамин, 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (диазабициклоундецен).

Примеры "амидов металлов" в качестве основания включают, например, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития.

Примеры "алкоксидов металлов" в качестве основания включают, например, метоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, феноксид натрия. Примеры "защитной группы для гидроксильной группы" включают без ограничения любые защитные группы для гидроксильной группы, применяемые в области синтетической органической химии, и включают, например, алкил (например, метил, этил, изопропил, трет-бутил, трифторметил, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, ацетилметил); алкенил (например, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-метил-2-пропенил); алкинил (например, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-метил-2-пропинил); формил; алкил (алкенил) карбонилы (например, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, пентаноил, пивалоил, валерил, изовалерил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, метоксиацетил, акрилоил, пропиолоил, метакрилоил, кротоноил, изокротоноил, (E)-2-метил-2-бутеноил); арилкарбонил (например, бензоил, α-нафтоил, β-нафтоил, 2-бромбензоил, 4-хлорбензоил, 2,4,6-триметилбензоил, 4-толуоил, 4-анизоил, 4-нитробензоил, 2-нитробензоил, 2-(метоксикарбонил)бензоил, 4-фенилбензоил); алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, 2-триметилсилилэтоксикарбонил, 9-флюоренилметилоксикарбонил); тетрагидро(тио)пиранил(фуранил) (например, тетрагидропиран-2-ил, 3-бромтетрагидропиран-2-ил, 4-метокситетрагидропиран-4-ил, тетрагидротиопиран-2-ил, 4-метокситетрагидротиопиран-4-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидротиофуран-2-ил); силил (например, триметилсилил, триэтилсилил, изопропилдиметилсилил, трет-бутилдиметилсилил, метилдиизопропилсилил, метилдитрет-бутилсилил, триизопропилсилил, дифенилметилсилил, дифенилбутилсилил, дифенилизопропилсилил, фенилдиизопропилсилил); алкоксиметил (например, метоксиметил, 1,1-диметил-1-метоксиметил, этоксиметил, пропоксиметил, изопропоксиметил, бутоксиметил, трет-бутоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил, 2,2,2-трихлорэтоксиметил, бис(2-хлорэтокси)метил); алкоксиэтил (например, 1-этоксиэтил, 1-(изопропокси)этил); галогенированый этил (например, 2,2,2-трихлорэтил); аралкил (например, бензил, α-нафтилметил, β-нафтилметил, дифенилметил, трифенилметил, α-нафтилдифенилметил, 9-антрилметил, 4-метилбензил, 2,4,6-триметилбензил, 3,4,5-триметилбензил, 4-метоксибензил, 4-метоксифенилдифенилметил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, 4-хлорбензил, 4-бромбензил, 4-цианобензил); алкенилоксикарбонил (например, винилоксикарбонил, аллилоксикарбонил); аралкилоксикарбонил (например, бензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, 4-нитробензилоксикарбонил).

Примеры "защитной группы для карбоксильной группы" включают без ограничения любые защитные группы для карбоксильной группы, применяемые в области синтетической органической химии, и

включают, например, схожие группы с вышеуказанными "алкилом", "алкенилом", "алкинилом", "аралкилом" и "силилом", проиллюстрированные в "защитных группах для гидроксильной группы".

Примеры "защитной группы для аминогруппы" включают без ограничения любые защитные группы для аминогруппы, применяемые в области синтетической органической химии, и включают, например, схожие группы с вышеуказанными "алкил (алкенил) карбонилом", "арилкарбонилом", "алкоксикарбонилом", "силилом", "аралкилом", "алкенилоксикарбонилом" и "аралкилоксикарбонилом", проиллюстрированные в "защитных группах для гидроксильной группы".

Примеры "защитной группы для концевого ацетилена" включают без ограничения любые защитные группы для концевого ацетилена, применяемые в области синтетической органической химии, и включают, например, схожие группы с вышеуказанным "силилом", проиллюстрированные в "защитных группах для гидроксильной группы".

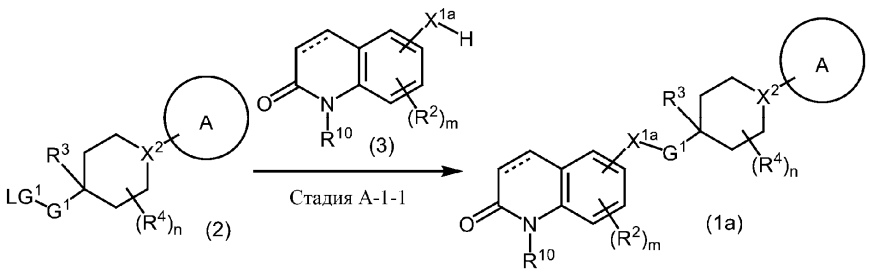
Примеры "уходящей группы" включают, например, галоген (например, хлор, бром, йод), алкилсульфонилокси (например, метилсульфонилокси, этилсульфонилокси, трифторметилсульфонилокси), арилсульфонилокси (например, бензолсульфонилокси, п-толуолсульфонилокси, 2,4,6-триметилбензолсульфонилокси, 2-нитробензолсульфонилокси, 4-нитробензолсульфонилокси).

Во избежание сомнений в общем описании, приведенном выше, обычным способом подтверждаются предложенные общие предпочтения и варианты в связи с различными особенностями соединений, способов и композиций, которые представляют собой предложенные общие комбинации данных общих предпочтений и вариантов в связи с различными особенностями, при этом до такой степени, что они являются комбинируемыми и совместимыми и используются в одном и том же контексте.

Способ получения A. Общий путь синтеза 1.

Схема A-1

Хим. 21



где X^{1a} представляет собой -O-, -N(R^5)- или -S-;

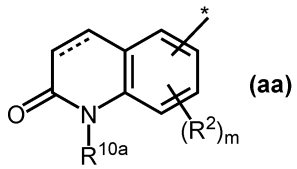
R^{10} представляет собой водород или аминозащитную группу;

LG^1 представляет собой уходящую группу;

и другие символы являются такими, как определено выше.

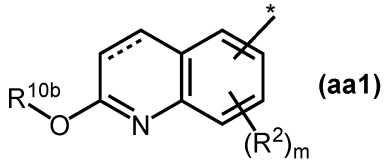
В соединении, имеющем R^{10}, вместо защиты аминогруппы амида с R^{10}, возможно защитить имидокислоту (ее гидроксильную группу), которая является таутомером амида. А именно, подструктуру, представленную формулой (aa)

Хим. 22



где R^{10a} представляет собой аминозащитную группу; * представляет собой точку связывания с X^{1a} (X^1); и другие символы являются такими, как определено выше, может представлять собой формулу (aa1)

Хим. 23



где R^{10b} представляет собой низший алкил; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия A-1-1: (2)+(3) → (1a)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1a) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (2) и соединения (3) в инертном растворителе в присутствии основания.

Количество применяемого соединения (3) обычно составляет 0,1-10 экв., предпочтительно 0,2-5

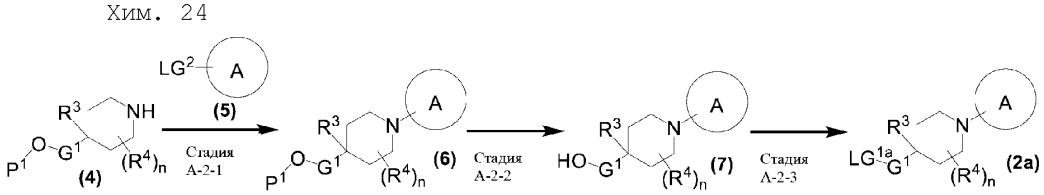
экв. в отношении соединения (2).

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов и алкоксиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (2).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, спирты, воду, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

Схема A-2



где каждый LG^2 и LG^{1a} независимо представляет собой уходящую группу; P^1 представляет собой гидроксизащитную группу; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия A-2-1: (4)+(5) → (6)).

Соединение (6) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (4) и соединения (5) в инертном растворителе в присутствии основания. Количество применяемого соединения (5) обычно составляет 0,1-10 экв., предпочтительно 0,2-5 экв. в отношении соединения (4).

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов, алкоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (4).

В случае необходимости можно использовать катализатор на основе переходного металла.

Примеры катализатора на основе переходного металла включают, например, катализаторы на основе палладия, такие как ацетат палладия(II), хлорид палладия(II), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), бис(три-(трет-бутилфосфин))палладий(0), фенилаллилхлор[1,3-бис(диизопропилфенил)-2-имидазол-2-илиден]палладий(II) и фенилаллилхлор-[1,3-бис(диизопропилфенил)-2-имидазолидинилиден]палладий(II); катализаторы на основе меди, такие как йодид меди(I) и оксид меди(I); катализаторы на основе родия, такие как хлорид трис(трифенилфосфин)родия(III); катализаторы на основе никеля, такие как тетракис(трифенилфосфин)никель(0), а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого катализатора на основе переходного металла обычно составляет 0,001-3 экв. в отношении соединения (4).

Кроме того, в случае необходимости можно добавить лиганд. Примеры лиганда включают, например, трифенилфосфин, три(трет-бутил)фосфин, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, 4,5'-бис(дифенилфосфино)-9,9'-диметилксантен. Количество применяемого лиганда обычно составляет 0,001-3 экв. в отношении соединения (4).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, спирты, воду, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия A-2-2: (6) → (7)).

Соединение из (7) можно получить, подвергая соединение (6) реакции снятия защитной группы.

Любые из известных реакций можно использовать в качестве реакции снятия защитной группы, например, когда P^1 представляет собой силил, у соединения (6) можно снять защитную группу в инертном растворителе в присутствии источника фторида или кислоты с получением соединения (7).

Примеры источника фторида включают тетрабутиламмонийфторид, фтористоводородную кислоту и фторид цезия. Количество применяемого источника фторида обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (6).

Примеры кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота и фосфорная кислота; органические кислоты, такие как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, щавелевая кислота, фталевая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, янтарная кислота,

метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и 10-камфорсульфоновая кислота, а также можно использовать любые две или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемой кислоты обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (6).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия A-2-3: (7) → (2a)).

Среди соединений, представленных формулой (2), соединение (2a) можно получить путем преобразования гидрокси в соединении (7) в уходящую группу с применением любого известного способа.

Например, когда уходящая группа в соединении (2a) представляет собой алкилсульфонилокси или арилсульфонилокси, соединение (7) можно подвергнуть реакции с соответствующим сульфоновым ангидридом (таким как трифторметансульфоновый ангидрид) или сульфонилгалогенидом (таким как бензолсульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид и метилсульфонилхлорид) и т.д. в инертном растворителе в присутствии основания с получением соединения (2a). Количество применяемого сульфонового ангидрида или сульфонилгалогенида обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (7).

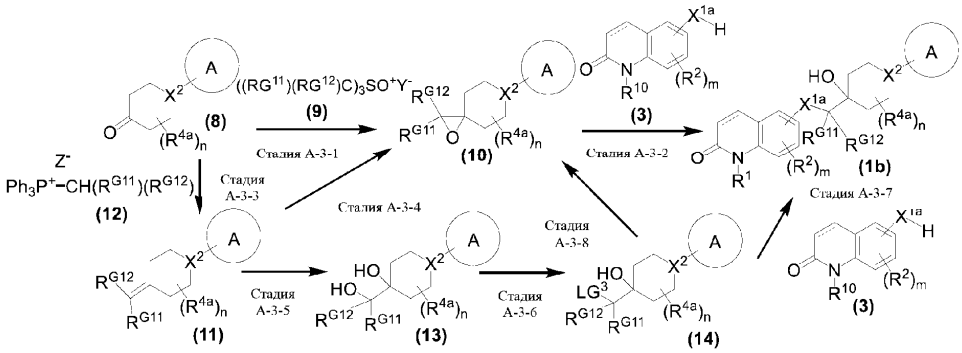
Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов и алкоксиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (7).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

Схема A-3

Хим. 25



где каждый R^{4a} независимо представляет собой амино, необязательно имеющий один или несколько низших алкилов, галоген, циано, низший алкил, -O-R^8 или -O-C(=O)-R^9; каждый Y^- и Z^- независимо представляет собой галогенид-ион; LG^3 представляет собой уходящую группу; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия A-3-1: (8)+(9) → (10)).

Соединение (10) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (8) с соединением (9) в инертном растворителе в присутствии основания (реакция Кори-Чайковского).

Количество применяемого соединения (9) обычно составляет 0,1-10 экв., предпочтительно 0,2-5 экв. в отношении соединения (8).

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов и алкоксиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (8).

Кроме того, в случае необходимости можно добавить соль.

Примеры соли включают, например, галогенированные щелочные металлы, такие как фторид цезия, хлорид цезия, бромид цезия, йодид цезия, фторид калия, хлорид калия, бромид калия, йодид калия, фторид натрия, хлорид натрия, бромид натрия, йодид натрия, фторид лития, хлорид лития, бромид лития и йодид лития. Количество применяемой соли обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в

отношении соединения (8).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, сложные эфиры, амиды и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия A-3-2: (10)+(3) → (1b)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1b) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (10) с соединением (3) в инертном растворителе в присутствии основания или в присутствии кислоты.

Количество применяемого соединения (3) обычно составляет 0,1-10 экв., предпочтительно 0,2-5 экв. в отношении соединения (10).

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов и алкоксиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 0,01-10 экв., предпочтительно 0,1-5 экв. в отношении соединения (10).

Примеры кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота и фосфорная кислота; органические кислоты, такие как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, щавелевая кислота, фталевая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и 10-камфорсульфоновая кислота, а также можно использовать любые две или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемой кислоты обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (10).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, спирты, воду, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от 40 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия A-3-3: (8)+(12) → (11)).

Соединение (11) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (8) с соединением (12) в инертном растворителе в присутствии основания (реакция Виттига).

Количество применяемого соединения (12) обычно составляет 0,1-10 экв., предпочтительно 0,2-5 экв. в отношении соединения (8).

Примеры основания включают, например, гидриды щелочных металлов, амиды металлов, алкоксиды металлов и литийорганический реагент, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (8).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды и эфиры, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия A-3-4: (11) → (10)).

Соединение (10) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (11) в инертном растворителе в присутствии окислителя.

Примеры окислителя включают неорганические пероксиды (такие как пероксид водорода, гипохлорит натрия и периодат натрия), органические пероксиды (такие как м-хлорпербензойная кислота, пербензойная кислота, перуксусная кислота и трифторперуксусная кислота) и диоксираны (такие как диметилдиоксиран). Количество применяемого окислителя обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (11).

Кроме того, в случае необходимости можно использовать основание.

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов и алкоксиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (11).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия A-3-5: (11) → (13)).

Соединение (13) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (11) в инертном растворителе в присутствии тетраоксида осмия и средства для повторного окисления.

Количество применяемого тетраоксида осмия обычно составляет 0,01-0,5 экв. в отношении соединения (11). Также в качестве альтернативы тетраоксиду осмия можно использовать осмат калия ($K_2OsO_2(OH)_4$). Кроме того, можно использовать неподвижный катализатор, в котором тетраоксид осмия закреплен на полимере, устойчивом к растворителю. Пример неподвижного катализатора включает "Osmium Oxide, Immobilized Catalyst I (Os IC-I)" (торговое название) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

Примеры средства для повторного окисления включают, например, N-метилморфолиноксид, триметиламиноксид, третбутилгидропероксид и феррицианид калия ($K_3Fe(CN)_6$), а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого средства для повторного окисления обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (11).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия A-3-6: (13) → (14)).

Соединение (14) можно получить путем преобразования определенной гидроксигруппы в соединении (13) в уходящую группу. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-2-3.

(Стадия A-3-7: (14)+(3) → (1b)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1b) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (14) с соединением (3) в инертном растворителе в присутствии основания. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-1-1.

(Стадия A-3-8: (14) → (10)).

Соединение (10) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (14) в инертном растворителе в присутствии основания.

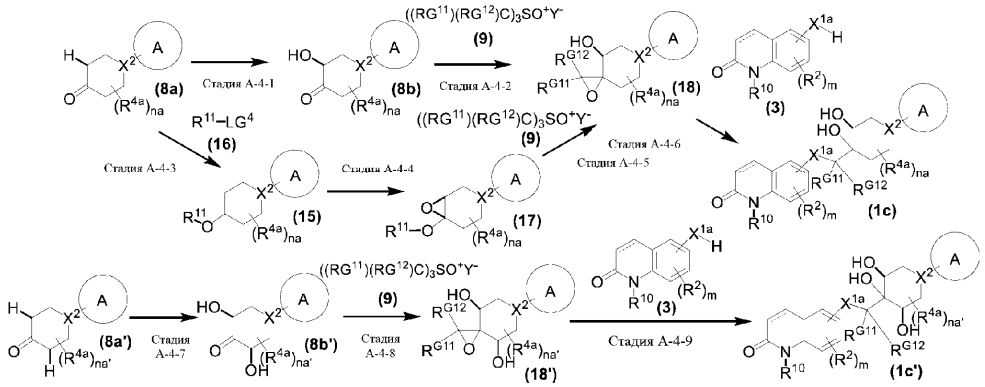
Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов и алкоксиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (14).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

Схема A-4

Хим. 26



где R^{11} представляет собой низший три-алкилсилил; LG^4 представляет собой уходящую группу; na представляет собой целое число от 0 до 7; na' представляет собой целое число от 0 до 6; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия A-4-1: (8a) → (8b)).

Среди соединений, представленных формулой (8), соединение (8b) можно получить, например,

подвергая α-аминооксилированию путем осуществления реакции соединения (8a) с нитрозосоединением в инертном растворителе в присутствии катализатора на основе пролина или его производного, после чего следует гидролиз в присутствии катализатора на основе сульфата меди(II).

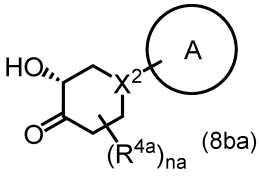
Количество применяемого сульфата меди(II) обычно составляет 0,001-3 экв. в отношении соединения (8a).

Пример нитрозосоединения включает нитрозобензол, необязательно имеющий один или несколько заместителей. Количество применяемого нитрозосоединения обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-2 экв. в отношении соединения (8a).

Примеры пролина или его производного включают LD-пролин и 5-(пирролидин-2-ил)-1H-тетразол. Количество применяемого пролина или его производного обычно составляет 0,001-3 экв. в отношении соединения (8a).

Кроме того, путем применения L-пролина и (S)-5-(пирролидин-2-ил)-1H-тетразола и т.д. в качестве пролина или его производного обычно возможно получить в основном соединение, представленное формулой (8ba)

Хим. 27

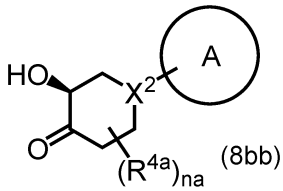


(8ba)

в качестве соединения (8b).

В качестве альтернативы путем применения D-пролина и (R)-5-(пирролидин-2-ил)-1H-тетразола и т.д. в качестве пролина или его производного обычно возможно получить в основном соединение, представленное формулой (8bb)

Хим. 28



(8bb)

в качестве соединения (8b).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, амиды и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия A-4-2: (8b)+(9) → (18)).

Соединение (18) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (8b) с соединением (9) в инертном растворителе в присутствии основания (реакция Кори-Чайковского). Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-3-1.

(Стадия A-4-3: (8a)+(16) → (15)).

Соединение (15) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (8a) с соединением (16) в инертном растворителе в присутствии основания.

Количество применяемого соединения (16) обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (8a).

Кроме того, в случае необходимости можно добавить йодид натрия. Количество применяемого йодида натрия обычно составляет 0,01-10 экв., предпочтительно 0,1-5 экв. в отношении соединения (8a).

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины и амиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (8a).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

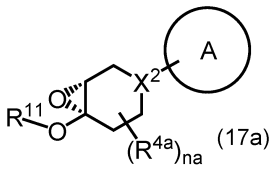
(Стадия A-4-4: (15) → (17)).

Соединение (17) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (15) в инертном растворителе в присутствии окислителя.

Примеры окислителя включают неорганические пероксиды (такие как пероксид водорода, гипохлорит натрия и периодат натрия), органические пероксиды (такие как м-хлорпербензойная кислота, пербензойная кислота, перуксусная кислота и трифторперуксусная кислота) и диоксираны (такие как диметилдиоксиран). Количество применяемого окислителя обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (15).

Кроме того, асимметрическое эпоксидирование по Shi проводят с применением катализатора эпоксидирования по Shi (1-0,2-0:4-0,5-O-диизопропилиден-β-D-эритро-2,3-гексодиуро-2,6-пираноза) и возможно получить, главным образом, формулу (17a)

Хим. 29



(17a)

где каждый символ является таким, как определено выше в качестве соединения (17). Количество применяемого катализатора эпоксидирования по Shi обычно составляет 0,001-3 экв. в отношении соединения (15).

Кроме того, при применении соединения на основе кетона, такого как катализатор эпоксидирования по Shi, вместо окислителя можно применять вспомогательное вещество для окисления. Пример вспомогательного вещества для окисления включает Oxone (зарегистрированное торговое название). Количество применяемого вспомогательного вещества для окисления обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (15).

Кроме того, в случае необходимости можно использовать основание.

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов и алкоксиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (15).

Кроме того, в случае необходимости можно добавить вспомогательное вещество. Пример вспомогательного вещества включает динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты. Количество применяемого вспомогательного вещества обычно составляет 0,001-3 экв. в отношении соединения (15).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия A-4-5: (17)+(9) → (18)).

Соединение (18) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (17) с соединением (9) в инертном растворителе в присутствии основания (реакция Кори-Чайковского). Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-3-1.

(Стадия A-4-6: (18)+(3) → (1c)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1c) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (18) с соединением (3) в инертном растворителе в присутствии основания. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-3-2.

(Стадия A-4-7: (8a') → (8b')).

Среди соединений, представленных формулой (8), соединение (8b') можно получить, например, подвергая α-аминогидроксилированию путем осуществления реакции соединения (8a') с нитрозосоединением в инертном растворителе в присутствии катализатора на основе пролина или его производного, после чего следует гидролиз в присутствии катализатора на основе сульфата меди(II). Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-4-1. Количество применяемого нитрозосоединения обычно составляет 2-10 экв., предпочтительно 2-5 экв. в отношении соединения (8a').

(Стадия A-4-8: (8b') + (9) → (18')).

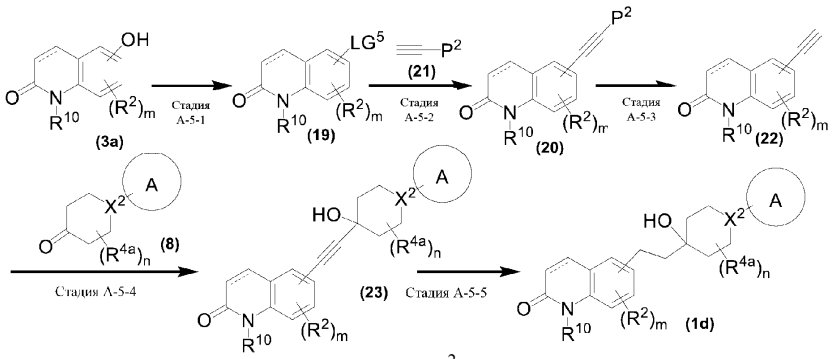
Соединение (18') можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (8b') с соединением (9) в инертном растворителе в присутствии основания (реакция Кори-Чайковского). Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-3-1.

(Стадия A-4-9: (18') + (3) → (1c')).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1c') можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (18') с соединением (3) в инертном растворителе в присутствии основания. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-3-2.

Схема A-5

Хим. 30



где LG^5 представляет собой уходящую группу; P^2 представляет собой защитную группу на концевом ацетилене; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия A-5-1: (3a) → (19)).

Соединение (19) можно получить путем преобразования гидроксисоединения (3a) в уходящую группу с применением любого известного способа. Например, указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-2-3.

(Стадия A-5-2: (19) + (21) → (20)).

Соединение (20) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (19) с соединением (21) в инертном растворителе в присутствии основания и катализатора на основе переходного металла. Количество применяемого соединения (21) обычно составляет 0,1-10 экв., предпочтительно 0,2-5 экв. в отношении соединения (19).

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов и алкоксиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (19).

Примеры катализатора на основе переходного металла включают, например, катализаторы на основе палладия, такие как ацетат палладия(II), хлорид палладия(II), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), бис(три-(третбутилфосфин))палладий(0), фенилаллилхлор[1,3-бис(диизопропилфенил)-2-имидазол-2-илиден]палладий(II) и фенилаллилхлор-[1,3-бис(диизопропилфенил)-2-имидазолидинилиден]палладий(II); катализаторы на основе меди, такие как йодид меди(I) и оксид меди(I); катализаторы на основе родия, такие как хлорид трис(трифенилфосфин)родия(III); катализаторы на основе никеля, такие как тетракис(трифенилфосфин)никель(0), а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого катализатора на основе переходного металла обычно составляет 0,001-3 экв. в отношении соединения (19).

Кроме того, в случае необходимости можно добавить лиганд. Примеры лиганда включают, например, трифенилфосфин, три(трет-бутил)фосфин, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, 4,5'-бис(дифенилфосфино)-9,9'-диметилксантен. Количество применяемого лиганда обычно составляет 0,001-3 экв. в отношении соединения (19).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, спирты, воду, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия A-5-3: (20) → (22)).

Соединение (22) можно получить, подвергая соединение (20) реакции снятия защитной группы.

Любые из известных реакций можно использовать в качестве реакции снятия защитной группы, например, когда P^2 представляет собой силил, у соединения (20) можно снять защитную группу в присутствии источника фторида или кислоты с получением соединения (22).

Примеры источника фторида включают тетрабутиламмонийфторид, фтористоводородную кислоту и фторид цезия. Количество применяемого источника фторида обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (20).

Примеры кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и бромистоводородная кислота; органические кислоты, такие как метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и 10-камфорсульфоновая кислота, а также можно использовать любые две или более из них в соответствующем соотношении. Количество приме-

няемой кислоты обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (20).

Кислоту можно применять в качестве растворителя или можно применять дополнительный инертный растворитель.

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия A-5-4: (22)+(8) → (23)).

Соединение (23) можно получить путем обработки соединения (22) основанием в инертном растворителе, после чего следует реакция с соединением (8).

Количество применяемого соединения (8) обычно составляет 0,1-10 экв., предпочтительно 0,2-5 экв. в отношении соединения (22).

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов, литийорганический реагент и реактив Гриньяра вторичного или третичного алкила, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (22).

Примеры реактива Гриньяра вторичного или третичного алкила включают например, хлорид изопропилмагния, бромид изопропилмагния и бромид трет-бутилмагния. Примеры литийорганического реагента включают, например, изопропиллитий, пропиллитий и трет-бутиллитий.

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, сложные эфиры, амиды и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия A-5-5: (23) → (1d)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1d) можно получить, подвергая соединение (23) реакции восстановления в инертном растворителе в присутствии источника водорода и металлического катализатора.

Примеры источника водорода включают, например, газообразный водород, муравьиную кислоту, формиат натрия, формиат аммония, циклогексен, соль фосфиновой кислоты и гидразин. При применении газообразного водорода в качестве источника водорода реакцию можно проводить под давлением водорода приблизительно 1-10 атм. Количество другого применяемого источника водорода обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (23).

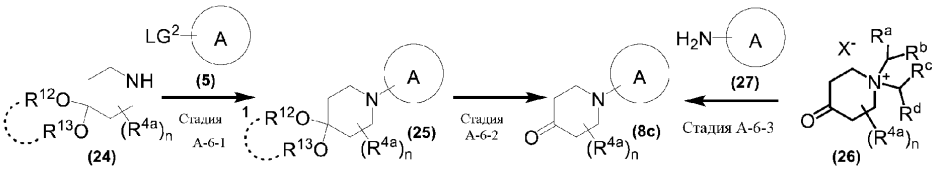
Примеры металлического катализатора включают, например, палладий на углероде, палладиевую чернь, хлорид палладия, гидроксид палладия на углероде, оксид платины, платиновую чернь, платину-палладий, платину-углерод, никель Ренея и кобальт Ренея. Количество применяемого металлического катализатора обычно составляет 0,001-1000 экв., предпочтительно 0,01-100 экв. в отношении соединения (23).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

Схема A-6

Хим. 31



где каждый R^{12} и R^{13} независимо представляет собой низший алкил или R^{12} и R^{13} могут вместе образовывать ацетальное кольцо; каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой водород, низший алкил, необязательно имеющий один или несколько заместителей, низший алкоксикарбонил, необязательно имеющий один или несколько заместителей, и арил, необязательно имеющий один или несколько заместителей или карбокси; X представляет собой инертный анион, такой как галогенид-ион; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия A-6-1: (24)+(5) → (25)).

Соединение (25) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (24) с соединением (5) в инертном растворителе в присутствии основания. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-2-1.

(Стадия A-6-2: (25) → (8c)).

Среди соединений, представленных формулой (8), соединение (8c) можно получить, например, путем обработки соединения (25) кислотой.

Примеры кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота и фосфорная кислота; органические кислоты, такие как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, щавелевая кислота, фталевая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и 10-камфорсульфоновая кислота, а также можно использовать любые две или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемой кислоты обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (25).

Кислоту можно применять в качестве растворителя или можно применять дополнительный инертный растворитель.

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, кетоны, амиды и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия A-6-3: (26) + (27) → (8c)).

Среди соединений, представленных формулой (8), соединение (8c) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (26) с соединением (27) в инертном растворителе.

Количество применяемого соединения (27) обычно составляет 0,1-10 экв., предпочтительно 0,2-5 экв. в отношении соединения (26).

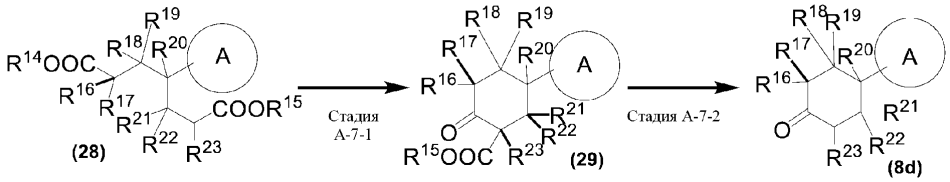
Кроме того, в случае необходимости можно добавить вспомогательное вещество. Примеры вспомогательного вещества включают, например, ацетат натрия, гидрокарбонат натрия, карбонат калия, пролин, тиомочевины, третичные амины, уксусную кислоту. Количество применяемого вспомогательного вещества обычно составляет 0,01-10 экв., предпочтительно 0,02-5 экв. в отношении соединения (26).

Примеры инертного растворителя включают, например, воду, спирты, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от 40 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

Схема A-7

Хим. 32



где каждый R^{14} и R^{15} независимо представляет собой низший алкил; каждый R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21} и R^{22} независимо представляет собой водород, амино, необязательно имеющий один или несколько низших алкилов, галоген, циано, низший алкил, -O-R^8 или -O-C(=O)-R^9; R^{23} представляет собой водород, циано или низший алкил; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия A-7-1: (28) → (29)).

Соединение (29) можно получить, например, подвергая соединение (28) реакции конденсации Клайзена в инертном растворителе в присутствии основания.

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов и алкоксиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (28).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, амиды и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от 40 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия A-7-2: (29) → (8d)).

Соединение (8d) можно получить, например, подвергая соединение (29) реакции декарбонизации в инертном растворителе.

В случае необходимости можно добавить кислоту, основание или соль.

Примеры кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота и фосфорная кислота; органические кислоты, такие как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, щавелевая кислота, фталевая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и 10-камфорсульфоновая кислота, а также можно использовать любые две или более из них в соответствующем соотношении.

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов и алкоксиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

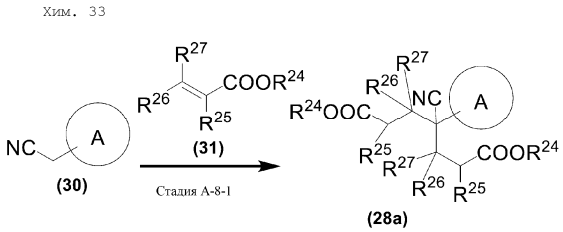
Примеры соли включают, например, галогенированные щелочные металлы, такие как фторид цезия, хлорид цезия, бромид цезия, йодид цезия, фторид калия, хлорид калия, бромид калия, йодид калия, фторид натрия, хлорид натрия, бромид натрия, йодид натрия, фторид лития, хлорид лития, бромид лития и йодид лития.

Количество применяемой кислоты, основания или соли обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (29).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от 40 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

Схема A-8



где R^{24} представляет собой низший алкил; R^{25} представляет собой водород, циано или низший алкил; каждый R^{26} и R^{27} независимо представляет собой водород, амино, необязательно имеющий один или несколько низших алкилов, галоген, циано, низший алкил, -O-R^8 или -O-C(=O)-R^9; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия A-8-1: (30)+(31) → (28a)).

Среди соединений, представленных формулой (28), соединение (28a) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (30) с соединением (31) в инертном растворителе в присутствии основания (реакция присоединения Майкла).

Количество применяемого соединения (31) обычно составляет 0,1-10 экв., предпочтительно 0,2-5 экв. в отношении соединения (30).

Примеры основания включают, например, основные соли аммония, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов и алкоксиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (30).

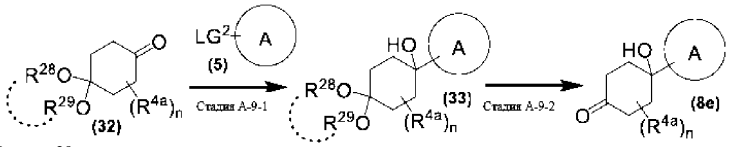
Примеры основной соли аммония включают гидроксид тетраметиламмония, гидроксид тетраэтиламмония, гидроксид тетра-н-пропиламмония, гидроксид тетраизопропиламмония, гидроксид тетра-н-бутиламмония и гидроксид бензилтриметиламмония (Triton-B).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, спирты, эфиры, амиды, сульфоксиды и нитрилы, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от 40 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

Схема A-9

Хим. 34



где каждый R^{28} и R^{29} независимо представляет собой группу низшего алкила или R^{28} и R^{29} могут вместе образовывать ацетальное кольцо; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия A-9-1: (32)+(5) → (33)).

Соединение (33) можно получить, например, путем магнезирования или литирования соединения (5) с применением способа, такого как способ обмена галоген-металл с применением реактива Гриньяра вторичного или третичного алкила или литийорганического реагента, и затем осуществления реакции полученного соединения с соединением (32).

Количество применяемого соединения (5) обычно составляет 0,1-10 экв., предпочтительно 0,2-5 экв. в отношении соединения (32).

Примеры реактива Гриньяра вторичного или третичного алкила включают, например, хлорид изопропилмагния, бромид изопропилмагния и бромид трет-бутилмагния. Примеры литийорганического реагента включают, например, изопропиллитий, пропиллитий и трет-бутиллитий. Количество применяемого реактива Гриньяра вторичного или третичного алкила или литийорганического реагента обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (32).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, эфиры, амиды и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

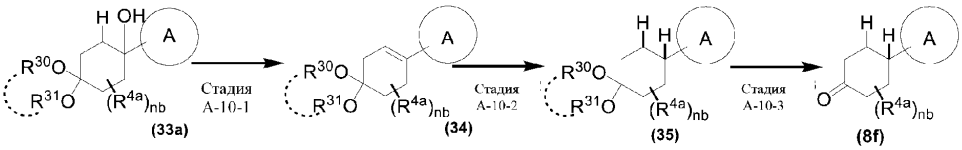
Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия A-9-2: (33) → (8e)).

Среди соединений, представленных формулой (8), соединение (8e) можно получить, например, путем обработки соединения (33) кислотой. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-6-2.

Схема A-10

[Хим. 35]



где каждый R^{30} и R^{31} независимо представляет собой низший алкил или R^{30} и R^{31} могут вместе образовывать ацетальное кольцо; nb представляет собой целое число от 0 до 7; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия A-10-1: (33a) → (34)).

Соединение (34) можно получить, например, путем преобразования гидрокси в соединении (33a) в уходящую группу с применением любого известного способа, после чего следует реакция олефинирования.

Например, гидроксисоединения (33a) можно преобразовать в уходящую группу путем осуществления реакции его с сульфоновым ангидридом (таким как трифторметансульфоновый ангидрид) или сульфонилгалогенидом (таким как бензолсульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид и метилсульфонилхлорид) в инертном растворителе в присутствии основания, после чего следует реакция элиминирования с получением соединения (34). Количество применяемого сульфонового ангидрида или сульфонилгалогенида обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (33a).

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов и алкоксиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (33a).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия A-10-2: (34) → (35)).

Соединение (35) можно получить, подвергая соединение (34) реакции восстановления в инертном

растворителе в присутствии источника водорода и металлического катализатора. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией А-5-5.

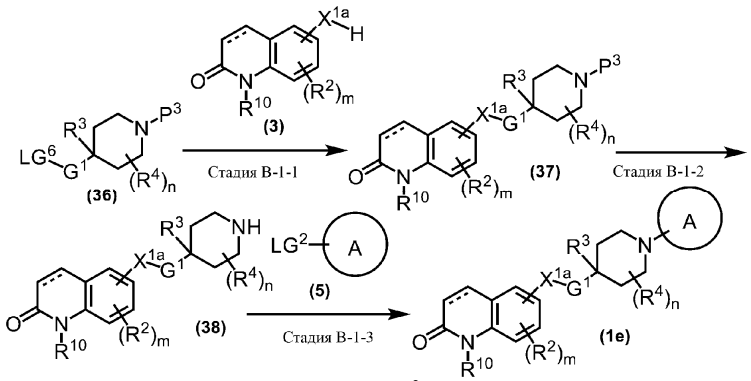
(Стадия А-10-3: (35) → (8f)).

Среди соединений, представленных формулой (8), соединение (8f) можно получить, например, путем обработки соединения (35) кислотой. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией А-6-2.

Способ получения В. Общий путь синтеза 2.

Схема В-1

Хим. 36



где LG^6 представляет собой уходящую группу; P^3 представляет собой аминозащитную группу; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия В-1-1: (36)+(3) → (37)).

Соединение (37) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (36) с соединением (3) в инертном растворителе в присутствии основания. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией А-1-1.

(Стадия В-1-2: (37) → (38)).

Соединение (38) можно получить, подвергая соединение (37) реакции снятия защитной группы.

Любые из известных реакций можно использовать в качестве реакции снятия защитной группы, например, когда P^2 представляет собой трет-бутоксикарбонильную группу (Boc), у соединения (37) можно снять защитную группу в инертном растворителе или при отсутствии растворителя в присутствии кислоты (такой как хлористоводородная кислота и трифторуксусная кислота) с получением соединения (38).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

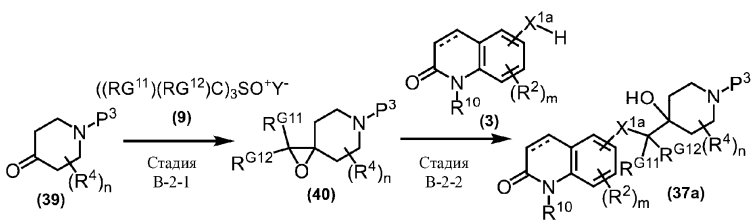
Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия В-1-3: (38)+(5) → (1e)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1e) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (38) с соединением (5) в инертном растворителе в присутствии основания. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией А-2-1.

Схема В-2

Хим. 37



где каждый символ является таким, как определено выше.

(Стадия В-2-1: (39)+(9) → (40)).

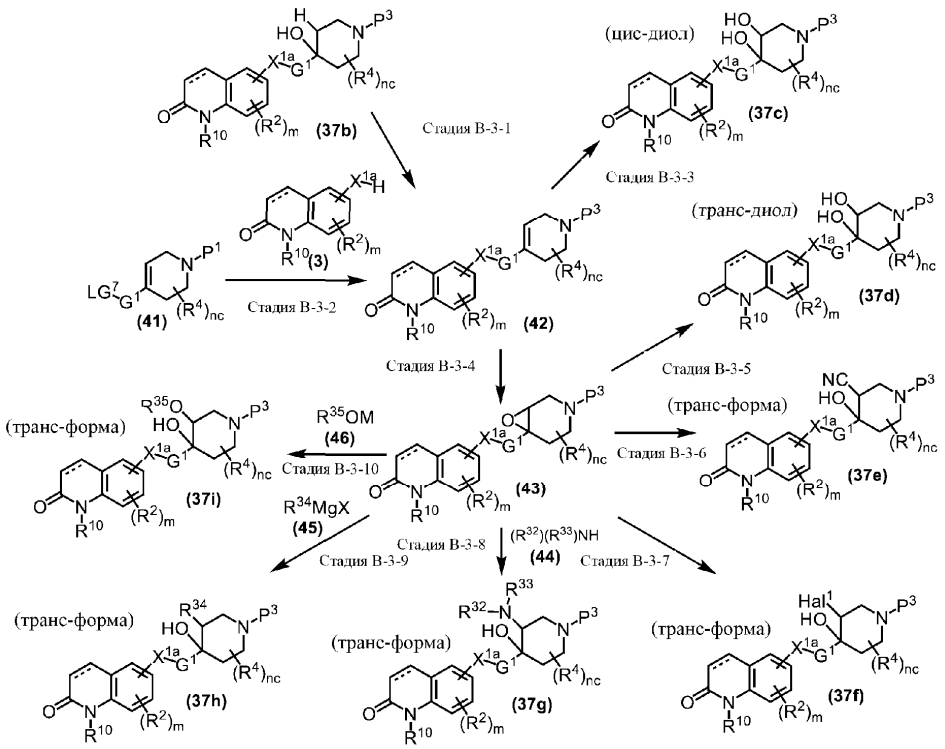
Соединение (40) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (39) с соединением (9) в инертном растворителе в присутствии основания (реакция Кори-Чайковского). Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией А-3-1.

(Стадия В-2-2: (40)+(3) → (37a)).

Среди соединений, представленных формулой (37), соединение (37a) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (40) с соединением (3) в инертном растворителе в присутствии основания. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией А-3-2.

Схема B-3

[Хим. 38]



где LG^7 представляет собой уходящую группу; Hal^1 представляет собой галоген; каждый R^{32} и R^{33} независимо представляет собой водород или низший алкил; R^{34} представляет собой низший алкил; R^{35} представляет собой низший алкил; M представляет собой атом щелочного металла; X представляет собой галоген; nc представляет собой целое число от 0 до 7; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия B-3-1: (37b) → (42)).

Соединение (42) можно получить, например, путем преобразования гидрокси в соединении (37b) в уходящую группу с применением любого известного способа, после чего следует реакция олефинирования. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-10-1.

(Стадия B-3-2: (41)+(3) → (42)).

Соединение (42) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (41) с соединением (3) в инертном растворителе в присутствии основания. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-1-1.

(Стадия B-3-3: (42) → (37c))

Среди соединений, представленных формулой (37), соединение (37c) можно получить, например, спутем осуществления реакции соединения (42) в инертном растворителе в присутствии тетраоксида осмия и средства для повторного окисления.

Количество применяемого тетраоксида осмия обычно составляет 0,01-0,5 экв. в отношении соединения (42). Также в качестве альтернативы тетраоксиду осмия можно использовать осмат калия ($K_2OsO_2(OH)_4$). Кроме того, можно использовать неподвижный катализатор, в котором тетраоксид осмия закреплен на полимере, устойчивом к растворителю. Пример неподвижного катализатора включает "Osmium Oxide, Immobilized Catalyst I (Os IC-I)" (торговое название) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

Примеры средства для повторного окисления включают, например, N-метилморфолиноксид, триметиламиноксид, третбутилгидропероксид и феррицианид калия ($K_3Fe(CN)_6$), а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого средства для повторного окисления обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (42).

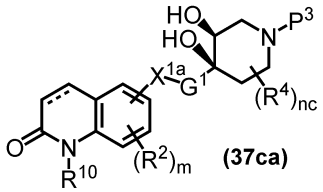
Кроме того, реакция асимметрического дигидроксилирования по Шарплессу может быть выполнена с помощью асимметричного аминового лиганда.

Примеры асимметричного аминового лиганда включают, например, гидрохининовые эфиры, такие как гидрохининантрахинон-1,4-дииловый диэфир [$(DHQ)_2AQN$], гидрохинин-2,5-дифенил-4,6-пиримидиндииловый диэфир [$(DHQ)_2PYR$] и гидрохинин-1,4-фталазиндииловый диэфир [$(DHQ)_2PHAL$] и; гидрохинидиновые эфиры, такие как гидрохинидинантрахинон-1,4-дииловый диэфир [$(DHQD)_2AQN$], гидрохинидин-2,5-дифенил-4,6-пиримидиндииловый диэфир [$(DHQD)_2PYR$] и гидрохинидин-1,4-

фталазиндииловый диэфир [$(DHQD)_2PHAL$]. Количество применяемого асимметричного аминового лиганда обычно составляет 0,001-1 экв. в отношении соединения (42).

Например, при применении гидрохининового эфира обычно возможно получить в основном соединение, представленное формулой (37ca)

Хим. 39

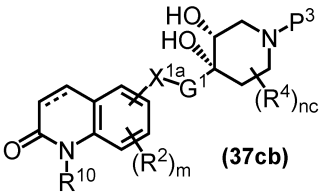


(37ca)

где каждый символ является таким, как определено выше в качестве соединения (37c).

Например, при применении гидрохинидинового эфира обычно возможно получить в основном соединение, представленное формулой (37cb)

Хим. 40



(37cb)

где каждый символ является таким, как определено выше в качестве соединения (37c).

Кроме того, в случае необходимости можно добавить основание. Примеры основания включают карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидроксиды щелочных металлов, ароматические амины и третичные амины. Количество применяемого основания обычно составляет 0,001-3 экв. в отношении соединения (42).

Кроме того, в случае необходимости можно добавить вспомогательное вещество. Пример вспомогательного вещества включает метансульфонамид. Количество применяемого вспомогательного вещества обычно составляет 0,001-3 экв. в отношении соединения (42).

Кроме того, можно применять коммерчески доступный набор реагентов, такой как AD-mix-α (содержащий $K_2OsO_2(OH)_4$, $(DHQ)_2PHAL$, $K_3Fe(CN)_6$ и K_2CO_3) или AD-mix-β (содержащий $K_2OsO_2(OH)_4$, $(DHQD)_2PHAL$, $K_3Fe(CN)_6$ и K_2CO_3).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия B-3-4: (42) → (43)).

Соединение (43) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (42) в инертном растворителе в присутствии окислителя. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-4-4.

(Стадия B-3-5: (43) → (37d)).

Среди соединений, представленных формулой (37), соединение (37d) можно получить, например, путем обработки соединения (43) кислотой.

Примеры кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота и фосфорная кислота; органические кислоты, такие как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, щавелевая кислота, фталевая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и 10-камфорсульфоновая кислота, а также можно использовать любые две или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемой кислоты обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (43).

Кислоту можно применять в качестве растворителя или можно применять дополнительный инертный растворитель.

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия B-3-6: (43) → (37e)).

Среди соединений, представленных формулой (37), соединение (37e) можно получить, например, путем обработки соединения (43) источником циана и основанием.

Примеры источников циана включают, например, α-циангидрины, такие как α-гидроксиизобутиронитрил. Количество применяемого источника циана обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (43).

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины и амиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (43).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия B-3-7: (43) → (37f)).

Среди соединений, представленных формулой (37), соединение (37f) можно получить, путем осуществления реакции, например, соединения (43) с галогеноводородом в инертном растворителе или при отсутствии растворителя.

Когда Hal^1 представляет собой фтор, в качестве галогеноводорода можно использовать трифторид тетрабутиламмонийдигидрогена.

Количество применяемого галогеноводорода обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (43).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия B-3-8: (43)+(44) → (37g)).

Среди соединений, представленных формулой (37), соединение (37g) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (43) с соединением (44).

Количество применяемого соединения (44) обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (43).

Соединение (44) можно применять в качестве растворителя или можно применять дополнительный инертный растворитель.

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия B-3-9: (43)+(45) → (37h)).

Среди соединений, представленных формулой (37), соединение (37h) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (43) с соединением (45) в инертном растворителе.

Количество применяемого соединения (45) обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (43).

Кроме того, в случае необходимости можно использовать соединение на основе меди в качестве катализатора.

Примеры соединения на основе меди включают например, хлорид меди(I), хлорид меди(II), бромид меди(I), бромид меди(II), йодид меди(I), оксид меди(I), оксид меди(II), ацетат меди(I), ацетат меди(II), цианид меди(I), сульфат меди(II) или его диметилсульфидный комплекс. Количество применяемого соединения на основе меди обычно составляет 0,001-3 экв. в отношении соединения (43).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, эфиры, амиды и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия B-3-10: (43)+(4б) → (37i)).

Среди соединений, представленных формулой (37), соединение (37i) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (43) с соединением (46) в инертном растворителе.

Количество применяемого соединения (46) обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (43).

Примеры щелочных металлов, представленных в качестве M, включают калий, натрий и цезий.

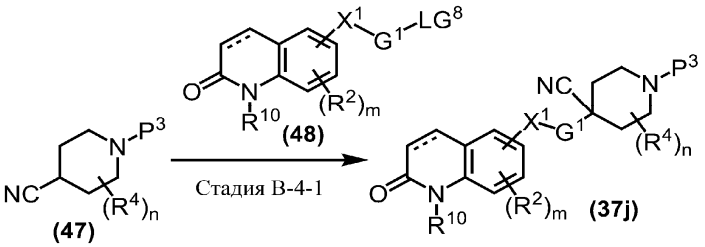
Примеры инертного растворителя включают, например, спирты, соответствующие соединению (46), или углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нит-

рилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

Схема B-4

Хим. 41



где LG^8 представляет собой уходящую группу; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия B-4-1: (47)+(48) → (37j)).

Среди соединений, представленных формулой (37), соединение (37j) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (47) с соединением (48) в инертном растворителе в присутствии основания.

Количество применяемого соединения (48) обычно составляет 0,1-10 экв., предпочтительно 0,2-5 экв. в отношении соединения (47).

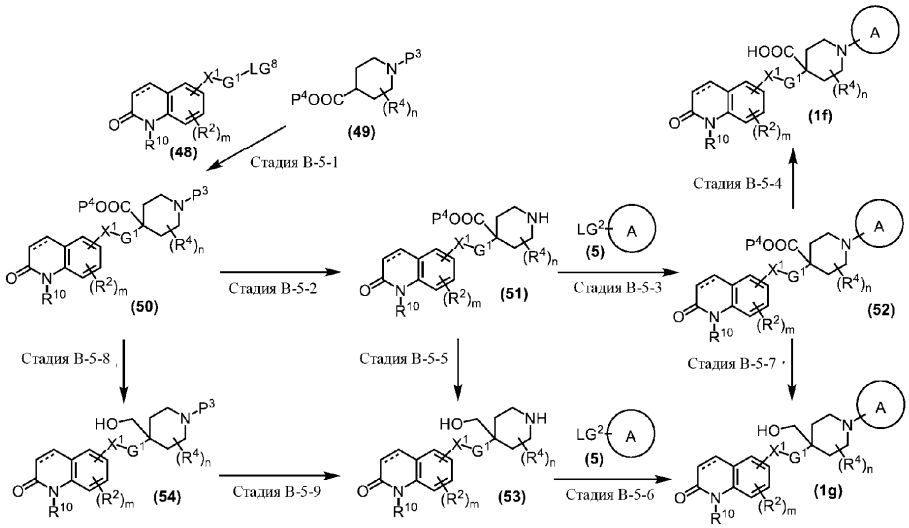
Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины и амиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (47).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, амиды и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

Схема B-5

Хим. 42



где P^4 представляет собой карбоксизащитную группу; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия B-5-1: (49)+(48) → (50)).

Соединение (50) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (49) с соединением (48) в инертном растворителе в присутствии основания. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией B-4-1.

(Стадия B-5-2: (50) → (51)).

Соединение (51) можно получить, подвергая соединение (50) реакции снятия защитной группы. Например, указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией B-1-2.

(Стадия B-5-3: (51)+(5) → (52)).

Соединение (52) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (51) с соединением (5) в инертном растворителе в присутствии основания. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-2-1.

(Стадия B-5-4: (52) → (1f)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1f) можно получить, подвергая соединение (52) реакции снятия защитной группы.

Любые из известных реакций можно использовать в качестве реакции снятия защитной группы, например, когда P^4 представляет собой низший алкил, у указанной группы можно снять защиту путем осуществления реакции соединения в инертном растворителе в присутствии основания.

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов и амиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (50).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия B-5-5: (51) → (53)).

Соединение (53) можно получить, подвергая P^4 соединения (51) реакции снятия защитной группы с применением реакции, схожей с реакцией вышеуказанной стадии B-5-4, с получением карбоновой кислоты, и затем подвергая полученное соединение реакции восстановления в инертном растворителе в присутствии восстановителя, в качестве альтернативы подвергая соединение (51) непосредственно реакции восстановления в инертном растворителе в присутствии восстановителя.

Примеры восстановителя включают борогидрид натрия, борогидрид лития, цианоборогидрид натрия, триацетоксиборогидрид натрия, триэтилборогидрид натрия, триэтилборогидрид лития, алюмогидрид лития, дигидридобис(2-метоксиэтокси)алюминат натрия, комплекс боран-тетрагидрофурана и диизобутилалюмогидрид. Количество применяемого восстановителя обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (51).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, спирты, эфиры, амиды и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия B-5-6: (53)+(5) → (1g)).

Соединение (1g) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (53) с соединением (5) в инертном растворителе в присутствии основания. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-2-1.

(Стадия B-5-7: (52) → (1g)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1g) можно получить, подвергая P^4 соединения (52) реакции снятия защитной группы с применением реакции, схожей с реакцией вышеуказанной стадии B-5-4, с получением карбоновой кислоты, и затем подвергая полученное соединение реакции восстановления в инертном растворителе в присутствии восстановителя, в качестве альтернативы подвергая соединение (52) непосредственно реакции восстановления в инертном растворителе в присутствии восстановителя. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией B-5-5.

(Стадия B-5-8: (50) → (54)).

Соединение (54) можно получить, подвергая P^4 соединения (50)) реакции снятия защитной группы с применением реакции, схожей с реакцией вышеуказанной стадии B-5-4, с получением карбоновой кислоты, и затем подвергая полученное соединение реакции восстановления в инертном растворителе в присутствии восстановителя, в качестве альтернативы подвергая соединение (50) непосредственно реакции восстановления в инертном растворителе в присутствии восстановителя. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией B-5-5.

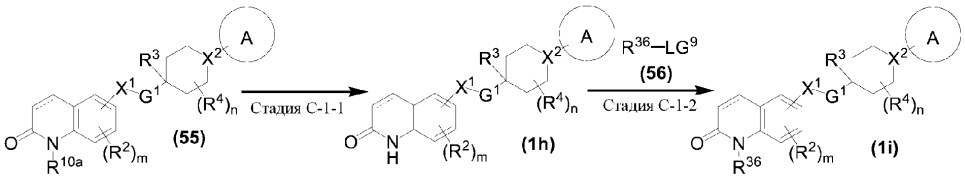
(Стадия B-5-9: (54) → (53)).

Соединение (53) можно получить, подвергая соединение (54) реакции снятия защитной группы. Например, указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией B-1-2.

Способ получения C. Различное получение производных.

Схема C-1

Хим. 43



где R^{10a} представляет собой аминозащитную группу; LG^9 представляет собой уходящую группу; R^{36} представляет собой амино, необязательно имеющий один или несколько низших алкилов, или низший алкил; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия C-1-1: (55) → (1h)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1h) можно получить, подвергая соединение (55) реакции снятия защитной группы.

Любые из известных реакций можно использовать в качестве реакции снятия защитной группы, например, когда R^{10a} представляет собой 4-метоксибензил (PMB), соединение (1h) можно получить путем гидрогенизации в присутствии источника водорода и металлического катализатора, обработки окислителем или обработки в условиях действия сильной кислоты.

Когда подформула вышеуказанной формулы (aa) представляет собой формулу, представленную в качестве вышеуказанной формулы (aa1), а именно, соединение (55) является защищенным в качестве имидокислоты (защита низшего алкила), соединение (1h) можно получить путем обработки его в условиях действия сильной кислоты.

Примеры источника водорода включают, например, газообразный водород, муравьиную кислоту, формиат натрия, формиат аммония, циклогексен, соль фосфиновой кислоты и гидразин. При применении газообразного водорода в качестве источника водорода реакцию можно проводить под давлением водорода приблизительно 1-10 атм.

Количество другого применяемого источника водорода обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам, предпочтительно 1-10 экв. в отношении соединения (55).

Примеры металлического катализатора включают, например, палладий на углероде, палладиевую чернь, хлорид палладия, гидроксид палладия на углероде, оксид платины, платиновую чернь, платину-палладий, платину-углерод, никель Ренея и кобальт Ренея. Количество применяемого металлического катализатора обычно составляет 0,001-1000 экв., предпочтительно 0,01-100 экв. в отношении соединения (55).

Примеры окислителя включают окислители на основе хинона, такие как 2,3-дихлор-5,6-дициано-п-бензохинон (DDQ), и окислители на основе металла, такие как аммонийгексанитратоцерат(IV) (CAN). Количество применяемого окислителя обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (55).

Примеры сильной кислоты включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и бромистоводородная кислота, и органические кислоты, такие как трифторуксусная кислота и трифторметансульфоновая кислота. Количество применяемой сильной кислоты обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (55).

Кроме того, при применении сильной кислоты в случае необходимости можно использовать катионный очиститель. Примеры катионного очистителя включают, например, анизол, тиоанизол, фенол, м-крезол, п-крезол и диметилсульфид. Количество применяемого катионного очистителя обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (55).

Сильную кислоту можно применять в качестве растворителя или можно применять инертный растворитель.

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, кетоны, амиды и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия C-1-2: (1h)+(56) → (1i)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1i) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (1h) с соединением (56) в инертном растворителе в присутствии основания.

Количество применяемого соединения (56) обычно составляет 0,1-10 экв., предпочтительно 0,2-5 экв. в отношении соединения (1h).

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных

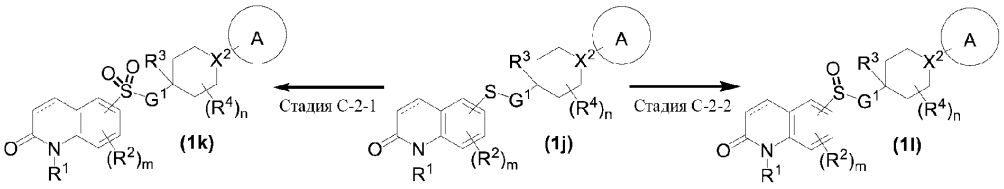
металлов, ароматические амины, третичные амины и амиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (1h).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

Схема C-2

Хим. 44



где каждый символ является таким, как определено выше.

(Стадия C-2-1: (1j) → (1k)).

Соединение (1k) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (1j) в инертном растворителе в присутствии окислителя.

Примеры окислителя включают, например, неорганические пероксиды (такие как пероксид водорода, гипохлорит натрия и периодат натрия), органические пероксиды (такие как м-хлорпербензойная кислота, пербензойная кислота, перуксусная кислота и трифторперуксусная кислота) и диоксираны (такие как диметилдиоксиран). Количество применяемого окислителя обычно составляет 2-10 экв., предпочтительно 2-5 экв. в отношении соединения (1j).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

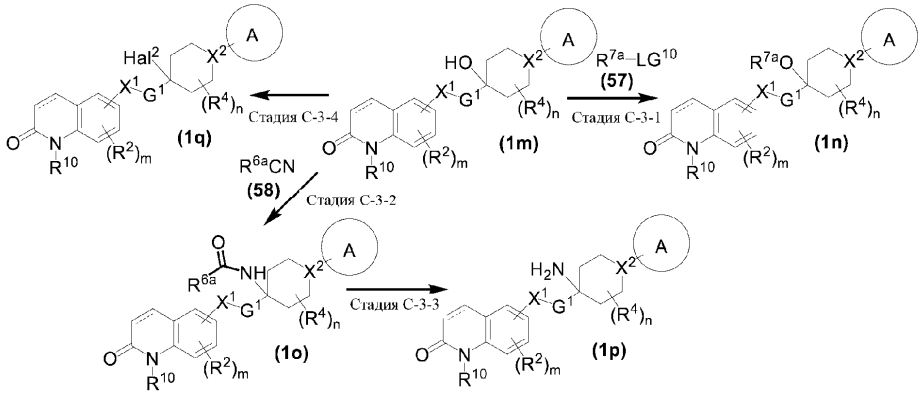
Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия C-2-2: (1j) → (1l)).

Соединение (1l) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (1j) в инертном растворителе в присутствии окислителя. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией C-2-1. Количество применяемого окислителя обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-1,5 экв. в отношении соединения (1j).

Схема C-3

Хим. 45



где R^{6a} представляет собой низший алкил, необязательно имеющий один или несколько амино, которые необязательно имеют один или несколько низших алкилов; R^{7a} представляет собой амино, низший алканоил или низший алкил; Hal^2 представляет собой галоген; LG^{10} представляет собой уходящую группу; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия C-3-1: (1m)+(57) → (1n)).

Соединение (1n) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (1m) с соединением (57) в инертном растворителе в присутствии основания. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-1-1.

Кроме того, когда R^{7a} представляет собой низший алканоил, можно использовать ангидрид карбоновой кислоты, такой как $(R^{7a})_2O$, вместо соединения (57).

(Стадия С-3-2: (1m)+(58) → (1o)).

Соединение (1o) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (1m) с соединением (58) в присутствии кислоты.

Количество применяемого соединения (58) обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (1m).

Примеры кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и бромистоводородная кислота, и органические кислоты, такие как трифторуксусная кислота и трифторметансульфоновая кислота, а также можно использовать любые две или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемой кислоты обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (1m).

Кислоту или соединение (58) можно применять в качестве растворителя или можно применять дополнительный инертный растворитель.

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, кетоны, амиды, сульфоксиды и нитрилы, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°С. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия С-3-3: (1o) → (1p)).

Соединение (1p) можно получить, например, путем обработки соединения (1o) кислотой.

Примеры кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и бромистоводородная кислота, и органические кислоты, такие как трифторуксусная кислота и трифторметансульфоновая кислота, а также можно использовать любые две или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемой кислоты обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (1o).

Кислоту можно применять в качестве растворителя или можно применять дополнительный инертный растворитель.

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, кетоны, амиды и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°С. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия С-3-4: (1m) → (1q)).

Соединение (1q) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (1m) с галогенирущим средством в инертном растворителе.

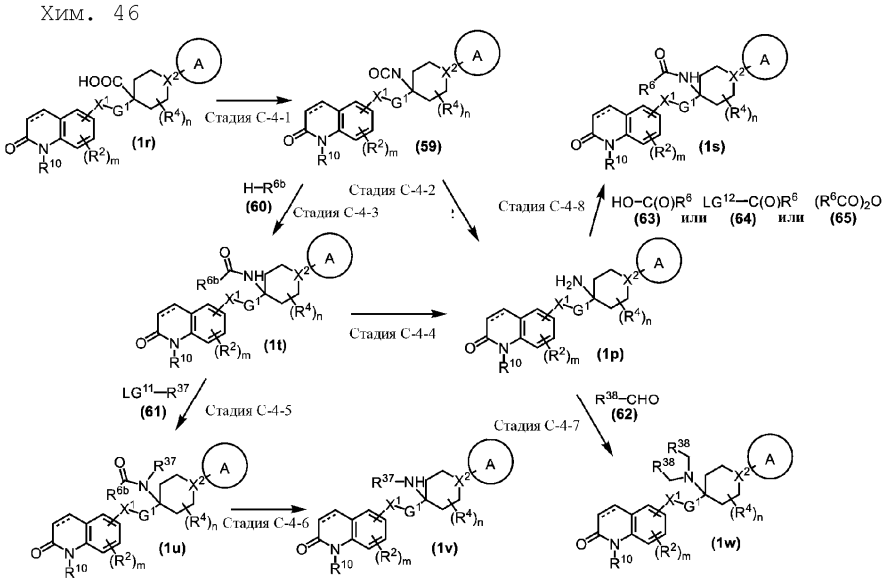
Примеры галогенирущего средства включают, например, тионилхлорид, оксалилхлорид, фосген, оксихлорид фосфора и пентахлорид фосфора, трихлорид фосфора для хлорирования; тионилбромид и трибромид фосфора для бромирования; и трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры и трифторид диэтиламиносеры для фторирования. Количество применяемого галогенирущего средства обычно составляет 1-10 экв. в отношении соединения (1m).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°С. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

Схема C-4

Хим. 46



где R^{6b} представляет собой низший алкокси; R^{37} представляет собой низший алкил; R^{38} представляет собой водород или алкил, имеющие 1-5 атомов углерода; каждый LG^{11} или LG^{12} независимо представляет собой уходящую группу; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия C-4-1: (1r) → (59)).

Соединение (59) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (1r) с соединением на основе фосфорилазида в инертном растворителе в присутствии основания.

Примеры соединения на основе фосфорилазида включают, например, дифенилфосфорилазид, бис(п-нитрофенил)фосфорилазид и диэтилфосфорилазид. Количество применяемого соединения на основе фосфорилазида обычно составляет 0,1-10 экв., предпочтительно 0,2-5 экв. в отношении соединения (1r).

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины и амиды металлов, предпочтительно третичные амины, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (1r).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от 40 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия C-4-2: (59) → (1p)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1p) можно получить, например, путем обработки соединения (59) кислотой.

Примеры кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота и фосфорная кислота; органические кислоты, такие как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, щавелевая кислота, фталевая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и 10-камфорсульфоновая кислота, а также можно использовать любые две или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемой кислоты обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (59).

Кислоту можно применять в качестве растворителя или можно применять дополнительный инертный растворитель.

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия C-4-3: (59)+(60) → (1t)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1t) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (59) с соединением (60).

Количество применяемого соединения (60) обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (59).

Соединение (60) можно применять в качестве растворителя или можно применять инертный растворитель в дополнение к соединению (60).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия C-4-4: (1t) → (1p)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1p) можно получить, например, путем обработки соединения (1t) кислотой.

Примеры кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и бромистоводородная кислота; и органические кислоты, такие как уксусная кислота, трифторуксусная кислота и трифторметансульфоновая кислота, а также можно использовать любые две или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемой кислоты обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (1t).

Кислоту можно применять в качестве растворителя или можно применять дополнительный инертный растворитель.

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, воду, спирты, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия C-4-5: (1t)+(61) → (1u)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1u) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (1t) с соединением (61) в инертном растворителе в присутствии основания.

Количество применяемого соединения (61) обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (1t).

Примеры основания включают, например, гидриды щелочных металлов и амиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (1t).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -40 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия C-4-6: (1u) → (1v))

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1v) можно получить, например, путем обработки соединения (1u) кислотой. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией C-4-4.

(Стадия C-4-7: (1p)+(62) → (1w)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1w) можно получить путем осуществления реакции соединения (1p) с соединением (62) в инертном растворителе, в присутствии восстановителя (реакция восстановительного аминирования).

Количество применяемого соединения (62) обычно составляет 2 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (1p).

Примеры восстановителя включают борогидрид натрия, борогидрид лития, цианоборогидрид натрия, триацетоксиборогидрид натрия, триэтилборогидрид натрия, триэтилборогидрид лития, алюмогидрид лития, дигидридобис(2-метоксиэтокси)алюминат натрия, комплекс боран-тетрагидрофурана, диизобутилалюмогидрид, муравьиную кислоту, формиат натрия и формиат аммония. Количество применяемого восстановителя обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (1p).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, спирты, эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия C-4-8: (1p)+(63) или (64) или (65) → (1s)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1s) можно получить путем осуществления реакции конденсации соединения (1p) с соединением (63), (64) или (65) в инертном растворителе.

Соответствующее количество применяемого соединения (63), (64) или (65) обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (1p).

Кроме того, в случае необходимости можно добавить основание. Пример основания включает, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины и амиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (1p).

Кроме того, в случае необходимости можно применять основное активное средство. Примеры основного активного средства включают N,N-диметил-4-аминопиридин (DMAP) и пиридин. Количество применяемого основного активного средства обычно составляет 0,01 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (1p).

Кроме того, в особенности когда реакцию конденсации осуществляют с соединением (63), в конденсации предпочтительно применять конденсирующее средство. Примеры конденсирующего средства включают, например, карбодиимиды, такие как 1,3-дициклогексилкарбодиимид, 1-циклогексил-3-морфолиноэтилкарбодиимид, 1-циклогексил-3-(4-диэтиламиноциклогексил)карбодиимид, 1,3-диэтилкарбодиимид, 1,3-диизопропилкарбодиимид и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид или их соли. Количество применяемого конденсирующего средства обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (1p).

Кроме того, в дополнение к конденсирующему средству можно добавить ускоритель конденсации. Примеры ускорителя конденсации включают, например, 1-гидроксибензотриазол (HOBt), N-гидроксисукцинимид (HOSu), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAt) и гидрокси-3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин (HOOBt).

Количество применяемого ускорителя конденсации обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (1p).

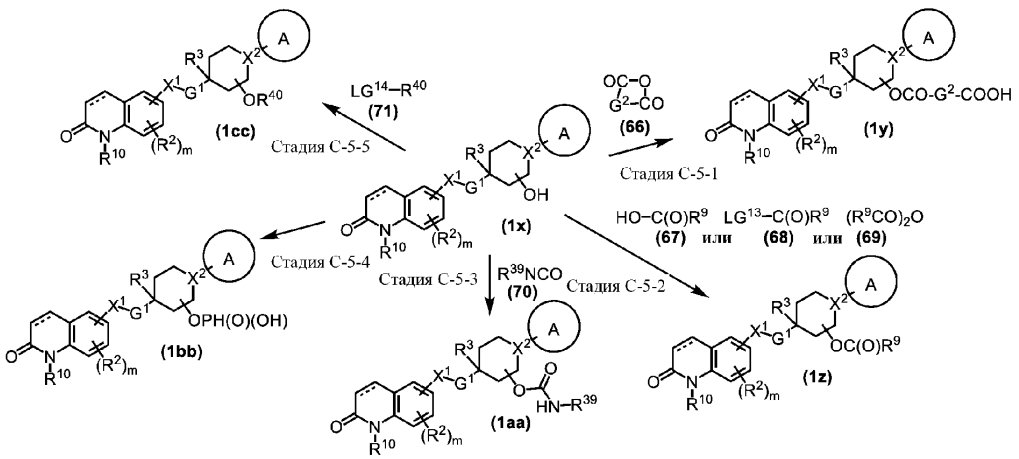
Кроме того, третичные амины, такие как пиридин, можно применять в качестве растворителя или можно применять инертный растворитель.

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

Схема C-5

Хим. 47



где R^{39} представляет собой алкил; R^{40} представляет собой бензил, необязательно имеющий один или несколько низших алкокси, или низший алкил; каждый LG^{13} или LG^{14} независимо представляет собой уходящую группу; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия C-5-1: (1x)+(66) → (1y)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1y) можно получить путем осуществления реакции соединения (1x) с соединением (66) в инертном растворителе.

Количество применяемого соединения (66) обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (1x).

Кроме того, в случае необходимости можно применять основное активное средство. Примеры основного активного средства включают N,N-диметил-4-аминопиридин (DMAP) и пиридин. Количество применяемого основного активного средства обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (1x).

Кроме того, пиридин и т.д. можно применять в качестве растворителя или можно применять инертный растворитель.

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия C-5-2: (1x)+(67) или (68) или (69) → (1z)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1z) можно получить путем осуществления реакции конденсации соединения (1x) с соединением (67), (68) или (69) в инертном растворителе.

Соответствующее количество применяемого соединения (67), (68) или (69) обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (1x).

Кроме того, в случае необходимости можно добавить основание. Пример основания включает, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины и амиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (1x).

Кроме того, в случае необходимости можно применять основное активное средство. Примеры основного активного средства включают N,N-диметил-4-аминопиридин (DMAP) и пиридин. Количество применяемого основного активного средства обычно составляет 0,01 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (1x).

Кроме того, в особенности когда реакцию конденсации осуществляют с соединением (67), в конденсации предпочтительно применять конденсирующее средство. Примеры конденсирующего средства включают, например, карбодиимиды, такие как 1,3-дициклогексилкарбодиимид, 1-циклогексил-3-морфолиноэтилкарбодиимид, 1-циклогексил-3-(4-диэтиламиноциклогексил)карбодиимид, 1,3-диэтилкарбодиимид, 1,3-диизопропилкарбодиимид и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид или их соли. Количество применяемого конденсирующего средства обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (1x).

Кроме того, в дополнение к конденсирующему средству можно добавить ускоритель конденсации. Примеры ускорителя конденсации включают, например, 1-гидроксибензотриазол (HOBt), N-гидроксисукцинимид (HOSu), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAt) и гидрокси-3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин (HOOBt).

Количество применяемого ускорителя конденсации обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (1x).

Кроме того, третичные амины, такие как пиридин, можно применять в качестве растворителя или можно применять инертный растворитель.

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия C-5-3: (1x)+(70) → (1aa)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1aa) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (1x) с соединением (70) в инертном растворителе.

Количество применяемого соединения (70) обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (1x).

Кроме того, в случае необходимости можно применять основное активное средство. Примеры основного активного средства включают N,N-диметил-4-аминопиридин (DMAP) и пиридин. Количество применяемого основного активного средства обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (1x).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия C-5-4: (1x) → (1bb)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1bb) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (1x) с дифенилфосфитом в инертном растворителе в присутствии основания.

Количество применяемого дифенилфосфита обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в

отношении соединения (1x).

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины и амиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (1x).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

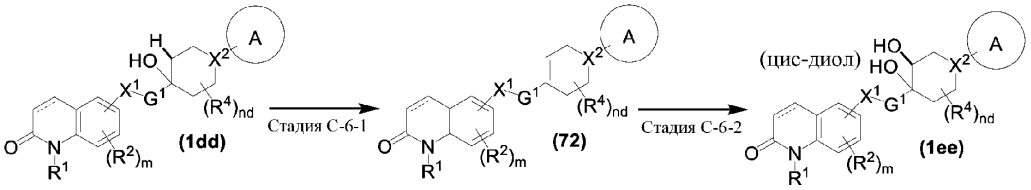
Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия C-5-5: (1x)+(71) → (1cc)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1cc) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (1x) с соединением (71) в инертном растворителе в присутствии основания. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-1-1.

Схема C-6

Хим. 48



где nd представляет собой целое число от 0 до 7; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия C-6-1: (1dd) → (72)).

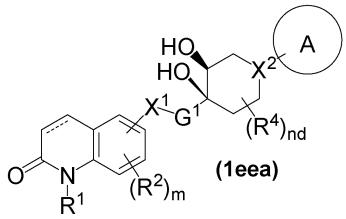
Соединение (72) можно получить, например, путем преобразования гидрокси в соединении (1dd) в уходящую группу с применением любого известного способа, после чего следует реакция олефинирования. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-10-1.

(Стадия C-6-2: (72) → (1ee)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1ee) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (72) в инертном растворителе в присутствии тетраоксида осмия и средства для повторного окисления. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией B-3-3.

Схоже с вышеуказанной стадией B-3-3, когда, например, в качестве катализатора применяют гидрохининовый эфир, обычно возможно получить в основном соединение, представленное формулой (1eea)

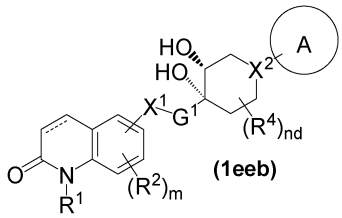
Хим. 49



где каждый символ является таким, как определено выше в качестве соединения (1ee).

Например, при применении гидрохинидинового эфира обычно возможно получить в основном соединение, представленное формулой (1eeb)

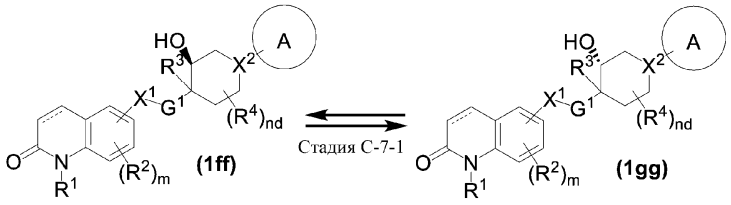
Хим. 50



где каждый символ является таким, как определено выше в качестве соединения (1ee).

Схема C-7

Хим. 51



где каждый символ является таким, как определено выше.

(Стадия C-7-1: (1ff) ↔ (1gg)).

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение (1gg) можно получить из соединения (1ff) с помощью реакции Мицунобу, за которой следует реакция гидролиза.

Реакцию Мицунобу можно осуществить, например, путем осуществления реакции соединения (1ff) с карбоновой кислотой в инертном растворителе в присутствии сложного эфира азодикарбоновой кислоты и фосфина.

Примеры сложного эфира азодикарбоновой кислоты включают, например, диметилазодикарбоксилат, диэтилазодикарбоксилат, диизопропилазодикарбоксилат, дибензилазодикарбоксилат, ди-трет-бутилазодикарбоксилат и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин.

Количество применяемого сложного эфира азодикарбоновой кислоты обычно составляет 0,1-10 экв., предпочтительно 0,2-5 экв. в отношении соединения (1ff).

Примеры фосфина включают, например, трифенилфосфин, трициклогексилфосфин и трибутилфосфин. Количество применяемого фосфина обычно составляет 0,1-10 экв., предпочтительно 0,2-5 экв. в отношении соединения (1ff).

Примеры карбоновой кислоты включают бензойную кислоту, п-нитробензойную кислоту и п-метоксибензойную кислоту. Количество применяемой карбоновой кислоты обычно составляет 0,1-10 экв., предпочтительно 0,2-5 экв. в отношении соединения (1ff).

Кроме того, реакция гидролиза после реакции Мицунобу может быть выполнена, например, путем осуществления реакции соединения в инертном растворителе в присутствии основания.

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов и амиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (1ff).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

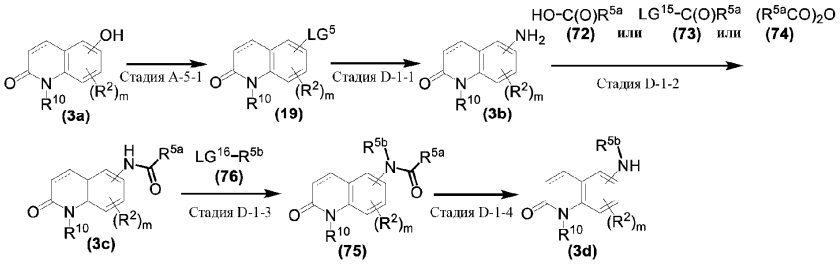
Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

Кроме того, соединение (1ff) можно получить из соединения (1gg) с применением схожего способа.

Способ получения D. Синтез исходных материалов.

Схема D-1

Хим. 52



где R^{5a} представляет собой водород или низший алкил; R^{5b} представляет собой низший алкил; каждый LG^{15} и LG^{16} независимо представляет собой уходящую группу; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия D-1-1: (19) → (3b)).

Среди соединений, представленных формулой (3), соединение (3b) можно получить из соединения (19) с применением любого известного способа для введения амино, например, путем осуществления реакции соединения (19) с бензофенонимином или гексаметилдисилазаном в инертном растворителе в присутствии основания и катализатора на основе переходного металла, после чего следует гидролиз полученного соединения.

Примеры бензофенонимина включают, например, бензофенонимин и 4,4'-диметоксибензофенонимин.

Количество применяемого бензофенонимина или гексаметилдисилазана обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (19).

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов и алкоксиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (19).

Примеры катализатора на основе переходного металла включают, например, катализаторы на основе палладия, такие как ацетат палладия(II), хлорид палладия(II), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), бис(три-(трет-бутилфосфин))палладий(0), фенилаллилхлор[1,3-бис(диизопропилфенил)-2-имидазол-2-илиден]палладий(II) и фенилаллилхлор-[1,3-бис(диизопропилфенил)-2-имидазолидинилиден]палладий(II); катализаторы на основе меди, такие как йодид меди(I) и оксид меди(I); катализаторы на основе родия, такие как хлорид трис(трифенилфосфин)родия(III); катализаторы на основе никеля, такие как тетракис(трифенилфосфин)никель(0), а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого катализатора на основе переходного металла обычно составляет 0,001-3 экв. в отношении соединения (19).

Кроме того, в случае необходимости можно добавить лиганд.

Примеры лиганда включают, например, трифенилфосфин, три(трет-бутил)фосфин, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, 4,5'-бис(дифенилфосфино)-9,9'-диметилксантен. Количество применяемого лиганда обычно составляет 0,001-3 экв. в отношении соединения (19).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, спирты, воду, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия D-1-2: (3b)+(72) или (73) или (74) → (3c)).

Среди соединений, представленных формулой (3), соединение (3c) можно получить путем осуществления реакции конденсации соединения (3b) с соединением (72), (73) или (74) в инертном растворителе. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией C-4-8.

(Стадия D-1-3: (3c)+(76) → (75)).

Соединение (75) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (3c) с соединением (76) в инертном растворителе в присутствии основания. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией C-4-5.

(Стадия D-1-4: (75) → (3d)).

Среди соединений, представленных формулой (3), соединение (3d) можно получить, например, путем обработки соединения (75) кислотой.

Примеры кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и бромистоводородная кислота; и органические кислоты, такие как уксусная кислота, трифторуксусная кислота и трифторметансульфоновая кислота, а также можно использовать любые две или более из них в соответствующем соотношении.

Количество применяемой кислоты обычно составляет 1 экв.к избыточным количествам в отношении соединения (75).

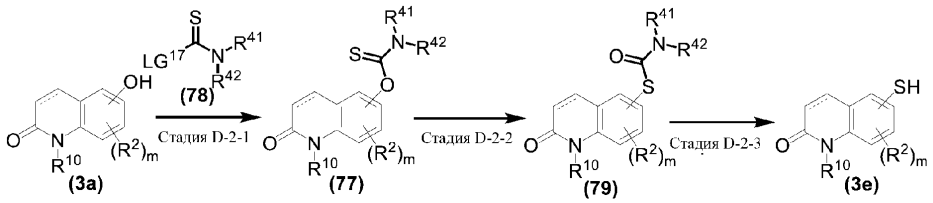
Кислоту можно применять в качестве растворителя или можно применять дополнительный инертный растворитель.

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, воду, спирты, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

Схема D-2

Хим. 53



где каждый R^{41} и R^{42} независимо представляет собой низший алкил; LG^{17} представляет собой ухо-

дящую группу; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия D-2-1: (3a)+(78) → (77)).

Соединение (77) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (3a) с соединением (78) в инертном растворителе в присутствии основания.

Количество применяемого соединения (78) обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (3a).

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов и алкоксиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (3a).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, спирты, воду, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия D-2-2: (77) → (79)).

Соединение (79) можно получить посредством термической обработки соединения (77) в инертном растворителе.

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, спирты, воду, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от 100 до 300°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия D-2-3: (79) → (3e)).

Среди соединений, представленных формулой (3), соединение (3e) можно получить, например, путем обработки соединения (79) основанием, после чего следует гидролиз.

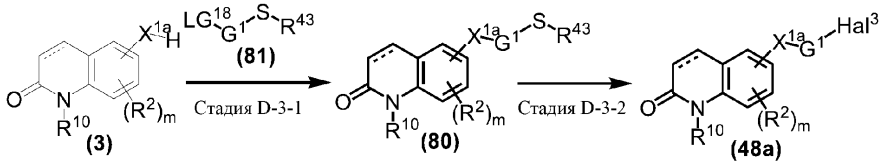
Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины и амиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (79).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, воду, спирты, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

Схема D-3

Хим. 54



где R^{43} представляет собой низший алкил; LG^{18} представляет собой уходящую группу; Hal^3 представляет собой галоген; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия D-3-1: (3)+(81) → (80)).

Соединение (80) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (3) с соединением (81) в инертном растворителе в присутствии основания. Указанную реакцию можно проводить схоже со стадией A-1-1.

(Стадия D-3-2: (80) → (48a)).

Среди соединений, представленных формулой (48), соединение (48a) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (80) с галогенирущим средством в инертном растворителе.

Примеры галогенирущего средства включают, например, сульфурилхлорид, сульфурилфторид. Количество применяемого галогенирущего средства обычно составляет 1-10 экв. в отношении соединения (80).

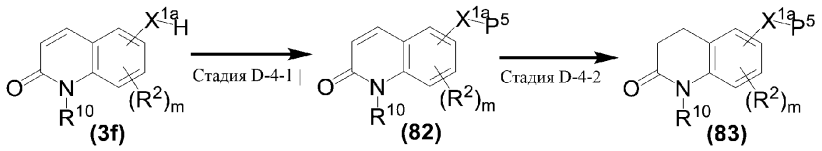
Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1

до 200 ч.

Схема D-4

Хим. 55



где P^5 представляет собой защитную группу; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия D-4-1: (3f) → (82)).

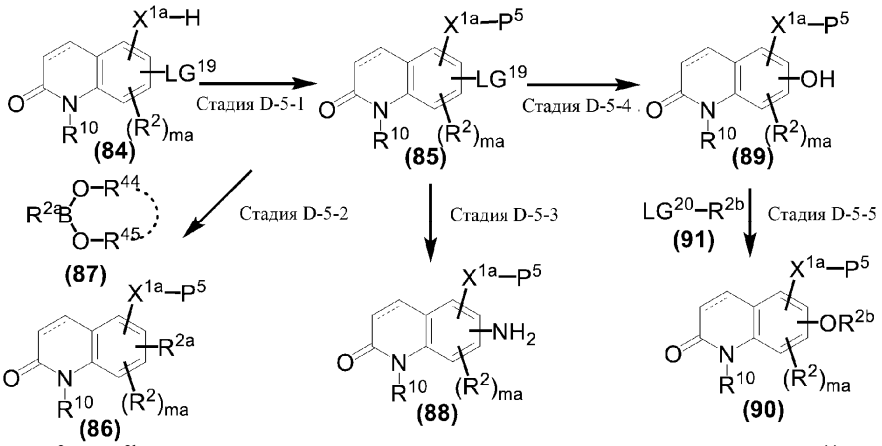
Соединение (82) можно получить, подвергая соединение (3f) любым известным реакциям введения защитной группы.

(Стадия D-4-2: (82) → (83)).

Соединение (83) можно получить, например, подвергая соединение (82) реакции восстановления в инертном растворителе в присутствии источника водорода и металлического катализатора. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией A-5-5.

Схема D-5

Хим. 56



где каждый R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой низший алкил; каждый R^{44} и R^{45} независимо представляет собой водород или низший алкил или R^{44} и R^{45} могут вместе образовывать кольцо; LG^{19} представляет собой уходящую группу; каждый LG^{19} и LG^{20} независимо представляет собой уходящую группу; ma представляет собой целое число от 0 до 2; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия D-5-1: (84) → (85)).

Соединение (85) можно получить, подвергая соединение (84) известным реакциям введения защитной группы.

(Стадия D-5-2: (85)+(87) → (86)).

Соединение (86) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (85) с соединением (87) в инертном растворителе в присутствии основания и катализатора на основе переходного металла.

Количество применяемого соединения (87) обычно составляет 0,1-10 экв., предпочтительно 0,2-5 экв. в отношении соединения (85).

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов и алкоксиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (85).

Примеры катализатора на основе переходного металла включают, например, катализаторы на основе палладия, такие как ацетат палладия(II), хлорид палладия(II), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), бис(три-(трет-бутилфосфин))палладий(0), фенилаллилхлор[1,3-бис(диизопропилфенил)-2-имидазол-2-илиден]палладий(II) и фенилаллилхлор-[1,3-бис(диизопропилфенил)-2-имидазолидинилиден]палладий(II); катализаторы на основе меди, такие как йодид меди(I) и оксид меди(I); катализаторы на основе родия, такие как хлорид трис(трифенилфосфин)родия(III); катализаторы на основе никеля, такие как тетракис(трифенилфосфин)никель(0), а также можно использовать

любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого катализатора на основе переходного металла обычно составляет 0,001-3 экв. в отношении соединения (85).

Кроме того, в случае необходимости можно добавить лиганд. Примеры лиганда включают, например, трифенилфосфин, три(трет-бутил)фосфин, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, 4,5'-бис(дифенилфосфино)-9,9'-диметилксантен. Количество применяемого лиганда обычно составляет 0,001-3 экв. в отношении соединения (85).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия D-5-3: (85) → (88)).

Соединение (88) можно получить из соединения (85) с применением любого известного способа введения амино, например, путем осуществления реакции соединения (85) с бензофенонимином или гексаметилдисилазаном в инертном растворителе в присутствии основания и катализатора на основе переходного металла, после чего следует гидролиз полученного соединения. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией D-1-1.

(Стадия D-5-4: (85) → (89)).

Соединение (89) можно получить из соединения (85) с применением любого известного способа введения гидрокси, например осуществления реакции соединения (85) со сложным диэфиром дибориновой кислоты, который представляет собой $((R^{B1}O)_2B)_2$, где каждый R^{B1} независимо представляет собой низший алкил или могут вместе образовывать кольцо (такое как бис(пинаколато)дибор), или со сложным эфиром бориновой кислоты, который представляет собой $B(OR^{B2})_3$, где каждый R^{B2} независимо представляет собой водород или низший алкил, в инертном растворителе, после чего следует гидролиз полученного соединения.

Реакция гидролиза может быть выполнена с применением Oxone (зарегистрированное торговое название), гидроксиамина и основания.

Количество применяемого сложного диэфира дибориновой кислоты или сложного эфира бориновой кислоты обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (85).

При применении сложного диэфира дибориновой кислоты предпочтительно осуществлять реакцию в присутствии основания и катализатора на основе переходного металла.

Примеры основания включают, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, карбоксилаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов и алкоксиды металлов, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого основания обычно составляет 1-10 экв., предпочтительно 1-5 экв. в отношении соединения (85).

Примеры катализатора на основе переходного металла включают, например, катализаторы на основе палладия, такие как ацетат палладия(II), хлорид палладия(II), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), бис(три-(трет-бутилфосфин))палладий(0), фенилаллилхлор[1,3-бис(диизопропилфенил)-2-имидазол-2-илиден]палладий(II) и фенилаллилхлор-[1,3-бис(диизопропилфенил)-2-имидазолидинилиден]палладий(II); катализаторы на основе меди, такие как йодид меди(I) и оксид меди(I); катализаторы на основе родия, такие как хлорид трис(трифенилфосфин)родия(III); катализаторы на основе никеля, такие как тетракис(трифенилфосфин)никель(0), а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемого катализатора на основе переходного металла обычно составляет 0,001-3 экв. в отношении соединения (85).

Кроме того, в случае необходимости можно добавить лиганд. Примеры лиганда включают, например, трифенилфосфин, три(трет-бутил)фосфин, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, 4,5'-бис(дифенилфосфино)-9,9'-диметилксантен. Количество применяемого лиганда обычно составляет 0,001-3 экв. в отношении соединения (85).

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

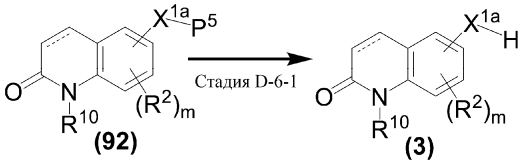
Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

(Стадия D-5-5: (89)+(91) → (90)).

Соединение (90) можно получить, например, путем осуществления реакции соединения (89) с соединением (91) в инертном растворителе в присутствии основания. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией C-4-5.

Схема D-6

Хим. 57



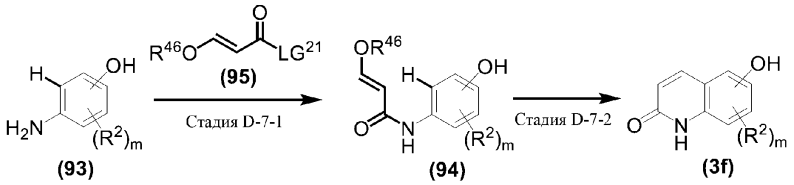
где каждый символ является таким, как определено выше.

(Стадия D-6-1: (92) → (3)).

Соединение (3) можно получить, подвергая соединение (92) любой известной реакции снятия защитной группы.

Схема D-7

Хим. 58



где R^{46} представляет собой низший алкил; LG^{21} представляет собой уходящую группу; и другие символы являются такими, как определено выше.

(Стадия D-7-1: (93)+(95) → (94)).

Соединение (94) можно получить путем осуществления реакции конденсации соединения (93) с соединением (95) в инертном растворителе. Указанную реакцию можно проводить в условиях, схожих с вышеуказанной стадией C-4-8.

(Стадия D-7-2: (94) → (3f)).

Среди соединений, представленных формулой (3), соединение (3f) можно получить, например, путем обработки соединения (94) кислотой.

Примеры кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и бромистоводородная кислота; и органические кислоты, такие как уксусная кислота, трифторуксусная кислота и трифторметансульфоновая кислота, а также можно использовать любые две или более из них в соответствующем соотношении. Количество применяемой кислоты обычно составляет 1 экв. к избыточным количествам в отношении соединения (94).

Кислоту можно применять в качестве растворителя или можно применять дополнительный инертный растворитель.

Примеры инертного растворителя включают, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, эфиры, воду, спирты, кетоны, амиды, нитрилы и сульфоксиды, а также можно использовать любые два или более из них в соответствующем соотношении.

Температура реакции обычно составляет от -80 до 150°C. Время реакции обычно составляет от 0,1 до 200 ч.

Соединение (1) по настоящему изобретению можно получить посредством любого способа синтеза, включая вышеуказанные соответствующие стадии или способ, аналогичный описанным выше. Кроме того, промежуточные продукты и исходные материалы в соответствующих стадиях можно получить с учетом любого способа синтеза, включая вышеуказанные соответствующие стадии или способ, аналогичный описанным выше, или способ в эталонном примере и примерах, раскрываемых в данном документе, или способ, аналогичный описанным в примерах, и способ, известный или публично известный на момент подачи настоящей заявки. Когда промежуточный продукт или исходный материал является коммерчески доступным, такое соединение можно использовать в таком виде, как оно есть.

Кроме того, при получении соединения (1) возможно дополнительно получить производные полученного соединения, необязательно подвергая соединение любым известным реакциям, таким как различные реакция алкилирования, реакция ацилирования, реакция амидирования, реакция этерификации, реакция эфиризации, реакция галогенизации, реакция гидроксилирования, реакция аминирования, реакция сочетания с арилом, реакция конденсации, такая как реакция удлинения углеродной цепи, реакция присоединения, реакция замещения, реакция окисления, реакция восстановления, реакция дегидрирования и реакция гидролиза в дополнение к вышеуказанным стадиям. При необходимости функциональные группы в исходных материалах и промежуточных продуктах для вышеуказанных соответствующих стадий можно защитить любой защитной группой с применением любого известного способа перед осуществлением определенной реакции, и после завершения указанной определенной реакции можно снять защитную группу с применением любого известного способа. Каждый промежуточный продукт и конечное соединение в вышеуказанной соответствующей стадии можно использовать на следующей стадии в таком виде как оно есть или можно выделить и очистить соединение после завершения реакции. Напри-

мер, когда необходимо выделить и очистить соединение, можно охладить реакционную смесь и подвергнуть процедуре выделения неочищенного продукта реакции, такой как фильтрация, конденсация или экстракция, и затем неочищенный продукт реакции можно подвергнуть процедуре широко распространенной очистки, такой как колоночная хроматография, или перекристаллизации для выделения и очистки продукта из реакционной смеси. Исходные материалы, промежуточные продукты и конечные соединения и соединение (1) по настоящему изобретению включают их сольваты, в которых к соединению добавлен растворитель (например, гидраты и этаноловый сольват и т.д.). Исходные материалы, промежуточные продукты и конечные соединения и соединение (1) по настоящему изобретению включают их геометрические изомеры, стереоизомеры и оптические изомеры. Данные изомеры можно разделить посредством любого известного способа разделения. Например, рацемическое соединение можно разделить до стерически чистого изомера посредством применения широко распространенного способа разделения оптических изомеров (например, разделение оптических изомеров посредством кристаллизации, прямое разделение посредством хроматографии и т.д.). Кроме того, можно получить оптически активные соединения с использованием соответствующего оптически активного исходного материала. Исходные материалы и конечные соединения в вышеуказанных соответствующих стадиях можно использовать в форме соответствующей соли. Примеры таких солей включают те, примеры которых приведены ниже в качестве соли соединения (1) по настоящему изобретению. Когда соединение, полученное на соответствующих стадиях, или коммерчески доступный продукт находятся в свободной форме, можно превратить соединение в желаемую соль с применением способа, известного per se. В качестве альтернативы, когда соединение, полученное на соответствующих стадиях или коммерчески доступный продукт находятся в форме соли, можно превратить соединение в желаемую свободную форму или желаемую другую форму соли с применением способа, известного per se. Соединение (1) по настоящему изобретению включает его фармацевтически приемлемую соль. Среди соединения (1) по настоящему изобретению соединение с одной или несколькими основными группами может образовывать соль с фармацевтически приемлемой кислотой. Пример кислоты включает, например, неорганическую кислоту, такую как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, и органическую кислоту, такую как метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, винная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота и молочная кислота. Среди соединения (1) по настоящему изобретению соединение с одной или несколькими кислотными группами может образовывать соль с фармацевтически приемлемым основанием. Пример основания включает, например, неорганическое основание, такое как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия, и органическое основание, такое как метиламин, диэтиламин, триметиламин, триэтиламин, этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, этилендиамин, трис(гидроксиметил)метиламин, дициклогексиламин, N,N'-дибензилэтилендиамин, гуанидин, пиридин, пиколин и холин.

Соединение (1) по настоящему изобретению предусматривает соединение, где один или несколько атомов являются замещенными одним или несколькими атомами изотопов. Пример атома изотопа включает, например, дейтерий (^{2}H), тритий (^{3}H), ^{13}C, ^{14}N и ^{18}O. Лекарственный состав/фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента соединение (1) по настоящему изобретению, являются такими, как проиллюстрировано ниже.

Лекарственный состав является тем, во что соединение (1) по настоящему изобретению составлено в форме обычного лекарственного состава, который получают с соединением (1) по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемым носителем. Носитель включает разбавитель или вспомогательное вещество, такое как наполнитель, объемообразующее средство, связующее вещество, увлажнитель, разрыхлитель, поверхностно-активное средство и смазывающее вещество, которые широко используются. Такой лекарственный состав может быть выбран из различных форм, в зависимости от терапевтических назначений, и типичный пример состава включает, например, таблетку, пилюлю, порошок, жидкость, суспензию, эмульсию, гранулу, капсулу, суппозиторий и инъекционную форму (такую как жидкость и суспензия). Любые известные носители можно широко применять в качестве носителя при получении состава в форме таблетки, и они включают, например, вспомогательное вещество, такое как лактоза, сахароза, хлорид натрия, глюкоза, мочевина, крахмал, карбонат кальция, каолин и кристаллическая целлюлоза, связующее вещество, такое как вода, этанол, пропанол, сахарный сироп, раствор глюкозы, раствор крахмала, раствор желатина, карбоксиметилцеллюлоза, шеллак, метилцеллюлоза, фосфат калия и поливинилпирролидон, разрыхлитель, такой как сухой крахмал, альгинат натрия, порошковый агар, порошковый ламинарий, гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, сложные эфиры жирных кислот полиоксиэтиленсорбитана, лаурилсульфат натрия, моноглицерид стеариновой кислоты и крахмал, лактоза, супрессор разложения, такой как сахароза, стеарин, масло какао и гидрогенизированное масло, стимулятор абсорбции, такой как четвертичная аммониевая соль и лаурилсульфат натрия, увлажнитель, такой как глицерин и крахмал, адсорбент, такой как крахмал, лактоза, каолин, бентонит и коллоидная окись кремния, смазывающее вещество, такое как очищенный тальк, стеарат, порошковая борная кислота и полиэтиленгликоль.

Таблетка может также быть составлена при необходимости в форме таблетки с широко распростра-

ненным покрытием, включая, например, таблетки, покрытые сахарной оболочкой, таблетки, покрытые желатиновой оболочкой, таблетки, покрытые энтеросолюбильной оболочкой, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, двух- или многослойные таблетки.

Любые известные носители можно широко применять в качестве носителя при получении состава в форме пилюли, и они включают, например, вспомогательное вещество, такое как глюкоза, лактоза, крахмал, масло какао, гидрогенизированные растительные масла, каолин и тальк, связующее вещество, такое как порошковая аравийская камедь, порошковый трагакант, желатин и этанол, и разрыхлитель, такой как ламинарии и агар.

Любые известные носители можно широко применять в качестве носителя при получении состава в форме суппозитория, и они включают, например, полиэтиленгликоль, масло какао, высший спирт, сложные эфиры сложные эфиры высших спиртов, желатин и полусинтетический глицерид.

Предпочтительно, чтобы при получении состава для инъекции жидкость, эмульсия и суспензия были стерилизованными и изотоничными крови. Любые известные разбавители можно широко применять в качестве разбавителя при получении состава в форме жидкости, эмульсии и суспензии, и они включают, например, воду, этанол, пропиленгликоль, этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксилированный изостеариловый спирт и сложные эфиры жирных кислот полиоксиэтиленсорбитана. В этом случае лекарственный состав может содержать достаточное количество соли, глюкозы или глицерина для получения изотонического раствора, и он может также содержать широко распространенное солюбилизирующее средство, буферное средство, успокаивающее средство и т.п., а также краситель, консервант, ароматизирующее вещество, ароматизатор, подсластитель и лекарственные средства, при необходимости. Количество соединения (1) по настоящему изобретению, содержащееся в лекарственном составе, не ограничено, и его можно необязательно регулировать в широком диапазоне; предпочтительным является, когда лекарственный состав обычно содержит 1-70 вес.% соединения (1) по настоящему изобретению. Способ введения лекарственного состава по настоящему изобретению не ограничен, и лекарственный состав можно вводить в зависимости от различных лекарственных форм, возраста и пола пациентов, стадий заболеваний и других условий. Например, таблетку, пилюлю, жидкость, суспензию, эмульсию, гранулу и капсулу можно вводить перорально. Инъекционную форму можно вводить внутривенно в отдельности или в комбинации с широко распространенной замещающей жидкостью, такой как глюкоза и аминокислота, и в случае необходимости ее можно вводить в отдельности внутримышечно, внутрикожно, подкожно или внутрибрюшинно. Суппозиторий можно вводить ректально. Величину дозы лекарственного состава можно необязательно регулировать в зависимости от режима дозирования, возраста и пола пациентов, степени заболевания и других условий; его обычно можно вводить в количестве 0,01-100 мг/кг, предпочтительно 0,1-50 мг/кг веса тела в день в виде разовой дозы или многократных доз.

Величину дозы можно варьировать, основываясь на различных условиях, и в некоторых случаях может быть достаточной более низкая величина дозы, чем указано выше, и в других случаях может быть необходима более высокая величина дозы, чем указано выше.

Соединение (1) по настоящему изобретению характеризуется специфической эффективностью, в частности, против бактерий, вызывающих туберкулез, таких как микобактерии, включая представителей рода бактерий, вызывающих туберкулез, и рода нетуберкулезных микобактерий, а также характеризуется превосходной активностью против мультирезистентных бактерий вызывающих туберкулез. Оно проявляет не только антибактериальную активность in vitro, но также проявляет антибактериальную активность при пероральном введении in vivo благодаря своему благоприятному распространению в тканях легких, которые являются основным инфицированным органом. Соединение (1) по настоящему изобретению, таким образом, является применимым в качестве средства для диагностики, предупреждения и/или лечения туберкулеза.

Соединение (1) по настоящему изобретению не вызывает диарею, что происходит при применении известных антибактериальных средств с широким спектром действия против общераспространенных бактерий, таких как грамположительные бактерии и грамотрицательные бактерии, и может стать лекарственным веществом, в случае которого возможно долгосрочное введение.

Соединение (1) по настоящему изобретению является эффективным против бактерий, являющихся внутриклеточными паразитами, таких как бактерии, вызывающие туберкулез, которые выделяются от человека, паразитирующих в макрофагах, и характеризуется более сильной бактерицидной активностью при низкой концентрации в анализе бактерицидной активности, чем существующие противотуберкулезные средства. Таким образом, ожидается, что частота рецидивов при туберкулезе будет уменьшена, что в конечном итоге даст возможность проводить кратковременную химиотерапию.

Благодаря более низкой токсичности, чем у существующих лекарственных средств, также ожидается, что соединение (1) по настоящему изобретению можно длительно применять в лечении латентного туберкулеза.

Соединение (1) по настоящему изобретению проявляет низкую ингибирующую активность против фермента, метаболизирующего лекарственное средство, низкую возможность индукции фермента CYP3A. Благодаря меньшим опасениям по поводу взаимодействия лекарственных средств, ожидается, что его можно применять в комбинации с другими терапевтическими средствами. Средства, допускаю-

щие применение в комбинации, включают, например, первичное противотуберкулезное лекарственное средство, вторичное противотуберкулезное лекарственное средство, противомикробное средство на основе хинолона, противомикробное средство на основе макролида, противомикробное средство на основе оксазолидинона, сульфаниламидные лекарственные средства, лекарственные средства против HIV, деламанид, бедаквилин или PA-824, Sutezolid в настоящее время находится в стадии разработки.

Примеры

В дальнейшем в этом документе настоящее изобретение описывается более подробно со ссылкой на эталонные примеры, примеры и тестовые примеры. Эти примеры не предназначены для ограничения настоящего изобретения, и они могут быть модифицированы в пределах объема настоящего изобретения.

Термин "комнатная температура" в следующих примерах обычно относится к температуре от приблизительно 10°C до приблизительно 35°C. Соотношение смешиваемых растворителей относится к объемному соотношению, если не указано иное. % относится к весовому %, если не указано иное.

^{1}H ЯМР (спектр протонного ядерного магнитного резонанса) определяли при комнатной температуре с применением ЯМР с преобразованием Фурье (любой из Bruker AVANCE 300 (300 МГц), Bruker AVANCE 500 (500 МГц), Bruker AVANCE III 400 (400 МГц) и Bruker AVANCE III 500 (500 МГц)). В случае колоночной хроматографии с силикагелем, если она описана как основная, применяли силикагель, связанный с аминопропилсиланом.

Эталонный пример 1. (2E)-N-(2-Хлор-5-гидроксифенил)-3-этоксипроп-2-енамид.

К раствору 3-амино-4-хлорфенола (10,35 г), пиридина (6,41 мл) в N,N-диметилацетамиде (90 мл) добавляли по каплям раствор (2E)-3-этоксипроп-2-еноилхлорида (10,9 г) в N,N-диметилацетамиде (10 мл) при ледяном охлаждении и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор вливали в воду и осадок собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (10,7 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,38 (3H, t, J=7,1 Гц), 4,01 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,39 (1H, d, J=12,1 Гц), 6,58 (1H, dd, J=8,8 Гц, 2,9 Гц), 7,20 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,52 (1H, brs), 7,68 (1H, d, J=12,1 Гц), 8,13 (1H, brs), 8,33 (1H, d, J=2,9 Гц).

Эталонный пример 2. (2E)-3-Этокси-N-(2-фтор-5-гидроксифенил)проп-2-енамид.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 1.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,38 (3H, t, J=7,0 Гц), 3,99 (2H, q, J=7,0 Гц), 5,36 (1H, d, J=12,1 Гц), 6,49-6,55 (1H, m), 6,94 (1H, dd, J=9,0 Гц, 8,9 Гц), 7,22 (1H, brs), 7,67 (1H, d, J=12,1 Гц), 8,08 (1H, brs), 8,23-8,29 (1H, m).

Эталонный пример 3. (2E)-N-(2,3-Дифтор-5-метоксифенил)-3-этоксипроп-2-енамид.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 1.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,37 (3H, t, J=6,9 Гц), 3,78 (3H, s), 3,97 (2H, q, J=6,9 Гц), 5,35 (1H, d, J=12,0 Гц), 6,38-6,46 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,66 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,82-7,87 (1H, m).

Эталонный пример 4. (2E)-N-(2,4-Дибром-3-фтор-5-метоксифенил)-3-этоксипроп-2-енамид.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 1.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,38 (3H, t, J=7,2 Гц), 3,93 (3H, s), 4,00 (2H, q, J=7,2 Гц), 5,36 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,47 (1H, s), 7,67 (1H, d, J=12,0 Гц), 8,19 (1H, d, J=2,1 Гц).

Эталонный пример 5. 8-Фтор-5-гидроксихинолин-2(1H)-он.

К конц. хлористоводородной кислоте (270 мл) добавляли по каплям раствор (2E)-3-этокси-N-(2-фтор-5-гидроксифенил)проп-2-енамида (27,0 г) в метаноле (135 мл) при 65°C, затем реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 30 мин. Реакционный раствор вливали в воду и осадок собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (19,2 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 6,46 (1H, d, J=9,8 Гц), 6,52 (1H, dd, J=8,8 Гц, 3,7 Гц), 7,21 (1H, dd, J=10,9 Гц, 8,8 Гц), 8,02 (1H, dd, J=9,8 Гц, 1,6 Гц), 10,33 (1H, brs), 11,60 (1H, brs).

Эталонный пример 6. 8-Хлор-5-гидроксихинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 5.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 6,47 (1H, d, J=9,7 Гц), 6,62 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,42 (1H, d, J=8,6 Гц), 8,05 (1H, d, J=9,8 Гц), 10,68 (1H, s), 10,75 (1H, brs).

Эталонный пример 7. 7,8-Дифтор-5-метоксихинолин-2(1H)-он.

К конц. серной кислоте (17 мл) добавляли (2E)-N-(2,3-дифтор-5-метоксифенил)-3-этоксипроп-2-енамид (1,66 г) при 70-80°C и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. После того как реакционный раствор добавляли к ледяной воде, осадок собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 3,90 (3H, s), 6,45 (1H, d, J=9,9 Гц), 6,90 (1H, dd, J=12,9 Гц, 6,0 Гц), 7,97 (1H, dd, J=9,9 Гц, 1,5 Гц), 12,00 (1H, s).

Эталонный пример 8. 6,8-Дибром-7-фтор-5-метоксихинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 7.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 3,91 (3H, s), 6,61 (1H, d, J=9,5 Гц), 8,02 (1H, d, J=9,5 Гц), 10,96-11,10 (1H, brs).

Эталонный пример 9. 7-Фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере водорода суспензию 7-фтор-5-метоксихинолин-2(1H)-она (29,0 г) и 10%-го палладия на углероде (10 г) в уксусной кислоте (600 мл) перемешивали при 105°C в течение 2,5 ч. Нерастворимые материалы отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (25,7 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,56-2,62 (2H, m), 2,89 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,82 (3H, s), 6,15 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,1 Гц), 6,32 (1H, dd, J=10,8 Гц, 2,1 Гц), 7,92 (1H, brs).

Эталонный пример 10. 7,8-Дифтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 9.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,58-2,64 (2H, m), 2,90-2,96 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,37 (1H, dd, J=12,0 Гц, 6,3 Гц), 7,51 (1H, brs).

Эталонный пример 11. 7-Амино-8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Смесь 7-амино-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,90 г) и 48%-го раствора бромистого водорода в воде (18 мл) нагревали до температуры флегмы в течение 20 ч. Осадок собирали на фильтре и промывали 48%-м раствором бромистого водорода в воде. Полученное твердое вещество перемешивали в насыщенном водном растворе гидрокарбоната натрия и осажденные кристаллы собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (0,68 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,30-2,36 (2H, m), 2,61-2,66 (2H, m), 4,90 (2H, brs), 5,90 (1H, d, J=7,5 Гц), 8,90 (1H, brs), 9,60 (1H, brs).

Эталонный пример 12. 7-Фтор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 11.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,37-2,42 (2H, m), 2,71 (2H, t, J=7,5 Гц), 6,14 (1H, dd, J=10,2 Гц, 2,4 Гц), 6,23 (1H, dd, J=10,8 Гц, 2,4 Гц), 9,01-11,2 (2H, m).

Эталонный пример 13. 7,8-Дифтор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 11.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,39-2,44 (2H, m), 2,71-2,77 (2H, m), 6,37 (1H, dd, J=12,3 Гц, 6,6 Гц), 9,86 (1H, brs), 10,16 (1H, s).

Эталонный пример 14. 8-Фтор-5-гидрокси-7-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 11.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,11 (3H, d, J=1,8 Гц), 2,36-2,44 (2H, m), 2,75 (2H, t, J=7,2 Гц), 6,28 (1H, d, J=6,3 Гц), 9,25 (1H, s), 9,77 (1H, s).

Эталонный пример 15. 8-Хлор-7-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 11.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,41-2,50 (2H, m), 2,72-2,82 (2H, m), 6,47 (1H, d, J=11,1 Гц), 9,48 (1H, brs), 10,22 (1H, brs).

Эталонный пример 16. 7-Фтор-5-гидрокси-8-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 11.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,99 (3H, d, J=1,8 Гц), 2,34-2,40 (2H, m), 2,68-2,74 (2H, m), 6,27 (1H, d, J=11,4 Гц), 9,45 (1H, s), 9,69 (1H, s).

Эталонный пример 17.

8-Этил-7-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 8-этил-7-фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (150 мг) в дихлорметане (5 мл) добавляли по каплям раствор 1н. трехбромистого бора в дихлорметане (2,02 мл) при ледяном охлаждении и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли метанол (1 мл) и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 0,96 (3H, t, J=7,5 Гц), 2,34-2,39 (2H, m), 2,53-2,57 (2H, m), 2,67-2,73 (2H, m), 6,25 (1H, d, J=11,7 Гц), 9,50 (1H, s), 9,71 (1H, s).

Эталонный пример 18. 6,8-Дифтор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,50 г) в 1,2-дихлорэтане (10 мл) добавляли трифлат фторпиридиния (2,27 г) и реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали, к остатку добавляли воду и затем экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (38 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,44 (2H, t, J=8,0 Гц), 2,86 (2H, t, J=7,5 Гц), 7,10 (1H, t, J=10,7 Гц), 9,57 (1H, brs), 9,97 (1H, brs).

Эталонный пример 19. 8-Хлор-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор 8-хлор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (2,00 г), 3,4-дигидро-2H-пирана (2,55 г) и п-толуолсульфоната пиридиния (0,51 г) в дихлорметане (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом

натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,74 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,48-1,78 (3H, m), 1,79-2,08 (3H, m), 2,62 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,91-3,13 (2H, m), 3,56-3,67 (1H, m), 3,79-3,90 (1H, m), 5,34-5,45 (1H, m), 6,78 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,15 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,38 (1H, brs).

Эталонный пример 20. 8-Фтор-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 19.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,57-1,75 (3H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 1,93-2,03 (1H, m), 2,64 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,96-3,10 (2H, m), 3,58-3,66 (1H, m), 3,82-3,90 (1H, m), 5,35 (1H, t, J=3,3 Гц), 6,74 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,2 Гц), 6,89 (1H, t, J=9,6 Гц), 7,90 (1H, brs).

Эталонный пример 21. 7-Бром-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 8-фтор-5-метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (29,8 г) в метаноле/воде (3/1) (900 мл) добавляли бромид меди(II) (62,1 г) и реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 3 ч. Добавляли воду к реакционному раствору, который затем охлаждали во льду, при этом осадок собирали на фильтре. К полученному осадку добавляли этилацетат (1000 мл) и после нагревания до температуры флегмы в течение некоторого времени отфильтровывали нерастворимые материалы. Фильтрат концентрировали и осадок собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (21,4 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,59-2,67 (2H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 3,81 (3H, s), 6,67 (1H, d, J=5,1 Гц), 7,71 (1H, brs).

Эталонный пример 22. 7-Амино-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере азота раствор бензофенонимина (31,3 мл), 7-бром-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (21,4 г), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (3,65 г), трет-бутоксида натрия (19,5 г) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия (1,79 г) в толуоле (250 мл) нагревали до температуры флегмы в течение 2 ч. Реакционный раствор фильтровали через Celite, к фильтрату добавляли воду (150 мл) и 6н. хлористоводородную кислоту (75 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, вливали в водный раствор гидроксида натрия и осадок собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (13,0 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,36 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,67 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,66 (3H, s), 5,04 (2H, brs), 6,05 (1H, d, J=6,9 Гц), 9,76 (1H, brs).

Эталонный пример 23. 8-Фтор-5-метокси-7-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере азота раствор 7-бром-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (50 мг), метилбороновой кислоты (16,4 мг), аддукта дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (14,9 мг) и трикалийфосфата (77 мг) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Добавляли этилацетат к реакционному раствору и отфильтровывали нерастворимые материалы. Фильтрат промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан → дихлорметан/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (34 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,26 (3H, d, H=1,8 Гц), 2,55-2,65 (2H, m), 2,93 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,79 (3H, s), 6,32 (1H, d, J=5,7 Гц), 8,14 (1H, brs).

Эталонный пример 24. 8-Фтор-7-гидрокси-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 8-фтор-5-метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (98 мг) в этаноле (7 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (32,8 мг) и гидроксид натрия (24,4 мг) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 72 ч. После того как растворитель отгоняли из реакционного раствора к остатку добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,36-2,41 (2H, m), 2,68-2,73 (2H, m), 3,69 (3H, s), 6,20 (1H, d, J=6,6 Гц), 9,72 (1H, brs), 9,90 (1H, brs).

Эталонный пример 25. 8-Фтор-5-метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере азота раствор 8-фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (50 г), бис(пинаколато)дибора (98 г), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридила (5,50 г) и ди-μ-метоксобис(1,5-циклооктадиен)дииридия(I) (6,79 г) в тетрагидрофуране (900 мл) нагревали до температуры флегмы в течение 2,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (44,5 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,35 (12H, s), 2,57-2,63 (2H, m), 2,94-3,00 (2H, m), 3,84 (3H, s), 6,79 (1H, d,

J=3,9 Гц), 7,50 (1H, brs).

Эталонный пример 26. 7-Этокси-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 8-фтор-7-гидрокси-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (1,1 г) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли карбонат калия (0,864 г) и этилиодид (0,505 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор вливали в воду и твердое вещество собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (3H, t, J=6,9 Гц), 2,40 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,75 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,77 (3H, s), 4,10 (2H, q, J=6,9 Гц), 6,43 (1H, d, J=6,9 Гц), 10,00 (1H, brs).

Эталонный пример 27. 7-Этокси-8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 17.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,31 (3H, t, J=6,9 Гц), 2,37-2,42 (2H, m), 2,70-2,74 (2H, m), 3,98 (2H, q, J=6,9 Гц), 6,20 (1H, d, J=6,9 Гц), 9,34 (1H, s), 9,82 (1H, brs).

Эталонный пример 28. 8-Бром-7-фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 7-фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (10 г) в уксусной кислоте (600 мл) добавляли по каплям бром (2,76 мл) и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционный раствор вливали в воду и осадок собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (8,31 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,42-2,53 (2H, m), 2,76-2,86 (2H, m), 3,81 (3H, s), 6,82 (1H, d, J=11,1 Гц), 9,17 (1H, brs).

Эталонный пример 29. 8-Хлор-7-фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере аргона раствор 8-бром-7-фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (11,3 г) и хлорида меди(I) (8,56 г) в N-метил-2-пирролидона (300 мл) перемешивали при 130°C в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь вливали в 5%-й водный раствор хлорида аммония и осадок собирали на фильтре. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (основный силикагель; дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (7,31 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,41-2,53 (2H, m), 2,76-2,86 (2H, m), 3,80 (3H, s), 6,82 (1H, d, J=11,7 Гц), 9,60 (1H, brs).

Эталонный пример 30. 7-Фтор-5-метокси-8-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере азота раствор 8-бром-7-фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (1,23 г), метилбороновой кислоты (0,81 г), фосфата калия (2,86 г) и аддукта дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (0,73 г) в 1,4-диоксане (25 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол). Полученный материал обрабатывали с использованием активированного угля, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (410 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,06 (3H, d, J=1,5 Гц), 2,54-2,60 (2H, m), 2,87-2,93 (2H, m), 3,80 (3H, s), 6,34 (1H, d, J=11,4 Гц), 7,30-7,40 (1H, brs).

Эталонный пример 31. 7-Фтор-5-метоксихинолин-2(1H)-он.

В атмосфере водорода суспензию 6,8-дибром-7-фтор-5-метоксихинолин-2(1H)-она (40,6 г), гидроксида натрия (9,13 г) и 20%-го гидроксида палладия на углероде (4 г) в N,N-диметилацетамиде (800 мл) перемешивали при 45°C в течение 2 ч. Нерастворимые материалы отфильтровывали с использованием Celite, фильтрат вливали в воду и нейтрализовали с помощью 6н. хлористоводородной кислоты (57,1 мл). Осадок собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (18,2 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 3,92 (3H, s), 6,37 (1H, d, J=10,0 Гц), 6,63-6,72 (2H, m), 7,96 (1H, d, J=10,0 Гц), 11,81 (1H, s).

Эталонный пример 32. 8-Этенил-7-фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере азота раствор 8-бром-7-фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (100 мг), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,3-диоксаборолана (112 мг), карбоната натрия (116 мг) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (42,2 мг) в 1,4-диоксане/воде (5/1) (2 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и затем остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,55-2,61 (2H, m), 2,86-2,92 (2H, m), 3,82 (3H, s), 5,56-5,65 (2H, m), 6,36 (1H, d, J=12,0 Гц), 6,45-6, 55 (1H, m), 7,66 (1H, s).

Эталонный пример 33. 8-Этил-7-фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере азота к раствору 8-этенил-7-фтор-5-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (200 мг) в уксусной кислоте (4 мл) добавляли 10%-й палладий на углероде (50 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали через Celite и отгоняли растворители из фильтрата. К полученному остатку добавляли воду и осадок собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (150 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,13 (3H, t, J=7,6 Гц), 2,51-2,60 (4H, m), 2,87-2,92 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,34 (1H, d, J=11,6 Гц), 7,39 (1H, brs).

Эталонный пример 34. 5-(Бензилокси)-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор 7-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (500 мг), карбоната калия (496 мг) и бензилбромида (0,39 мл) в N,N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор вливали в холодную воду и осадок собирали на фильтре, промывали водой, этанолом и диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (748 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,56-2,62 (2H, m), 2,92-2,97 (2H, m), 5,05 (2H, s), 6,17 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,1 Гц), 6,39 (1H, dd, J=10,8 Гц, 2,1 Гц), 7,30-7,45 (5H, m), 7,99 (1H, s).

Эталонный пример 35. 5-(Бензилокси)-8-бром-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 28.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,55-2,61 (2H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 5,04 (2H, s), 6,49 (1H, d, J=10,2 Гц), 7,30-7,45 (5H, m), 7,44 (1H, s).

Эталонный пример 36. 5-[(3,5-Диметилбензил)окси]-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 34.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,28 (6H, s), 2,42-2,49 (2H, m), 2,85-2,91 (2H, m), 4,99 (2H, s), 6,66 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,9 Гц), 6,95-7,04 (4H, m), 10,01 (1H, s).

Эталонный пример 37. 5-[(3,5-Диметилбензил)окси]-8-фтор-7-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере азота раствор 5-[(3,5-диметилбензил)окси]-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (1,0 г), бис(пинаколато)дибора (1,27 г), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридила (0,07 г) и ди-μ-метоксобис(1,5-циклооктадиен)дииридия(I) (0,09 г) в тетрагидрофуране (20 мл) нагревали до температуры флегмы в течение 10 ч. После обеспечения охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры добавляли метанол (20 мл) с последующим добавлением Oxone (зарегистрированный торговый знак) (2,46 г) в воде (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К реакционному раствору добавляли воду и осажденные кристаллы собирали на фильтре, затем промывали водой, этанолом и диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (500 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,28 (6H, s), 2,38-2,43 (2H, m), 2,74-2,79 (2H, m), 4,91 (2H, s), 6,28 (1H, d, J=7,2 Гц), 6,96 (1H, s), 7,02 (2H, s), 9,72 (1H, s), 9,91 (1H, s).

Эталонный пример 38. 5-[(3,5-Диметилбензил)окси]-8-фтор-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Смесь 5-[(3,5-диметилбензил)окси]-8-фтор-7-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (100 мг), 3,4-дигидро-2H-пирана (1 мл) и п-толуолсульфоновой кислоты (10,9 мг) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и экстрагировали с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и этилацетата. Отгоняли растворитель из органического слоя и затем очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (106 мг, 84%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,50-1,90 (6H, m), 2,27 (6H, s), 2,39-2,43 (2H, m), 2,77-2,82 (2H, m), 3,31-3,54 (1H, m), 3,75-3,83 (1H, m), 4,95 (2H, s), 5,48 (1H, s),m 6,65 (1H, d, J=6,7 Гц), 6,95 (1H, s), 7,03 (2H, s), 10,00 (1H, s).

Эталонный пример 39. 5-(Бензилокси)-7-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере азота раствор 5-(бензилокси)-8-бром-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (1,0 г), бис(пинаколато)дибора (1,45 г), ацетата калия (0,84 г) и комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (0,12 г) в DMSO (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 3,5 ч. Обеспечивали охлаждение реакционного раствора до комнатной температуры и экстрагировали с помощью этилацетата и воды. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (850 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,31 (12H, s), 2,41-2,50 (2H, m), 2,78-2,84 (2H, m), 5,18 (2H, s), 6,65 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,33-7,46 (5H, m), 9,19 (1H, s).

Эталонный пример 40. 5-(Бензилокси)-7-фтор-8-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 5-(бензилокси)-7-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (800 мг) в метаноле (6 мл) добавляли Oxone (зарегистрированный товарный знак) (1,86 г) в воде (6 мл) при водяном охлаждении и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. К реакционному раствору добавляли воду, осадок собирали на фильтре и промывали водой. Полученные неочищенные кристаллы очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг).

^{1}H ЯМР (CD_3CN) δ ppm: 2,46-2,52 (2H, m), 2,87-2,93 (2H, m), 5,04 (2H, s), 6,49-6,56 (1H, m), 6,32 (1H, s), 7,34-7,46 (5H, m), 7,80 (1H, s).

Эталонный пример 41. 5-(Бензилокси)-7-фтор-8-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 38.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,5-2,0 (4H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 4,00-4,10 (2H, m), 4,90-4,92 (1H, m), 5,00 (2H, s), 6,39 (1H, d, J=12,3 Гц), 7,40-7,45 (5H, m), 8,18 (1H, s).

Эталонный пример 42. 8-Фтор-5-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 8-фтор-1-(4-метоксибензил)-5-[(4-метоксибензил)окси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (2,17 г) в этаноле/этилацетате (1:1) (40 мл) добавляли 20%-й гидроксид палладия на углероде (с добавлением 50% воды) (0,2 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали и отгоняли растворители из фильтрата. Остаток промывали гексаном с получением указанного в заголовке соединения (1,39 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,61-2,69 (2H, m), 2,81-2,88 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 5,31 (1H, s), 6,43 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,71-6,78 (3H, m), 7,09-7,14 (2H, m).

Эталонный пример 43. 8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К перемешанному раствору 8-фтор-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (8,8 г) в N,N-диметилформамиде (100 мл) добавляли 60%-й гидрид натрия (1,46 г) при 0°C и перемешивали при той же температуре в течение 20 мин. Добавляли 4-метоксибензилхлорид (5,40 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 ч. К реакционному раствору добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (12,7 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,56-1,72 (3H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 1,91-2,03 (1H, m), 2,64 (2H, t, J=7,2 Гц), 2,82-2,98 (2H, m), 3,57-3,63 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,80-3,88 (1H, m), 5,18 (1H, d, J=15,3 Гц), 5,26 (1H, d, J=15,3 Гц), 5,27-5,30 (1H, m), 6,73-6,84 (4H, m), 7,10-7,15 (2H, m).

Эталонный пример 44. 8-Хлор-1-(4-метоксибензил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 43.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,52-2,03 (6H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,67-2,87 (2H, m), 3,54-3,65 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,75-3,88 (1H, m), 5,30-5,44 (3H, m), 6,68-6,76 (2H, m), 6,82 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,03-7,15 (3H, m).

Эталонный пример 45. 8-Хлор-5-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 8-хлор-1-(4-метоксибензил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (43,7 г) в этаноле (450 мл) добавляли пиридиниевую соль п-толуолсульфоновой кислоты (5,47 г) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционный раствор вливали в ледяную воду, раствор экстрагировали с помощью этилацетата, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (33,75 г, кол.).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,42-2,54 (2H, m), 2,62-2,72 (2H, m), 3,67 (3H, s), 5,26 (2H, brs), 6,58 (1H, d, J=8,7 Гц), 6,76 (2H, d, J=8,7 Гц), 6,98-7,05 (3H, m), 9,79 (1H, brs).

Эталонный пример 46. 5-[(3,5-Диметилбензил)окси]-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 43.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,67 (4H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 2,31 (6H, s), 2,56-2,61 (2H, m), 2,80-2,85 (2H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,84-3,92 (1H, m), 4,87 (2H, s), 5,20 (2H, s), 5,28-5,30 (1H, m), 6,60 (1H, d, J=6,3 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 6,95-6,99 (3H, m), 7,12 (2H, d, J=8,7 Гц).

Эталонный пример 47. 2,8-Дихлорхинолин-5-ол.

К раствору 8-хлор-5-гидроксихинолин-2(1H)-она (13,0 г) в N,N-диметилформамиде (150 мл) добавляли по каплям тиофенилхлорид (14,52 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционного раствора до комнатной температуры, вливали в ледяную воду, осадок собирали на фильтре и промывали водой. Полученные кристаллы растворяли в этилацетате, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (9,8 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 6,97 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,60 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,79 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,57 (1H, d, J=8,8 Гц), 11,03 (1H, brs).

Эталонный пример 48. 2-Хлор-8-фторхинолин-5-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 47.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 6,88-6,94 (1H, m), 7,45-7,52 (1H, m), 7,56 (1H, d, J=8,5 Гц), 8,47-8,55 (1H, m), 10,74 (1H, brs).

Эталонный пример 49. 2-Хлор-8-фтор-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)хинолин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 19.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,83 (3H, m), 1,93-2,15 (3H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 3,84-3,91 (1H, m), 5,57 (1H, t, J=3,1 Гц), 7,13 (1H, dd, J=8,7 Гц, 3,7 Гц), 7,33 (1H, dd, J=10,2 Гц, 8,7 Гц), 7,43 (1H, d, J=8,8 Гц), 8,53 (1H, dd, J=8,8 Гц, 1,6 Гц).

Эталонный пример 50. 8-Фтор-2-метоксихинолин-5-ол.

К раствору 2-хлор-8-фтор-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)хинолина (2,65 г) в N,N-диметилформамиде (25 мл) добавляли по каплям метоксид натрия (5M раствор метанола) (5,6 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакционный раствор вливали в воду, нейтрализовали уксусной кислотой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (25 мл), добавляли к нему 5н. хлористоводородную кислоту (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. К смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (150 мл) и воду (150 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и осадок собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (1,61 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 4,11 (3H, s), 5,38 (1H, brs), 6,60 (1H, dd, J=8,4 Гц, 3,5 Гц), 6,93 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,16 (1H, dd, J=10,6 Гц, 8,4 Гц), 8,34 (1H, dd, J=9,1 Гц, 1,7 Гц).

Эталонный пример 51. 2,8-Дихлор-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)хинолин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 19.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,72-1,81 (2H, m), 1,93-2,14 (4H, m), 3,63-3,68 (1H, m), 3,82-3,87 (1H, m), 5,62 (1H, t, J=3,0 Гц), 7,15 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,43 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,72 (1H, d, J=8,5 Гц), 8,56 (1H, d, J=8,7 Гц).

Эталонный пример 52. 8-Хлор-2-метоксихинолин-5-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 50.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 4,14 (3H, s), 5,70 (1H, brs), 6,65 (1H, d, J=8,2 Гц), 6,93 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,54 (1H, d, J=8,2 Гц), 8, 37 (1H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 53. 8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-5-[(4-метоксибензил)окси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере аргона к раствору 8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (10,0 г) в N,N-диметилформамиде (100 мл) добавляли гидрид натрия (55%-й в масле) (5,14 г) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин и добавляли к нему по каплям 4-метоксибензилхлорид (16,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1,5 ч, затем при комнатной температуре в течение 7 ч. К реакционному раствору добавляли водный раствор хлорида аммония и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (23,2 г, кол.).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,56-2,63 (2H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,92 (2H, s), 5,22 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,73-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,8 Гц, 9,1 Гц), 6,88-6,93 (2H, m), 7,09-7,14 (2H, m), 7,27-7, 32 (2H, m).

Эталонный пример 54. 7,8-Дифтор-1-(4-метоксибензил)-5-[(4-метоксибензил)окси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 53.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,57-2,63 (2H, m), 2,79-2,85 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,88 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 6,51 (1H, dd, J=11,7 Гц, 6,1 Гц), 6,75-6,80 (2H, m), 6,88-6,93 (2H, m), 7,09-7,15 (2H, m), 7,27-7,31 (2H, m).

Эталонный пример 55. 7,8-Дифтор-5-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 42.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,61-2,68 (2H, m), 2,78-2,83 (2H, m), 3,75 (3H, s), 5,22 (2H, brs), 5,40-6,20 (1H, широкий сигнал), 6,34-6,42 (1H, m), 6,74-6,80 (2H, m), 7,08-7,14 (2H, m).

Эталонный пример 56. 8-Фтор-5-[(метилсульфанил)метокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере аргона к суспензии 8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (5,0 г) и карбоната калия (5,72 г) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли по каплям хлорметилметилсульфид (3,32 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 36 ч. К реакционному раствору добавляли воду и осадок собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (4,95 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,26 (3H, s), 2,60-2,25 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,7 Гц), 5,15 (2H, s), 6,54 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, dd, J=9,7 Гц, 9,2 Гц), 7,54 (1H, brs).

Эталонный пример 57. 8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-5-[(метилсульфанил)метокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 43.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,22 (3H, s), 2,61-2,67 (2H, m), 2,86-2,92 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,10 (2H, s), 5,22 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,5 Гц), 6,73-6,78 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,10-7,15 (2H, m).

Эталонный пример 58. 5-(Хлорметокси)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 8-фтор-1-(4-метоксибензил)-5-[(метилсульфанил)метокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (5,48 г) в дихлорметане (100 мл) добавляли по каплям сульфурилхлорид (1,22 мл) при ледяном охлаждении и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Растворитель отгоняли с получением указанного в заголовке соединения (5,3 г, кол.).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,60-2,66 (2H, m), 2,84-2,91 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, brs), 5,84 (2H, s), 6,74-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,5 Гц), 6,90 (1H, dd, J=12,4 Гц, 9,2 Гц), 7, 09-7, 14 (2H, m).

Эталонный пример 59. 1-трет-Бутил-4-этил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-1, 4-дикарбоксилат.

В атмосфере аргона к раствору 4-этил-1-трет-бутилпиперидин-1,4-дикарбоновой кислоты (9,75 г) в тетрагидрофуране (90 мл) добавляли по каплям диизопропиламид лития (2М раствор в гептане/тетрагидрофуране/этилбензоле) (19,7 мл) при -70°C, реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч, добавляли по каплям раствор 5-(хлорметокси)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (5,3 г) в тетрагидрофуране (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 7 ч. К реакционному раствору добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония, обеспечивали нагрев реакционной смеси до комнатной температуры и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (6,31 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,46 (9H, s), 1,48-1,58 (2H, m), 2,17-2,24 (2H, m), 2,57-2,63 (2H, m), 2,76-2,83 (2H, m), 2,83-3,15 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,79-4,04 (4H, m), 4,17 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,21 (2H, brs), 6,45 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,77 (2H, m), 6,81 (1H, dd, J=12,8 Гц, 9,1 Гц), 7, 09-7, 14 (2H, m).

Эталонный пример 60. Этил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

К раствору 4-этил-1-трет-бутил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-1,4-дикарбоновой кислоты (6,31 г) в этилацетате (60 мл) добавляли 4н. хлористоводородную кислоту/этилацетат (60 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель отгоняли и к остатку добавляли этилацетат и воду, реакционную смесь подщелачивали с помощью водного раствора гидроксида натрия и затем экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (5,37 г, кол.).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,51-1,59 (2H, m), 1,87 (1H, brs), 2,19-2,27 (2H, m), 2,57-2,63 (2H, m), 2,74-2,84 (4H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,17 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,21 (2H, brs), 6,45 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,78 (2H, m), 6,81 (1H, dd, J=12,8 Гц, 9,1 Гц), 7,09-7,15 (2H, m).

Эталонный пример 61. 8-Хлор-5-[(метилсульфанил)метокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 56.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,26 (3H, s), 2,62 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,01 (2H, t, J=7,7 Гц), 5,17 (2H, s), 6,59 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,19 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,74 (1H, brs).

Эталонный пример 62. 8-Хлор-1-(4-метоксибензил)-5-[(метилсульфанил)метокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 43.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,21 (3H, s), 2,55 (2H, t, J=6,8 Гц), 2,77 (2H, t, J=6,8 Гц), 3,73 (3H, s), 5,12 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,64 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,70-6,73 (2H, m), 7,05-7,08 (2H, m), 7, 16 (1H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 63. 8-Хлор-5-(хлорметокси)-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 58.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,55 (2H, t, J=6,8 Гц), 2,76 (2H, t, J=6,8 Гц), 3,73 (3H, s), 5,37 (2H, s), 5,85 (2H, s), 6,70-6,73 (2H, m), 6,87 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,04-7,07 (2H, m), 7,22 (1H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 64. 4-Этил-1-трет-бутил-4-({[8-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-1,4-дикарбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 59.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,46 (9H, s), 1,52 (2H, br), 2,19-2,22 (2H, m), 2,52 (2H, t, J=6,8 Гц), 2,66-2,69 (2H, m), 3,00 (2H, brs), 3,73 (3H, s), 3,92 (4H, brs), 4,16 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,36 (2H, s), 6,51 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,70-6,73 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 65. Этил-4-({[8-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 60.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,64-1,69 (2H, m), 2,25-2,28 (2H, m), 2,52 (2H, t, J=6,7 Гц), 2,67-2,70 (2H, m), 2,81-2,86 (2H, m), 3,07-3,12 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,93 (2H, s), 4,17 (2H, q, J=7,1 Гц),

5,36 (2H, s), 6,51 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,70-6,73 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=8, 8 Гц).

Эталонный пример 66. Этил-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

Раствор этил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил) пиперидин-4-карбоксилата (5,37 г), 2,3,5-трихлорпиридина (2,50 г) и карбоната калия (2,37 г) в N-метил-2-пирролидоне (50 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 дней. К реакционному раствору добавляли водный раствор хлорида аммония и реакционную смесь перемешивали и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (3,17 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,74-1,83 (2H, m), 2,32-2,39 (2H, m), 2,58-2,64 (2H, m), 2,78-2,84 (2H, m), 3,02-3,10 (2H, m), 3,60-3,68 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,18 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, brs), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,8 Гц, 9,1 Гц), 7,09-7,15 (2H, m), 7,59 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,11 (1H, d, J=2,3 Гц).

Эталонный пример 67. Этил-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 66.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,72-1,80 (2H, m), 2,31-2,37 (2H, m), 2,60 (2H, t, J=7,1 Гц), 2,80 (2H, t, J=7,1 Гц), 3,05-3,12 (2H, m), 3,69-3,77 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,16 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,23 (2H, brs), 6,45 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,78 (2H, m), 6,79 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,08-7,14 (3H, m), 7,92 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 68. Этил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

В атмосфере азота раствор этил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилата (2,69 г), 2-хлор-5-фтор-3-метилпиридина (1 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,105 г), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (0,178 г) и трет-бутоксида натрия (1,10 г) в толуоле (20 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду и реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,36 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,2 Гц), 1,77-1,82 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,34-2,37 (2H, m), 2,60-2,62 (2H, m), 2,81-2,83 (2H, m), 2,93-2,99 (2H, m), 3,19-3,23 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,18 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,11-7,14 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,9 Гц), 7,99 (1H, d, J=3,0 Гц).

Эталонный пример 69. Этил-1-(2,4-дихлорфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 68.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,80-1,85 (2H, m), 2,37-2,39 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,79-2,84 (4H, m), 3,20-3,24 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,18 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 6,94 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,11-7,13 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,5 Гц), 7, 36 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 70. Этил-1-(2,5-дихлорфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

В атмосфере азота раствор этил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг), 1,4-дихлор-2-иодбензола (0,103 мл), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (11,7 мг), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (19,85 мг) и карбоната цезия (415 мг) в толуоле (6 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду и реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,80-1,86 (2H, m), 2,38-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,85 (4H, m), 3,24-3,28 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,19 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,8 Гц, 9,1 Гц), 6,94 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,4 Гц), 6,99 (1H, d, J=2,4 Гц), 7,11-7,13 (2H, m), 7,26-7,27 (1H, m).

Эталонный пример 71. Этил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1, 2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,74-1,80 (2H, m), 2,35-2,38 (2H, m), 2,60-2,62 (2H, m), 2,80-2,82 (2H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 3,48-3,52 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,18 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22

(2H, s), 6,46 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 6,88-6,91 (2H, m), 7,09-7,13 (4H, m).

Эталонный пример 72. Этил-1-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,79-1,85 (2H, m), 2,38-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,78-2,83 (4H, m), 3,23-3,26 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,19 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 6,81-6,85 (2H, m), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,39 (1H, d, J=7,6 Гц).

Эталонный пример 73. Этил-1-(2,5-дихлор-4-фторфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,79-1,85 (2H, m), 2,37-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,77-2,84 (4H, m), 3,17-3,19 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,19 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,75-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,04 (1H, d, J=7,2 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,19 (1H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 74. Этил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1, 2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-(2,4,5-трихлорфенил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,79-1,85 (2H, m), 2,37-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,79-2,83 (4H, m), 3,22-3,25 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,19 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,75-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,8 Гц, 8,9 Гц), 7,07 (1H, s), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,44 (1H, s).

Эталонный пример 75. Этил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-[5-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,24 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,77-1,83 (2H, m), 2,34-2,36 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,85 (4H, m), 3,01-3,03 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,21 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,75-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,0 Гц), 6,87-6,91 (1H, m), 6,99 (1H, dd, J=10,1 Гц, 2,3 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,60 (1H, dd, J=8,7 Гц, 6,4 Гц).

Эталонный пример 76. Этил-1-(2,5-дифторфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,79-1,84 (2H, m), 2,37-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,88 (4H, m), 3,32-3,35 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,19 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,56-6,66 (2H, m), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 6,92-6,97 (1H, m), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 77. Этил-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 68.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,72-1,78 (2H, m), 2,30-2,32 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,80-2,83 (2H, m), 3,13-3,19 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,20 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,75-6,77 (2H, m), 6,80-6,88 (3H, m), 7,12 (2H, d,J=8,6 Гц).

Эталонный пример 78. Этил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1, 2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,73-1,79 (2H, m), 2,30-2,33 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,80-2,83 (2H, m), 3,08-3,20 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,20 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,61 (2H, t, J=8,9 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,8 Гц, 9,1 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 79. Этил-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

В атмосфере азота раствор этил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилата (0,85 г), 1-бром-4-хлор-2,5-дифторбензола (0,616 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (0,033 г), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантена (Xantphos) (0,063 г) и карбоната цезия (1,177 г) в толуоле (12 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (555 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,77-1,83 (2H, m), 2,37-2,39 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,80-2,87 (4H, m), 3,29-3,32 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,19 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H,

dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,70-6,77 (3H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,0 Гц), 7,06 (1H, dd, J=11,6 Гц, 6,8 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 80. Этил-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 79.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,78-1,84 (2H, m), 2,37-2,39 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,80-2,87 (4H, m), 3,27-3,29 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,18 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,75-6,77 (2H, m), 6,80-6,88 (2H, m), 7,02-7,06 (2H, m), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 81. Этил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1, 2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-(2,4,5-трифторфенил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 79.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,78-1,84 (2H, m), 2,37-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,79-2,83 (4H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,19 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,74-6,93 (5H, m), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 82. Этил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1, 2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 79.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,79-1,84 (2H, m), 2,38-2,41 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,83 (2H, m), 2,91-2,97 (2H, m), 3,41-3,43 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,19 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,75-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 6,98 (1H, t, J=8,4 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,25-7,28 (1H, m), 7,31 (1H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 83. Этил-1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 79.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,81-1,87 (2H, m), 2,40-2,42 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,91 (4H, m), 3,33-3,35 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,19 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,07 (1H, t, J=8,4 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,45-7,46 (1H, m), 7,61 (1H, d, J=1,9 Гц).

Эталонный пример 84. Этил-1-(2,4-дифторфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 79.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,79-1,85 (2H, m), 2,37-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,85 (4H, m), 3,22-3,24 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,18 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,75-6,84 (6H, m), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 85.

Этил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-(2-фтор-4-метилфенил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 79.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,79-1,85 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,37-2,39 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,85 (4H, m), 3,26-3,28 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,18 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,75-6,77 (2H, m), 6,80-6,86 (4H, m), 7,12 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 86. Этил-1-[4-хлор-2-(трифторметил)фенил]-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 79.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,75-1,81 (2H, m), 2,33-2,35 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,86 (4H, m), 2,95-2,97 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,20 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,75-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,8 Гц, 9,0 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,26-7,28 (1H, m), 7,46 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц), 7,59 (1H, d, J=2,4 Гц).

Эталонный пример 87. Этил-1-(4-бром-2,5-дифторфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 79.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,77-1,83 (2H, m), 2,36-2,39 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,80-2,87 (4H, m), 3,30-3,33 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,19 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,71 (1H, dd, J=10,2 Гц, 7,5 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,19 (1H, dd, J=11,4 Гц, 6,4 Гц).

Эталонный пример 88. Этил-1-(2',4'-дихлор-2,5-дифторбифенил-4-ил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

В атмосфере азота к раствору этил-1-(4-бром-2,5-дифторфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилата (287 мг), 2,4-дихлорфенилбороновой кислоты (108 мг) и аддукта дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (17,7 мг) в 1,2-диметоксиэтане (4 мл) добавляли 2М водный

раствор карбоната натрия (0,651 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре флегмы в течение 20 ч. Реакционный раствор вливали в воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (213 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,80-1,86 (2H, m), 2,39-2,42 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,81-2,84 (2H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 3,40-3,43 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,20 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,2 Гц), 6,71 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 6,75-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 6,96 (1H, dd, J=12,5 Гц, 6,7 Гц), 7,13 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,23 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,30 (1H, dd, J=8,3 Гц, 2,0 Гц), 7,49 (1H, d, J=2,1 Гц).

Эталонный пример 89. Этил-1-(4'-хлор-2,2',5-трифторбифенил-4-ил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 88.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,80-1,86 (2H, m), 2,39-2,41 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,84 (2H, m), 2,90-2,94 (2H, m), 3,40-3,42 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,20 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,71-6,77 (3H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,03 (1H, dd, J=12,7 Гц, 6,7 Гц), 7,13 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,17-7,21 (2H, m), 7,26-7,31 (1H, m).

Эталонный пример 90. Этил-4-({[8-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-(2,4-дихлорфенил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 79.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,79-1,85 (2H, m), 2,37-2,39 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,69-2,72 (2H, m), 2,79-2,84 (2H, m), 3,21-3,23 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,18 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,37 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=8,9 Гц), 6,71-6,73 (2H, m), 6,95 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,05-7,07 (2H, m), 7,14 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,18 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,4 Гц), 7, 36 (1H, d, J=2,4 Гц).

Эталонный пример 91. Этил-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-({[8-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 79.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,78-1,84 (2H, m), 2,36-2,39 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,69-2,71 (2H, m), 2,82-2,87 (2H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,17 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,37 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,70-6,73 (2H, m), 6,84-6,88 (1H, m),7,02-7,07 (4H, m), 7, 13 (1H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 92. Этил-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-({[8-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 79.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,72-1,79 (2H, m), 2,29-2,32 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,69-2,71 (2H, m), 3,13-3,21 (4H, m), 3,73 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,19 (2H, q, J=7,1 Гц), 5,37 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,70-6,73 (2H, m), 6,84-6,89 (2H, m),7,05-7,08 (2H, m), 7,13 (1H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 93. 1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

К раствору этил-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоксилата (3,17 г) в метаноле/тетрагидрофуране (1:1) (60 мл) добавляли 5н. водный раствор гидроксида натрия (10,3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5,5 ч. Растворитель отгоняли и к остатку добавляли воду и 5н. хлористоводородную кислоту для подкисления реакционного остатка и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (3,15 г, кол.).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,75-1,84 (2H, m), 2,34-2,43 (2H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,79-2,87 (2H, m), 3,09-3,18 (2H, m), 3,61-3,69 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,22 (2H, brs), 6,50 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,70-6,76 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,08-7,14 (2H, m), 7,60 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,11 (1H, d, J=2,3 Гц).

Эталонный пример 94. 1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,71-1,80 (2H, m), 2,33-2,40 (2H, m), 2,60 (2H, t, J=7,0 Гц), 2,81 (2H, t, J=7,0 Гц), 3,13-3,22 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,69-3,78 (2H, m), 3,99 (2H, s), 5,22 (2H, brs), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,70-6,74 (2H, m), 6,81 (1H, dd, J=13,0 Гц, 9,0 Гц), 7,08-7,14 (3H, m), 7,93 (1H, d J=2,5 Гц), 10,77 (1H, brs).

Эталонный пример 95. 4-({[8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,70-2,00 (2H, br), 2,31-2,47 (2H, m), 2,59-2,62 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 3,10-3,47 (4H, br), 3,73 (3H, s), 4,02 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,74-6,76 (2H, m),

6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,31-7,37 (1H, m), 8,01 (1H, s).

Эталонный пример 96. 1-(2,4-Дихлорфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,85 (2H, m), 2,40-2,42 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,82-2,91 (4H, m), 3,22-3,25 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,1 Гц, 2,9 Гц), 6,73 (2H, d, J=8,7 Гц), 6,84 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,1 Гц), 6,95-6,97 (1H, m), 7,11 (2H, d, J=8,4 Гц), 7,17-7,19 (1H, m), 7,35-7,36 (1H, m).

Эталонный пример 97. 1-(2,5-Дихлорфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,86 (2H, m), 2,40-2,43 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,83-2,92 (4H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,1 Гц), 6,74 (2H, d, J=8,6 Гц), 6,84 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,1 Гц), 6,94 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,4 Гц), 7,01 (1H, d, J=2,2 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,27 (1H, d, J=8,4 Гц).

Эталонный пример 98. 4-({[8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1, 2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,70-1,85 (2H, br), 2,39-2,42 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,81-2,84 (2H, m), 2,98-3,09 (2H, br), 3,50-3,53 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,99 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,1 Гц), 6,71-6,74 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,0 Гц), 6,87-6,94 (2H, m), 7,07-7,14 (4H, m).

Эталонный пример 99. 1-(2,4-Дихлор-5-фторфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,86 (2H, m), 2,41-2,43 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,83-2,89 (4H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,75 (2H, m), 6,82-6,86 (2H, m), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,39 (1H, d, J=7,6 Гц).

Эталонный пример 100. 1-(2,5-Дихлор-4-фторфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,85 (2H, m), 2,41-2,44 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,83-2,90 (4H, m), 3,19-3,21 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,1 Гц), 6,72-6,74 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,1 Гц), 7,06 (1H, d, J=7,2 Гц), 7,11 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,20 (1H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 101. 4-({[8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-(2,4,5-трихлорфенил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,84 (2H, m), 2,41-2,44 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,83-2,92 (4H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,02 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,50-6,52 (1H, m), 6,73 (2H, d, J=8,7 Гц), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,09-7,12 (3H, m), 7,44 (1H, s).

Эталонный пример 102. 4-({[8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-[5-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,77-1,82 (2H, m), 2,38-2,41 (2H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,83-2,86 (2H, m), 2,89-2,94 (2H, m), 3,03-3,05 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,02 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,72-6,75 (2H, m), 6,83-6,91 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J=10,1 Гц, 2,3 Гц), 7,11 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,60 (1H, dd, J=8,8 Гц, 6,3 Гц).

Эталонный пример 103. 1-(2,5-Дифторфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,85 (2H, m), 2,40-2,42 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 2,91-2,96 (2H, m), 3,34-3,36 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,00 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц), 6,57-6,62 (1H, m), 6,64-6,70 (1H, m), 6,74 (2H, d, J=8,5 Гц), 6,84 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,1 Гц), 6,92-6,98 (1H, m), 7,11 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 104. 1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74-1,80 (2H, m), 2,33-2,35 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 3,15-3,18 (2H, m), 3,22-3,27 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,00 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,75 (2H, m), 6,81-6,89 (3H, m), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 105. 4-({[8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,75-1,80 (2H, m), 2,33-2,36 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 3,10-3,13 (2H, m), 3,22-3,27 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,62 (2H, t, J=8,9 Гц), 6,72-6,75 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 106. 1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,77-1,83 (2H, m), 2,40-2,43 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 3,31-3,34 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,99 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,71-6,77 (3H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,07 (1H, dd, J=11,6 Гц, 6,9 Гц), 7,11 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 107. 1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,78-1,84 (2H, m), 2,40-2,43 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 2,90-2,94 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,00 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,71-6,73 (2H, m), 6,82-6,89 (2H, m), 7,02-7,06 (2H, m), 7,11 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 108. 4-({[8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-(2,4,5-трифторфенил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,99 (2H, br), 2,43-2,46 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,82-2,84 (2H, m), 2,96-3,12 (2H, br), 3,31-3,34 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,1 Гц), 6,72-6,73 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,1 Гц), 6,92-7,08 (2H, m), 7,11 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 109. 4-({[8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,72-1,78 (2H, m), 2,19-2,21 (2H, m), 2,57-2,60 (2H, m), 2,79-2,82 (2H, m), 2,92-2,96 (2H, m), 3,38-3,41 (2H, m), 3,68 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,09 (2H, s), 6,73 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,4 Гц), 6,79-6,82 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J=13,1 Гц, 9,1 Гц), 7,06 (2H, d, J=8,7 Гц), 7,21 (1H, t, J=8,6 Гц), 7,44-7,46 (1H, m), 7,53 (1H, dd, J=13,2 Гц, 1,8 Гц).

Эталонный пример 110. 1-[2-Хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,89 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,63-2,65 (2H, m), 2,83-2,86 (2H, m), 2,93-3,04 (2H, br), 3,35-3,38 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,75 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,0 Гц), 7,11-7,12 (3H, m), 7,45-7,48 (1H, m), 7,62 (1H, d, J=1,8 Гц).

Эталонный пример 111. 1-(2,4-Дифторфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,40-2,84 (8H, m), 3,48-3,74 (7H, m), 4,08 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,21 Гц), 6,73-6,75 (2H, m), 6,84-6,99 (4H, m), 7,11 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 112. 4-({[8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-(2-фтор-4-метилфенил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74-1,97 (2H, br), 2,29 (3H, s), 2,40-2,44 (2H, m), 2,61-2,65 (2H, m), 2,81-3,05 (4H, m), 3,21-3,39 (2H, br), 3,71 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,72-6,73 (2H, m), 6,82-6,92 (4H, m), 7, 11 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 113. 1-[4-Хлор-2-(трифторметил)фенил]-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74-1,97 (2H, m), 2,37-2,39 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,83-2,86 (2H, m), 2,89-2,99 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,74 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,29 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,47 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,5 Гц), 7,60 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 114. 1-(2',4'-Дихлор-2,5-дифторбифенил-4-ил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,95-2,08 (2H, br), 2,45-2,48 (2H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,83-2,86 (2H, m), 3,10-3,24 (2H, br), 3,48-3,50 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,0 Гц), 6,73-6,74 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,5 Гц, 9,1 Гц), 6,99-7,08 (2H, m), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,23 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,31 (1H, dd, J=8,3 Гц, 2,1 Гц), 7,50 (1H, d, J=2,1 Гц).

Эталонный пример 115. 1-(4'-Хлор-2,2',5-трифторбифенил-4-ил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,88 (2H, m), 2,42-2,45 (2H, m), 2,63-2,65 (2H, m), 2,83-2,86 (2H, m), 2,99-3,04 (2H, m), 3,42-3,45 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,80 (3H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,04 (1H, dd, J=12,7 Гц, 6,7 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,17-7,21 (2H, m), 7,26-7,32 (1H, m).

Эталонный пример 116. 4-({[8-Хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-(2,4-дихлорфенил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,85 (2H, m), 2,41-2,43 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,70-2,73 (2H, m), 2,87-2,91 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,57 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,67-6,68 (2H m), 6,96 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,04-7,06 (2H, m), 7,15 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,18 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,4 Гц), 7,36 (1H, d, J=2,4 Гц).

Эталонный пример 117. 1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-({[8-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,78-1,84 (2H, m), 2,39-2,42 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,70-2,72 (2H, m), 2,89-2,94 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,67-6,69 (2H m), 6,86-6,89 (1H, m), 7,02-7,06 (4H, m), 7,15 (1H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 118. 1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-({[8-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,75-1,82 (2H, m), 2,32-2,35 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,70-2,72 (2H, m), 3,14-3,28 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=8,9 Гц), 6,70 (2H, d, J=8,6 Гц), 6,84-6,90 (2H, m), 7,06 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,14 (1H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 119. 1-(5-Фтор-3-метилпиридин-2-ил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоновая кислота.

Раствор 4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (1,33 г) и анизола (0,527 мл) в трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при 65°C в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,70-1,75 (2H, m), 2,18-2,21 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,89 (4H, m), 3,17-3,20 (2H, m), 4,03 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,00-7,03 (1H, m), 7,05-7,52 (1H, m), 8,06-8,07 (1H, m), 10,03 (1H, s), 12,28-13,00 (1H, br).

Эталонный пример 120. 1-(2,4-Дихлорфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 119.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,73-1,78 (2H, m), 2,20-2,23 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,78-2,83 (4H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 4,05 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,00-7,04 (1H, m), 7,17 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,34 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,5 Гц), 7,53 (1H, d, J=2,5 Гц), 10,02 (1H, s), 12,59-12,79 (1H, br).

Эталонный пример 121. 1-(2,5-Дихлорфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 119.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,74-1,79 (2H, m), 2,19-2,22 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,86 (4H, m), 3,18-3,21 (2H, m), 4,07 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,00-7,04 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,4 Гц), 7,17 (1H, d J=2,4 Гц), 7,43 (1H, d, J=8,5 Гц), 10,03 (1H, s), 12,54-12,81 (1H, br).

Эталонный пример 122. 4-{[(8-Фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 119.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,34-2,41 (2H, m), 2,51-2,58 (4H, m), 2,89-2,91 (2H, m), 3,46-3,51 (2H, m), 3,72-3,75 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 6,90-6,96 (1H, m), 7,34-7,35 (2H, m), 7,57-7,59 (2H, m), 8,57-8,63 (1H, br).

Эталонный пример 123. 1-(2,4-Дихлор-5-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 119.

^{1}H ЯМР (^{1}DMSO-d_6) δ ppm: 1,73-1,78 (2H, m), 2,20-2,22 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,85 (4H, m), 3,19-3,23 (2H, m), 4,05 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,00-7,04 (1H, m), 7,24 (1H, d, J=11,2 Гц), 7,71 (1H, d, J=7,8 Гц), 10,03 (1H, s), 12,60-12,81 (1H, br).

Эталонный пример 124. 4-{[(8-Фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-1-[5-фтор-

2-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 119.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,72-1,77 (2H, m), 2,15-2,18 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,84 (4H, m), 2,98-3,01 (2H, m), 4,09 (2H, s), 6,64 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,03 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,12-7,16 (1H, m), 7,38-7,41 (1H, m), 7,73 (1H, dd, J=8,7 Гц, 6,4 Гц), 10,03 (1H, s), 12,58-12,73 (1H, br).

Эталонный пример 125. 1-(2,5-Дифторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 119.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,72-1,77 (2H, m), 2,18-2,20 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,87 (4H, m), 3,27-3,29 (2H, m), 4,04 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 6,71-6,76 (1H, m), 6,86-6,90 (1H, m), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,12-7,17 (1H, m), 10,03 (1H, s), 12,71 (1H, brs).

Эталонный пример 126. 4-{[(8-Фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-1-(2,4,5-трихлорфенил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 119.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,73-1,79 (2H, m), 2,18-2,22 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,87 (4H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 4,06 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,7 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,37 (1H, s), 7,76 (1H, s), 10,03 (1H, s), 12,70 (1H, brs).

Эталонный пример 127. 1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 119.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,65-1,71 (2H, m), 2,14-2,17 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,79-2,82 (2H, m), 3,11-3,12 (4H, m), 4,02 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,25-7,31 (2H, m), 10,03 (1H, s), 12,70 (1H, brs).

Эталонный пример 128. 4-{[(8-Фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 119.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,65-1,71 (2H, m), 2,14-2,17 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,79-2,82 (2H, m), 3,04-3,12 (4H, m), 4,02 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,00-7,03 (1H, m), 7,13 (2H, t, J=9,3 Гц), 10,03 (1H, s), 12,68 (1H, brs).

Эталонный пример 129. 1-(2,5-Дихлор-4-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 119.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,73-1,78 (2H, m), 2,19-2,21 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,79-2,83 (4H, m), 3,11-3,14 (2H, m), 4,06 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,35 (1H, d, J=7,4 Гц), 7,66 (1H, d, J=9,1 Гц), 10,04 (1H, s), 12,69 (1H, brs).

Эталонный пример 130. 1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 119.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,71-1,77 (2H, m), 2,17-2,20 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,88 (4H, m), 3,27-3,30 (2H, m), 4,03 (2H, s), 6,57-6,64 (1H, m), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,12 (1H, dd, J=11,3 Гц, 7,9 Гц), 7,50 (1H, dd, J=12,0 Гц, 7,1 Гц), 10,04 (1H, s), 12,72 (1H, brs).

Эталонный пример 131. 1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 119.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,72-1,77 (2H, m), 2,18-2,21 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,84 (4H, m), 3,22-3,24 (2H, m), 4,03 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,00-7,03 (1H, m), 7,07 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,16 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,0 Гц), 7,32 (1H, dd, J=12,4 Гц, 2,4 Гц), 10,03 (1H, s), 12,70 (1H, brs).

Эталонный пример 133. 1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 119.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,75 (2H, m), 2,12-1,19 (2H, m), 2,42 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,78 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02-3,10 (2H, m), 3,62-3,69 (2H, m), 4,02 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,99 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,75-7,81 (1H, m), 8,09 (1H, d, J=2,5 Гц), 10,03 (1H, s), 12,72 (1H, brs).

Эталонный пример 134. 5-{[1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К суспензии 1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоновой кислоты (1,46 г) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли триэтиламин (0,456 мл) и дифенилфосфорилазид (0,705 мл) и реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 2 ч. Растворитель отгоняли и к остатку добавляли воду и нерастворимые материалы отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (1,41 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-2,02 (4H, m), 2,62-2,69 (2H, m), 3,06 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,17-3,26 (2H, m),

3,71-3,78 (2H, m), 3,95 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,54 (1H, brs), 7,62 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,14 (1H, d, J=2,3 Гц).

Эталонный пример 135. 5-{[1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,92 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,04 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,20-3,28 (2H, m), 3,82-3,88 (2H, m), 3,93 (2H, s), 6,42 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,91 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,11-7,17 (1H, m), 7,49 (1H, brs), 7,95 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 136. 8-Фтор-5-{[1-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,98 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,65-2,68 (2H, m), 3,05-3,08 (2H, m), 3,15-3,20 (2H, m), 3,25-3,28 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,20 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,7 Гц), 7,51 (1H, brs), 8,02 (1H, d, J=2,9 Гц).

Эталонный пример 137. 5-{[1-(2,4-Дихлорфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,93-2,00 (4H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 2,99-3,08 (4H, m), 3,26-3,28 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,03 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,22 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц), 7,38 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,53 (1H, brs).

Эталонный пример 138. 5-{[1-(2,5-Дихлорфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-2,00 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 3,00-3,08 (4H, m), 3,31-3,33 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,08 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,17-7,22 (1H, m), 7,28-7,30 (1H, m), 7,69 (1H, brs).

Эталонный пример 139. 8-Фтор-5-({4-изоцианато-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,98-2,08 (4H, m), 2,61-2,66 (2H, m), 2,94-2,98 (2H, m), 3,02-3,06 (2H, m), 3,54-3,57 (2H, m), 3,94 (2H, s), 6,41-6,44 (1H, m), 6,86-7,46 (5H, m), 7,56 (1H, brs).

Эталонный пример 140. 5-{[1-(2,4-Дихлор-5-фторфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-2,01 (4H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,97-3,02 (2H, m), 3,04-3,07 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,89-6,96 (2H, m), 7,41 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,56 (1H, brs).

Эталонный пример 141. 8-Фтор-5-({1-[5-фтор-2-(трифторметил)фенил]-4-изоцианатопиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-1,95 (4H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 3,05-3,08 (6H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,92-6,96 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J=9,9 Гц, 2,3 Гц), 7,51 (1H, brs), 7,63 (1H, dd, J=8,8 Гц, 6,1 Гц).

Эталонный пример 142. трет-Бутил-(4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-1-[5-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ил)карбамат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134. Вместо 1,4-диоксана в качестве растворителя применяли трет-бутанол.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42 (9H, s), 1,92-1,98 (2H, m), 2,22-2,24 (2H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,93-3,06 (6H, m), 4,13 (2H, s), 4,46 (1H, brs), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,89-6,93 (2H, m), 7,06 (1H, dd, J=10,1 Гц, 2,4 Гц), 7,54-7,63 (2H, m).

Эталонный пример 143. 5-{[1-(2,5-Дифторфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-2,00 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 3,02-3,07 (4H, m), 3,38-3,41 (2H, m), 3,95 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,61-6,65 (1H, m), 6,69-6,73 (1H, m), 6,92-7,00 (2H, m), 7,50 (1H, brs).

Эталонный пример 144. 8-Фтор-5-{[4-изоцианато-1-(2,4,5-трихлорфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-2,01 (4H, m), 2,63-2,68 (2H, m), 2,97-3,07 (4H, m), 3,28-3,30 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,16 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,50 (1H, brs).

Эталонный пример 145. 5-{[1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,93 (4H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 3,04-3,07 (2H, m), 3,13-3,15 (2H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 3,93 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,88-6,94 (2H, m), 7,39 (1H, t, J=7,9 Гц), 7,54 (1H, brs).

Эталонный пример 146. 8-Фтор-5-{[4-изоцианато-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,94 (4H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 3,00-3,09 (4H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 3,93 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,63-6,66 (2H, m), 6,93 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,52 (1H, brs).

Эталонный пример 147. 5-{[1-(2,5-Дихлор-4-фторфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-2,00 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,98-3,03 (2H, m), 3,05-3,08 (2H, m), 3,22-3,24 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,13 (1H, d, J=7,2 Гц), 7,22 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,53 (1H, brs).

Эталонный пример 148. 5-{[1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90-2,00 (4H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 3,02-3,07 (4H, m), 3,35-3,37 (2H, m), 3,95 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,79 (1H, dd, J=10,5 Гц, 7,6 Гц), 6,94 (1H, d, J=9,4 Гц), 7,09 (1H, dd, J=11,5 Гц, 6,9 Гц), 7,58 (1H, brs).

Эталонный пример 149. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-2,00 (4H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 3,02-3,07 (4H, m), 3,32-3,34 (2H, m), 3,94 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,92-6,95 (2H, m), 7,05-7,08 (2H, m), 7,57 (1H, brs).

Эталонный пример 150. 8-Фтор-5-{[4-изоцианато-1-(2,4,5-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89-1,98 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,91-2,94 (2H, m), 2,98-3,03 (2H, m), 3,27-3,29 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,76-6,78 (2H, m), 6,81-6,87 (2H, m), 6,90-6,95 (1H, m), 7, 13 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 151. 8-Фтор-5-({1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-изоцианатопиперидин-4-ил}метокси)-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90-1,99 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,91-2,94 (2H, m), 3,09-3,14 (2H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,76-6,78 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,0 Гц), 7,04 (1H, t, J=8,5 Гц), 7,13 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,27-7,30 (1H, m), 7, 35 (1H, d, J=8,7 Гц).

Эталонный пример 152. 5-({1-[2-Хлор-4-(трифторметил)фенил]-4-изоцианатопиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-2,01 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 3,05-3,10 (2H, m), 3,37-3,40 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,92 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,76-6,78 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,0 Гц), 7,13-7,16 (3H, m), 7,48-7,51 (1H, m), 7,63 (1H, d, J=1,8 Гц).

Эталонный пример 153. 5-{[1-(2,4-Дифторфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90-1,95 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,92-2,94 (2H, m), 2,99-3,05 (2H, m), 3,26-3,28 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,2 Гц), 6,75-6,78 (2H, m), 6,80-6,87 (3H, m), 6,96-7,00 (1H, m), 7, 13 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 154. 8-Фтор-5-{[1-(2-фтор-4-метилфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,93-1,96 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 2,98-3,04 (2H, m), 3,30-3,32 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,89 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,3 Гц), 6,75-6,78 (2H, m), 6,82-6,93 (4H, m), 7,13 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 155. 5-({1-[4-Хлор-2-(трифторметил)фенил]-4-изоцианатопиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,94 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,91-2,97 (4H, m), 3,04-3,09 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,75-6,78 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,13 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,38 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,51 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,61 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 156. 5-{[1-(2',4'-Дихлор-2,5-дифторбифенил-4-ил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-2,00 (4H, m), 2,66-2,69 (2H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 3,08-3,13 (2H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,91 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,76-6,79 (3H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 6,98 (1H, dd, J=12,4 Гц, 6,8 Гц), 7,14 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,24 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,31 (1H, dd, J=8,3 Гц, 2,2 Гц), 7,50 (1H, d, J=2,1 Гц).

Эталонный пример 157. 5-{[1-(4'-Хлор-2,2',5-трифторбифенил-4-ил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-2,00 (4H, m), 2,66-2,68 (2H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 3,07-3,12 (2H, m), 3,45-3,47 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,91 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,2 Гц), 6,76-6,87 (4H, m), 7,03-7,07 (1H, m), 7,14 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,18-7,22 (2H, m), 7,28-7,32 (1H, m).

Эталонный пример 158. 8-Хлор-5-{[1-(2,4-дихлорфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-1,96 (4H, m), 2,57-2,59 (2H, m), 2,81-2,83 (2H, m), 2,97-3,02 (2H, m), 3,24-3,27 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,93 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=8,9 Гц), 6,73 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,03 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,08 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,16 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,22 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц), 7,38 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 159. 8-Хлор-5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90-1,97 (4H, m), 2,57-2,59 (2H, m), 2,80-2,83 (2H, m), 3,00-3,05 (2H, m), 3,31-3,34 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,92 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,72-6,74 (2H, m), 6,91-6,95 (1H, m), 7,05-7,08 (4H, m), 7,16 (1H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 160. 8-Хлор-5-{[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83-1,91 (4H, m), 2,56-2,59 (2H, m), 2,80-2,83 (2H, m), 3,12-3,14 (2H, m), 3,39-3,44 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,91 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,71-6,75 (2H, m), 6,86-6,92 (2H, m), 7,06-7,09 (2H, m), 7,15 (1H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 161. 5-{[4-амино-1-(2,4,5-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К 8-фтор-5-{[4-изоцианато-1-(2,4,5-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-ону (364 мг) добавляли уксусную кислоту (4 мл) и 2н. хлористоводородную кислоту (3,2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли водный раствор гидроксида натрия для подщелачивания реакционного остатка и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом магния. Отгоняли растворитель и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (основный силикагель; дихлорметан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (305 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,65-1,68 (2H, m), 1,90-1,95 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,88-2,91 (2H, m), 3,06-3,16 (4H, m), 3,71 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,75-6,78 (2H, m), 6,80-6,94 (3H, m), 7,13 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 162. 5-({4-Амино-1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 161.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,68-1,71 (2H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,65-2,67 (2H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 3,14-3,18 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,73-3,75 (5H, m), 5,24 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,75-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, 12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,13-7,15 (3H, m), 7,45-7,48 (1H, m), 7,61 (1H, d, J=1,8 Гц).

Эталонный пример 163. 5-({4-амино-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 161.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,69 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,88-2,91 (2H, m), 3,19-3,24 (2H, m), 3,30-3,33 (2H, m), 3,72 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,75-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, 12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,03 (1H, t, 8,5 Гц), 7,14 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,25-7,28 (1H,

m), 7,32 (1H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 164. 5-{[4-амино-1-(2,4-дифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 161.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66-1,69 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,88-2,91 (2H, m), 3,06-3,15 (4H, m), 3,72 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,75-6,86 (5H, m), 6,94-6,99 (1H, m), 7,13 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 165. 5-{[4-Амино-1-(2-фтор-4-метилфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 161.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,70 (2H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,64-2,67 (2H, m), 2,88-2,91 (2H, m), 3,05-3,19 (4H, m), 3,73 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,75-6,77 (2H, m), 6,81-6,92 (4H, m), 7,13 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 166. 5-({4-Амино-1-[4-хлор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 161.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,64 (2H, m), 1,88-1,93 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,86-2,91 (4H, m), 3,07-3,11 (2H, m), 3,73 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,75-6,77 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,2 Гц), 7,13 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,36 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,47-7,49 (1H, m), 7, 60 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 167. 5-{[4-Амино-1-(2',4'-дихлор-2,5-дифторбифенил-4-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 161.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,70 (2H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 3,17-3,22 (2H, m), 3,30-3,33 (2H, m), 3,73 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,78 (3H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,0 Гц), 6,96 (1H, dd, J=12,5 Гц, 6,8 Гц), 7,14 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,24 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,30 (1H, dd, J=8,3 Гц, 2,1 Гц), 7,50 (1H, d, J=2,1 Гц).

Эталонный пример 168. 5-{[4-Амино-1-(4'-хлор-2,2',5-трифторбифенил-4-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 161.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,70 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,89-2,91 (2H, m), 3,17-3,22 (2H, m), 3,30-3,32 (2H, m), 3,72 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,76-6,86 (4H, m), 7,04 (1H, dd, J=12,5 Гц, 6,9 Гц), 7,14 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,18-7,22 (2H, m), 7,29-7,32 (1H, m).

Эталонный пример 169. 5-{[4-Амино-1-(2,4-дихлорфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 161.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66-1,69 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,56-2,58 (2H, m), 2,77-2,79 (2H, m), 3,06-3,14 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,76 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,58 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,71-6,73 (2H, m), 7,01 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,08 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,15 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,19 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,4 Гц), 7,37 (1H, d, J=2,4 Гц).

Эталонный пример 170. 5-{[4-Амино-1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 161.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,65-1,68 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,55-2,58 (2H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 3,08-3,13 (2H, m), 3,16-3,20 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,74 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,58 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,71-6,74 (2H, m), 6,90-6,94 (1H, m), 7,03-7,09 (4H, m), 7,15 (1H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 171. 5-{[4-Амино-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 161.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,63 (2H, m), 1,84-1,90 (2H, m), 2,55-2,58 (2H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 3,06-3,09 (2H, m), 3,36-3,41 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,75 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,58 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,72-6,74 (2H, m), 6,85-6,90 (2H, m), 7,08 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,15 (1H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 172. 1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42-1,47 (11H, m), 2,11-2,13 (2H, m), 2,53-2,56 (2H, m), 2,76-2,78 (2H, m), 3,02 (2H, brs), 3,69 (3H, s), 3,84 (4H, brs), 5,17 (2H, s), 6,41 (1H, dd, J=9,2 Гц, 2,7 Гц), 6,70-6,77 (3H, m), 7,07 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 173. трет-Бутил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-изоцианатопиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,57-1,64 (2H, m), 1,81-1,83 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,89-2,91 (2H, m), 2,99-3,14 (2H, br), 3,74 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,95-4,19 (2H, br), 5,23 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,75-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,1 Гц), 7,13 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 174. 5-[(4-Аминопиперидин-4-ил)метокси]-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Смесь трет-бутил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-изоцианатопиперидин-1-карбоксилата (1,18 г), уксусной кислоты (10 мл) и 2н. хлористоводородной кислоты (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали, к остатку добавляли воду и реакционную смесь подщелачивали с помощью водного раствора гидроксида натрия и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (основный силикагель; дихлорметан/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (683 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,50-1,53 (2H, m), 1,69-1,77 (2H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,87-2,92 (4H, m), 2,98-3,03 (2H, br), 3,67 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,8 Гц, 9,1 Гц), 7,13 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 175. 5-{[4-амино-1-(2-хлор-4-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 79.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,69 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 3,02-3,10 (4H, m), 3,74-3,74 (5H, m), 5,24 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,3 Гц), 6,75-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,1 Гц), 6,92-6,96 (1H, m), 7,04-7,07 (1H, m), 7,12-7,14 (3H, m).

Эталонный пример 176. Этил-1-(2,4-дихлорфенил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 79.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,28 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,91-2,07 (4H, m), 2,04-2,46 (1H, m), 2,66-2,71 (2H, m), 3,30-3,33 (2H, m), 4,17 (2H, q, J=7,1 Гц), 6,94 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,17 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,5 Гц), 7,36 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 177. Этил-1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 79.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,28 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,89-2,05 (4H, m), 2,39-2,45 (1H, m), 2,69-2,75 (2H, m), 3,36-3,39 (2H, m), 4,16 (2H, q, J=7,1 Гц), 6,84-6,88 (1H, m), 7,01-7,05 (2H, m).

Эталонный пример 178. 8-Фтор-2-метокси-5-[(метилсульфанил)метокси]хинолин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 56.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,29 (3H, s), 4,11 (3H, s), 5,29 (2H, s), 6,71 (1H, dd, J=8,6 Гц, 3,4 Гц), 6,94 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,23-7,27 (1H, m), 8,39 (1H, dd, J=9,1 Гц, 1,7 Гц).

Эталонный пример 179. 8-Хлор-2-метокси-5-[(метилсульфанил)метокси]хинолин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 56.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,29 (3H, s), 4,14 (3H, s), 5,30 (2H, s), 6,74 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,93 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,64 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,41 (1H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 180. Этил-1-(2,4-дихлорфенил)-4-{[(8-фтор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 59.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,89-1,94 (2H, m), 2,48-2,50 (2H, m), 2,84-2,89 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 4,10 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,21 (2H, q, J=7,1 Гц), 6,58 (1H, dd, J=8,6 Гц, 3,3 Гц), 6,92 (1H, d, J=9,1 Гц), 6,97 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,18-7,24 (2H, m), 7,37 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,32 (1H, d, J=9,1 Гц).

Эталонный пример 181. Этил-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 59.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,87-1,93 (2H, m), 2,47-2,50 (2H, m), 2,87-2,93 (2H, m), 3,30-3,34 (2H, m), 4,10 (3H, s), 4,14 (2H, s), 4,21 (2H, q, J=7,1 Гц), 6,58 (1H, dd, J=8,6 Гц, 3,3 Гц), 6,87-6,93 (2H, m), 7,03-7,07 (2H, m), 7,22 (1H, dd, J=10,6 Гц, 8,6 Гц), 8,32 (1H, dd, J=9,0 Гц, 1,6 Гц).

Эталонный пример 182. Этил-4-{[(8-хлор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}-1-(2,4-дихлорфенил)пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 79.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,89-1,94 (2H, m), 2,48-2,50 (2H, m), 2,84-2,89 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 4,13 (3H, s), 4,17 (2H, s), 4,21 (2H, q, J=7,1 Гц), 6,64 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,92 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,97 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,19 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,5 Гц), 7,37 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,61 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,34 (1H, d, J=9,1 Гц).

Эталонный пример 183. Этил-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-хлор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 79.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,87-1,93 (2H, m), 2,47-2,50 (2H, m), 2,88-2,93 (2H, m), 3,30-3,34 (2H, m), 4,13 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,21 (2H, q, J=7,1 Гц), 6,63 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,87-6,93 (2H, m), 7,03-7,07 (2H, m), 7,61 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,34 (1H, d, J=9,1 Гц).

Эталонный пример 184. 1-(2,4-Дихлорфенил)-4-{[(8-фтор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,80-1,86 (2H, m), 2,29-2,32 (2H, m), 2,88-2,86 (2H, m), 3,19-3,21 (2H, m), 4,00 (3H, s), 4,25 (2H, s), 6,90 (1H, dd, J=8,7 Гц, 3,3 Гц), 7,11 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,19 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,35 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,5 Гц), 7,44 (1H, dd, J=10,9 Гц, 8,7 Гц), 7,54 (1H, d, J=2,5 Гц), 8,31 (1H, dd, J=9,1 Гц, 1,5 Гц), 12,77 (1H, brs).

Эталонный пример 185. 1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89-1,95 (2H, m), 2,47-2,50 (2H, m), 2,90-2,94 (2H, m), 3,31-3,33 (2H, m), 4,09 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,55 (1H, dd, J=8,6 Гц, 3,2 Гц), 6,78 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,84-6,87 (1H, m), 7,03-7,06 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J=10,5 Гц, 8,7 Гц), 8,22 (1H, d, J=9,1 Гц).

Эталонный пример 186. 4-{[(8-Хлор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}-1-(2,4-дихлорфенил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,81-1,86 (2H, m), 2,29-2,32 (2H, m), 2,82-2,86 (2H, m), 3,19-3,21 (2H, m), 4,04 (3H, s), 4,28 (2H, s), 6,98 (1H, dd, J=8,6 Гц), 7,12 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,19 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,35 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,5 Гц), 7,54 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,76 (1H, d, J=8,5 Гц), 8,34 (1H, d, J=9,0 Гц), 12,79 (1H, brs).

Эталонный пример 187. 1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-хлор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 93.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,80-1,85 (2H, m), 2,28-2,30 (2H, m), 2,84-2,88 (2H, m), 3,26-3,30 (2H, m), 4,04 (3H, s), 4,25 (2H, s), 6,97 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,07-7,18 (3H, m), 7,33 (1H, dd, J=12,4 Гц, 2,4 Гц), 7,76 (1H, d, J=8,5 Гц), 8,34 (1H, d, J=9,0 Гц), 12,80 (1H, brs).

Эталонный пример 188. 5-{[1-(2,4-Дихлорфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-2-метоксихинолин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,03-2,08 (4H, m), 3,03-3,08 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 4,10 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,62 (1H, dd, J=8,6 Гц, 3,3 Гц), 6,97 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,05 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,22-7,24 (2H, m), 7,39 (1H, d, J=2,5 Гц), 8,42 (1H, dd, J=9,1 Гц, 1,5 Гц).

Эталонный пример 189. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-2-метоксихинолин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,99-2,07 (4H, m), 3,06-3,11 (2H, m), 3,35-3,38 (2H, m), 4,09 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,61 (1H, dd, J=8,6 Гц, 3,3 Гц), 6,94-6,98 (2H, m), 7,06-7,09 (2H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 8,41 (1H, dd, J=9,1 Гц, 1,6 Гц).

Эталонный пример 190.

8-Хлор-5-{[1-(2,4-дихлорфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-2-метоксихинолин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,00-2,08 (4H, m), 3,03-3,08 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 4,12 (2H, s), 4,15 (3H, s), 6,67 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,97 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,05 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,23 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц), 7,39 (1H, d, J=2,4 Гц), 7,64 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,44 (1H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 191. 8-Хлор-5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-2-метоксихинолин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 134.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,99-2,07 (4H, m), 3,06-3,11 (2H, m), 3,35-3,38 (2H, m), 4,10 (2H, s), 4,15 (3H, s), 6,67 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,94-6,98 (2H, m), 7,06-7,09 (2H, m), 7,64 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,44 (1H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 192. 4-{[(8-Хлор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}-1-(2,4-дихлорфенил)пиперидин-4-амин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 161.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (2H, brs), 1,76-1,78 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 3,10-3,18 (4H, m), 3,94 (2H, s), 4,15 (3H, s), 6,69 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,94 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,04 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,20 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц), 7,38 (1H, d, J=2,4 Гц), 7,63 (1H, d, J=8,6 Гц), 8,42 (1H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 193. 1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-хлор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-амин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 161.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (2H, brs), 1,75-1,77 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 3,92 (2H, s), 4,15 (3H, s), 6,68 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,93-6,96 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,63 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,41 (1H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 194. 1-(2,4-Дихлорфенил)-4-{[(8-фтор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-амин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 161.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42 (2H, brs), 1,75-1,78 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 3,09-3,18 (4H, m), 3,93 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,63 (1H, dd, J=8,6 Гц, 3,3 Гц), 6,94 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,03 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,19-7,26 (2H, m), 7,38 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,40 (1H, dd, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 195. 1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-амин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 161.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (2H, brs), 1,75-1,77 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 3,91 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,62 (1H, dd, J=8,6 Гц, 3,4 Гц), 6,93-6,96 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,23 (1H, dd, J=10,6 Гц, 8,6 Гц), 8,39 (1H, dd, J=9,1 Гц, 1,5 Гц).

Эталонный пример 196. 8-(2,5-Дихлор-4-фторфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

В пробирку для осуществления реакции под действием микроволнового излучения добавляли 1-бром-2,5-дихлор-4-фторбензол (1,00 г), трет-бутоксид натрия (0,473 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,038 г), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (0,077 г), 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан (0,590 мл) и толуол (3 мл). Пробирку запечатывали и затем подвергали воздействию микроволнового излучения при 130°C в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (845 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,05 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,00 (4H, s), 7,07 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,19 (1H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 197. 8-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 196.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,14 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,00 (4H, s), 6,88 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,01-7,05 (2H, m).

Эталонный пример 198. 8-(2,4-Дихлор-5-фторфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 196.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,09 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,00 (4H, s), 6,84 (1H, d, J=10,5 Гц), 7,38 (1H, d, J=8,0 Гц).

Эталонный пример 199. 8-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 196.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,23 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,99 (4H, s), 6,83-6,89 (2H, m).

Эталонный пример 200. 8-(2-Хлор-6-фторфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 196.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,24 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,01 (4H, s), 6,91-6,95 (2H, m), 7,13-7,16 (1H, m).

Эталонный пример 201. 8-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 196.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,15 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,00 (4H, s), 6,73 (1H, dd, J=10,5 Гц, 7,5 Гц), 7,06 (1H, dd, J=11,5 Гц, 7,0 Гц).

Эталонный пример 202. 8-(2-Хлор-5-нитрофенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

В атмосфере азота к смеси 3-бром-4-хлорнитробензола (3,05 г), трет-бутоксида натрия (1,49 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0,118 г), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (0,241 г) и 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (1,86 мл) добавляли толуол (24 мл) и реакционную смесь перемешивали при 90-110°C в течение 18 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (346 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,93 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,20 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,02 (4H, s), 7,50 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,82 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,91 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 203. 8-(2,4-Дихлор-6-метилфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 196.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,78-1,86 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,93-2,97 (2H, m), 3,41-3,46 (2H, m), 3,99-4,02 (4H, m), 7,05 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,16 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 204. 8-[2-Хлор-5-(трифторметокси)фенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 196.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,13 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,01 (4H, s), 6,82 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц), 6,89 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,35 (1H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 205. 8-(4-Хлор-3-метилфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

В атмосфере азота к смеси 5-бром-2-хлортолуола (2,19 мл), трет-бутоксида натрия (1,85 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0,147 г), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (0,300 г) и 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (2,31 мл) добавляли толуол (24 мл) и реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 3 ч. После обеспечения охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры к реакционному раствору добавляли воду и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (4,28 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83 (4H, t, J=5,5 Гц), 2,32 (3H, s), 3,28 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,99 (4H, s), 6,70 (1H, dd, J=8,5 Гц, 3,0 Гц), 6,80 (1H, d, J=3,0 Гц), 7,17 (1H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 206. Этил-2-хлор-5-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дек-8-ил)бензоат.

В атмосфере азота к смеси этил-5-бром-2-хлорбензоата (2,12 мл), карбоната цезия (12,2 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0,114 г), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (0,233 г) и 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (1,79 мл) добавляли толуол (24 мл) и реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 5 ч. К реакционному раствору добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (852 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,83 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,33 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,99 (4H, s), 4,39 (2H, q, J=7,5 Гц), 6,95 (1H, dd, J=8,5 Гц, 3,5 Гц), 7,27 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,32 (1H, d, J=3,5 Гц).

Эталонный пример 207. 8-(4-Этокси-2-фторфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

В колбу в форме баклажана добавляли 1-бром-4-этокси-2-фторбензол (758 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (31,7 мг), 2',4',6'-триизопропил-2-(дициклогексилфосфино)-1,1'-бифенил (X-PHOS) (39,6 мг), трет-бутоксид натрия (499 мг) и 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан (0,50 мл), колбу продували азотом и затем в нее добавляли толуол (3,8 мл), смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (310 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,89 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,08 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,97 (2H, q, J=7,5 Гц), 4,00 (4H, s), 6,59 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,63 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 208. 8-[2-Хлор-4-(пропан-2-ил)фенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

К раствору 8-[4-(пропан-2-ил)фенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (803 мг) в N,N-диметилформамиде (6,5 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (451 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (726 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (6H, d, J=7,0 Гц), 1,90 (4H, t, J=5,5 Гц), 2,83 (1H, sep, J=7,0 Гц), 3,09 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,00 (4H, s), 6,99 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,05 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц), 7,22 (1H, d, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 209. 8-(2-Фтор-4-пропоксифенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 207.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,02 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,74-1,81 (2H, m), 1,89 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,08 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,85 (2H, t, J=6,5 Гц), 3,99 (4H, s), 6,59 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц), 6,64 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 210. 8-(2-Хлор-4-этилфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 208.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,90 (4H, t, J=5,5 Гц), 2,57 (2H, q, J=7,5 Гц), 3,09 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,00 (4H, s), 6,98 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,03 (1H, dd, J=8,0 Гц, 2,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 211. 8-(2-Хлор-4-пропилфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 208.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,92 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,60 (2H, sext, J=7,5 Гц), 1,90 (4H, t, J=5,5 Гц), 2,50 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,00 (4H, s), 6,97 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,00 (1H, dd, J=8,0 Гц, 2,0 Гц), 7,18 (1H, d, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 212. 8-(2,4-Дихлор-6-фторфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 208.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,21 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,00 (4H, s), 6,98 (1H, dd, J=11,0 Гц, 2,0 Гц), 7,18 (1H, dd, J=2,0 Гц, 1,5 Гц).

Эталонный пример 213. 8-(4-Бутокси-2-фторфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 207.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,96 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,43-1,51 (2H, m), 1,71-1,76 (2H, m), 1,89 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,08 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,89 (2H, t, J=6,5 Гц), 4,00 (4H, s), 6,59 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,64 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6, 92 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 214. 8-[2-Фтор-4-(пропан-2-илокси)фенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 207.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,31 (6H, d, J=6,0 Гц), 1,89 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,08 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,99 (4H, s), 4,43 (1H, sep, J=6,0 Гц), 6,58 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,62 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,90 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 215. 8-[2-Хлор-4-(трифторметокси)фенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 208.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,10 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,01 (4H, s), 7,04 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,07-7,09 (1H, m), 7,26 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 216. 8-[2-Фтор-4-(трифторметокси)фенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 207.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,16 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,00 (4H, s), 6,92-6,97 (3H, m).

Эталонный пример 217. 8-(2-Фтор-4-метоксифенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 207.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,08 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,76 (3H, s), 4,00 (4H, s), 6,60 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц, 1,0 Гц), 6,65 (1H, dd, J=13,5 Гц, 2,5 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 218. 8-[2,4-Дихлор-5-(трифторметокси)фенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 208.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,92 (4H, m), 3,09-3,12 (4H, m), 4,01 (4H, s), 6,98 (1H, d, J=1,0 Гц), 7,46 (1H, s).

Эталонный пример 219. 8-[2-Фтор-5-(трифторметокси)фенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,19 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,00 (4H, s), 6,75-6,80 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J=12,0 Гц, 9,0 Гц).

Эталонный пример 220. 8-[4-(Бензилокси)-2-фторфенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,08 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,99 (4H, s), 5,00 (2H, s), 6,60 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц), 6,72 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,31-7,34 (1H, m), 7,37-7,42 (4H, m).

Эталонный пример 221. 8-[2-Фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,08 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,44 (3H, s), 3,71-3,73 (2H, m), 3,99 (4H, s), 4,05-4,07 (2H, m), 6,63 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,68 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,91 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 222. 8-(2-Бром-5-этокси-4-нитрофенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 207.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,49 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,92 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,22 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,02 (4H, s), 4,15 (2H, q, J=7,5 Гц), 6,61 (1H, s), 8,18 (1H, s).

Эталонный пример 223. 8-[4-Хлор-2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-1,4-диокса-8-азаспиро [4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 208.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,89 (4H, m), 3,15-3,18 (4H, m), 4,01 (4H, s), 6,87 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,13 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 224. 8-(4-Этокси-2,5-дифторфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,88 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,07 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,99 (4H, s), 4,04 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,71 (1H, dd, J=13,0 Гц, 7,5 Гц), 6,76 (1H, dd, J=13,0 Гц, 8,0 Гц).

Эталонный пример 225. 8-[4-(Этоксиметил)-2-фторфенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,24 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,89 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,16 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,52 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,00 (4H, s), 4,41 (2H, s), 6,93 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,00-7,05 (2H, m).

Эталонный пример 226. 8-(2,6-Дифтор-4-метоксифенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,18 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,74 (3H, s), 3,99 (4H, s), 6,38-6,44

(2H, m).

Эталонный пример 227. 2-[4-(1,4-Диокса-8-азаспиро[4.5]дек-8-ил)-2,5-дифторфенокси]-N,N-диметилэтанамин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88 (4H, t, J=5,5 Гц), 2,33 (6H, s), 2,72 (2H, t, J=6,0 Гц), 3,08 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,99 (4H, s), 4,06 (2H, t, J=6,0 Гц), 6,72-6,78 (2H, m).

Эталонный пример 228. 8-(2-Фтор-6-метилфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 196.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,84 (4H, m), 2,32 (3H, s), 3,14 (4H, brs), 4,00 (4H, s), 6,81-6,88 (1H, m), 6,93-6,98 (2H, m).

Эталонный пример 229. 8-(4-Этокси-2,3,5,6-тетрафторфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,84 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,26 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,00 (4H, s), 4,19 (2H, q, J=7,0 Гц).

Эталонный пример 230. 8-{2-Фтор-4-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил}-1,4-диокса-8-азаспиро [4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,08 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,39 (3H, s), 3,56-3,58 (2H, m), 3,70-3,72 (2H, m), 3,83 (2H, t, J=5,0 Гц), 3,99 (4H, s), 4,08 (2H, t, J=5,0 Гц), 6,61 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,67 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,91 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 231. 8-(4-Хлор-2-фтор-5-метилфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88 (4H, t, J=5,5 Гц), 2,29 (3H, s), 3,13 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,00 (4H, s), 6,80 (1H, d, J=9,0 Гц), 7, 02 (1H, d, J=12,0 Гц).

Эталонный пример 232. 8-(4-Этокси-2-фтор-5-метоксифенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,43 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,90 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,11 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,83 (3H, s), 4,00 (4H, s), 4,02 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,61 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,65 (1H, d, J=13,5 Гц).

Эталонный пример 233. 8-(4-Этокси-2,6-дифторфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,38 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,83 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,17 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,94 (2H, q, J=7,0 Гц), 3,99 (4H, s), 6,36-6,42 (2H, m).

Эталонный пример 234. 8-[2-Фтор-4-(2-фторэтокси)фенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,09 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,00 (4H, s), 4,12-4,19 (2H, m), 4,67-4,78 (2H, m), 6,63 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,68 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 235. 2-[4-(1,4-Диокса-8-азаспиро[4.5]дек-8-ил)-3-фторфенокси]-N,N-диметил-этанамин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J=5,5 Гц), 2,32 (6H, s), 2,70 (2H, t, J=6,0 Гц), 3,08 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,99 (4H, s), 4,00 (2H, t, J=6,0 Гц), 6,62 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц), 6,67 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,91 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 236. 8-[2-Фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,10 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,00 (4H, s), 4,29 (2H, q, J=8,0 Гц), 6,65 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,71 (1H, dd, J=13,0 Гц, 3,0 Гц), 6, 93 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 237. 8-(1-Бензофуран-5-ил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,27 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,01 (4H, s), 6,68 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,02 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,0 Гц), 7,14 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,38 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,56 (1H, d, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 238. 6-(1,4-Диокса-8-азаспиро[4.5]дек-8-ил)хиноксалин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,57 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,02 (4H, s), 7,30 (1H, d, J=3,0 Гц), 7,55 (1H, dd, J=9,5 Гц, 3,0 Гц), 7,92 (1H, d, J=9,5 Гц), 8,58 (1H, d, J=2,0 Гц), 8,68 (1H, d, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 239. 8-[4-(Дифторметокси)-2-фторфенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 206.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,13 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,00 (4H, s), 6,43 (1H, t, J=74,0 Гц), 6,78-6,88 (2H, m), 6, 94 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 240. 8-[4-(Дифторметокси)-2,6-дифторфенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 206.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,23 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,00 (4H, s), 6,44 (1H, t, J=73,0 Гц), 6,64-6,70 (2H, m).

Эталонный пример 241. 8-[2-Хлор-4-(метилсульфанил)фенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 208.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90 (4H, t, J=5,5 Гц), 2,45 (3H, s), 3,09 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,00 (4H, s), 6,99 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,12 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 242. 8-[4-(Этилсульфанил)-2,6-дифторфенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 196.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,31 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,83 (4H, t, J=5,5 Гц), 2,89 (2H, q, J=7,5 Гц), 3,24 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,99 (4H, s), 6,77-6,83 (2H, m).

Эталонный пример 243. 8-[2,6-Дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,4-диокса-8-азаспиро [4.5]декан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,19 (4H, t, J=5,5 Гц), 4,00 (4H, s), 4,27 (2H, q, J=8,0 Гц), 6,45-6,50 (2H, m).

Эталонный пример 244. 1-(2,5-Дихлор-4-фторфенил)пиперидин-4-он.

К раствору 8-(2,5-дихлор-4-фторфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5] декана (845 мг) в ацетоне (20 мл) добавляли 5н. хлористоводородную кислоту (10 мл) и реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (556 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,64 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,29 (4H, t, J=6,0 Гц), 7,08 (1H, d, J=7,0 Гц), 7,25 (1H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 245. 1-(2,4-Дихлор-5-фторфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,65 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,32 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,86 (1H, d, J=10,0 Гц), 7,44 (1H, d, J=7,5 Гц).

Эталонный пример 246. 1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,58 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,46 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,89-6,95 (2H, m).

Эталонный пример 247. 1-(2-Хлор-6-фторфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,61 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,46 (4H, dt, J=1,5 Гц, 6,0 Гц), 6,92-7,04 (2H, m), 7,20-7,22 (1H, m).

Эталонный пример 248. 1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,40 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,77 (1H, dd, J=10,5 Гц, 7,5 Гц), 7,12 (1H, dd, J=11,5 Гц, 7,0 Гц).

Эталонный пример 249. 1-[2-Хлор-5-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,66 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,36 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,89 (1H, d, J=1,0 Гц), 6,90 (1H, dd, J=9,0 Гц, 1,0 Гц), 7,41 (1H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 250. 1-(2-Хлор-5-нитрофенил)пиперидин-4-он.

К раствору 8-(2-хлор-5-нитрофенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (346 мг) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли 5н. хлористоводородную кислоту (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч. Реакционный раствор концентрировали, нейтрализовали 5н. водным раствором гидроксида натрия и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (229 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,69 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,43 (4H, t, J=6,0 Гц), 7,57 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,90 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц), 7,92 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 251. 1-(4-Хлор-3-метилфенил)пиперидин-4-он.

К раствору 8-(4-хлор-3-метилфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (2,26 г) в тетрагидрофуране (46 мл) добавляли 5н. хлористоводородную кислоту (23 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч, затем при 70°C в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали, нейтрализовали 5н. водным раствором гидроксида натрия и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,58 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,35 (3H, s), 2,55 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,56 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,74 (1H, dd, J=8,5

Гц, 3,0 Гц), 6,83 (1H, d, J=3,0 Гц), 7,23 (1H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 252. Этил-2-хлор-5-(4-оксопиперидин-1-ил)бензоат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 250.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (3H, t, J=7,0 Гц), 2,57 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,61 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,41 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,99 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц), 7,33 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,35 (1H, d, J=3, 0 Гц).

Эталонный пример 253. 1-[2-Хлор-4-(пропан-2-ил)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 251.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (6H, d, J=7,0 Гц), 2,64 (4H, t, J=6,0 Гц), 2,86 (1H, sep, J=7,0 Гц), 3,31 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,99 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,09 (1H, dd, J=8,0 Гц, 2,0 Гц), 7,27 (1H, d, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 254. 1-(2,4-Дихлор-6-метилфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 251.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,37 (3H, s), 2,53-2,63 (4H, m), 3,22-3,27 (2H, m), 3,59-3,64 (2H, m), 7,10-7,12 (1H, m), 7,21 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 255. 1-(4-Этокси-2-фторфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40 (3H, t, J=7,0 Гц), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,31 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,98 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,62 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,67 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 256. 1-(2-Фтор-4-пропоксифенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,03 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,76-1,83 (2H, m), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,31 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,87 (2H, t, J=6,5 Гц), 6,62 (1H, ddd, J=8,5 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,68 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 257. 1-(2-Хлор-4-этилфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 251.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,5 Гц), 2,59 (2H, q, J=7,5 Гц), 2,64 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,31 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,98 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,06 (1H, dd, J=8,0 Гц, 2,0 Гц), 7,25 (1H, d, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 258. 1-(2-Хлор-4-пропилфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 251.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,62 (2H, sext, J=7,5 Гц), 2,52 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,64 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,32 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,97 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,03 (1H, dd, J=8,0 Гц, 2,0 Гц), 7,23 (1H, d, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 259. 1-(2,4-Дихлор-6-фторфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 251.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,60 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,43 (4H, dt, J=1,0 Гц, 6,0 Гц), 7,02 (1H, dd, J=11,0 Гц, 2,0 Гц), 7,24 (1H, t, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 260. 1-(4-Бутокси-2-фторфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,97 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,44-1,52 (2H, m), 1,72-1,78 (2H, m), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,31 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,90 (2H, t, J=6,5 Гц), 6,62 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц, 1,0 Гц), 6,67 (1H, dd, J=13,5 Гц, 2,5 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 261. 1-[2-Фтор-4-(пропан-2-илокси)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,32 (6H, d, J=6,0 Гц), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,31 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,45 (1H, sep, J=6,0 Гц), 6,61 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,66 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 262. 1-[2-Хлор-4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 251.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,65 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,33 (4H, t, J=6,0 Гц), 7,06 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,12 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц), 7,32 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 263. 1-[2,4-Дихлор-5-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 251.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,65 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,34 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,98 (1H, d, J=1,0 Гц), 7,53 (1H, s).

Эталонный пример 264. 1-[2-Фтор-4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 251.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,40 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,96-7,02 (3H, m).

Эталонный пример 265. 1-(2-Фтор-4-метоксифенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,31 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,77 (3H, s), 6,63 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,68 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,95 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 266. 1-[4-(Бензилокси)-2-фторфенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,31 (4H, t, J=6,0 Гц), 5,02 (2H, s), 6,70 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,76 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,32-7,36 (1H, m), 7,37-7,43 (4H, m).

Эталонный пример 267. 1-[2-Фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,61 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,31 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,45 (3H, s), 3,73-3,74 (2H, m), 4,06-4,08 (2H, m), 6,66 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц, 1,0 Гц), 6,72 (1H, dd, J=13,5 Гц, 2,5 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 268. 1-[4-Хлор-2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 251.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,42 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,91 (1H, dd, J=8,0 Гц, 1,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 269. 1-(2-Бром-5-этокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-он.

К раствору 8-(2-бром-5-этокси-4-нитрофенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (2,70 г) в тетрагидрофуране (54 мл) добавляли 2н. хлористоводородную кислоту (54 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч, затем при 70°C в течение 6 ч. К реакционной смеси добавляли ацетон (80 мл) и 5н. хлористоводородную кислоту (40 мл) и реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 5 ч. Реакционный раствор концентрировали, нейтрализовали 5н. водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали раствор с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (662 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,50 (3H, t, J=7,0 Гц), 2,69 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,44 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,17 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,63 (1H, s), 8,21 (1H, s).

Эталонный пример 270. 1-(4-Этокси-2,5-дифторфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,43 (3H, t, J=7,0 Гц), 2,61 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,31 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,06 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,75 (1H, dd, J=13,0 Гц, 8,0 Гц), 6,76 (1H, dd, J=12,5 Гц, 8,0 Гц).

Эталонный пример 271. 1-[4-(Этоксиметил)-2-фторфенил]пиперидин-4-он.

К раствору 8-[4-(этоксиметил)-2-фторфенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (1,19 г) в этаноле/воде (12-1,2 мл) добавляли щавелевую кислоту (1,81 г) и реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 6 ч. К реакционному раствору добавляли воду, смесь нейтрализовали 5н. водным раствором гидроксида натрия и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (756 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,25 (3H, t, J=7,0 Гц), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,40 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,54 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,43 (2H, s), 6,95 (1H, t, J=8,5 Гц), 7,05 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц), 7,09 (1H, dd, J=13,0 Гц, 2,0 Гц).

Эталонный пример 272. 1-(2,6-Дифтор-4-метоксифенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,57 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,40 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,76 (3H, s), 6,42-6,48 (2H, m).

Эталонный пример 273. 1-{4-[2-(Диметиламино)этокси]-2,5-дифторфенил}пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,34 (6H, s), 2,61 (4H, t, J=6,0 Гц), 2,74 (2H, t, J=5,5 Гц), 3,31 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,08 (2H, t, J=5,5 Гц), 6,74-6,81 (2H, m).

Эталонный пример 274. 1-(4-Этокси-2,3,5,6-тетрафторфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 251.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (3H, t, J=7,0 Гц), 2,59 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,48 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,23 (2H, q, J=7,0 Гц).

Эталонный пример 275. 1-(4-Хлор-2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-он.

К раствору 8-(2-фтор-6-метилфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (3,46 г) в N,N-диметилформамиде (28 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (2,57 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 77 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением смеси 8-(2-фтор-6-метилфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана и указанного в заголовке соединения (1,9 г). К смеси добавляли тетрагидрофуран (40 мл) и 2н. хлористоводородную кислоту (20 л) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч, затем при 70°C в течение 6 ч. Реакционный раствор концентрировали и нейтрализовали 5н. водным раствором гидроксида натрия и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гек-

сан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (307 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,38 (3H, s), 2,53-2,59 (4H, m), 3,32-3,37 (4H, m), 6,92 (1H, dd, J=11,5 Гц, 2,0 Гц), 7,00-7,02 (1H, m).

Эталонный пример 276. 1-{2-Фтор-4-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил}пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,61 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,31 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,40 (3H, s), 3,57-3,59 (2H, m), 3,71-3,72 (2H, m), 3,84 (2H, t, J=5,0 Гц), 4,10 (2H, t, J=5,0 Гц), 6,64 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,71 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6, 92 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 277. 1-(4-Хлор-2-фтор-5-метилфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 251.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,31 (3H, s), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,37 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,82 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,08 (1H, d, J=12,0 Гц).

Эталонный пример 278. 1-(4-Этокси-2-фтор-5-метоксифенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,45 (3H, t, J=7,0 Гц), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,34 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,85 (3H, s), 4,04 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,60 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,69 (1H, d, J=13,0 Гц).

Эталонный пример 279. 1-(4-Этокси-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40 (3H, t, J=7,0 Гц), 2,57 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,39 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,96 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,40-6, 46 (2H, m).

Эталонный пример 280. 1-[2-Фтор-4-(2-фторэтокси)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,32 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,14-4,21 (2H, m), 4,68-4,79 (2H, m), 6,66 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,72 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 281. 1-{4-[2-(Диметиламино)этокси]-2-фторфенил}пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,33 (6H, s), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 2,71 (2H, t, J=5,5 Гц), 3,31 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,01 (2H, t, J=5,5 Гц), 6,65 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц), 6,71 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 282. 1-[2-Фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 251.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,33 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,31 (2H, q, J=8,0 Гц), 6,68 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,75 (1H, dd, J=13,0 Гц, 3,0 Гц), 6,96 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 283. 1-(Хиноксалин-6-ил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 271.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,64 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,84 (4H, t, J=6,0 Гц), 7,36 (1H, d, J=3,0 Гц), 7,57 (1H, dd, J=9,5 Гц, 3,0 Гц), 8,00 (1H, d, J=9,5 Гц), 8,63 (1H, d, J=2,0 Гц), 8,72 (1H, d, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 284. 1-(1-Бензофуран-5-ил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 251.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,54 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,70 (1H, dd, J=2,5 Гц, 0,5 Гц), 7,05 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц), 7,17 (1H, dd, J=2,5 Гц, 0,5 Гц), 7,43 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,60 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 285. 1-[4-(Дифторметокси)-2-фторфенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,37 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,46 (1H, t, J=73,5 Гц), 6,88 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц), 6,92 (1H, dd, J=12,5 Гц, 2,5 Гц), 6,97 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 286. 1-[4-(Дифторметокси)-2,6-дифторфенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,59 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,45 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,47 (1H, t, J=72,5 Гц), 6,70-6,76 (2H, m).

Эталонный пример 287. 1-[2-Хлор-4-(метилсульфанил)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 271.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,47 (3H, s), 2,64 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,31 (4H, t, J=6,00 Гц), 6,99 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,15 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц), 7,32 (1H, d, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 288. 1-[4-(Этилсульфанил)-2,6-дифторфенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 271.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,33 (3H, t, J=7,5 Гц), 2,58 (4H, t, J=6,0 Гц), 2,92 (2H, q, J=7,5 Гц), 3,45 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,80-6, 86 (2H, m).

Эталонный пример 289. 1-[2,6-Дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 251.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,58 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,41 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,30 (2H, q, J=8,0 Гц), 6,49-6,55 (2H, m).

Эталонный пример 290. 1-Бром-4-этокси-2-фтор-5-нитробензол.

К суспензии 4-бром-5-фтор-2-нитрофенола (5,14 г) и карбоната калия (6,02 г) в ацетонитриле (100 мл) добавляли этилиодид (2,29 мл) и реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 4 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (4,73 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,50 (3H, t, J=7,0 Гц), 4,16 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,86 (1H, d, J=10,0 Гц), 8,14 (1H, d, J=7,0 Гц).

Эталонный пример 291. 4-Бром-2,5-дифторфенилэтиловый эфир.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 290.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (3H, t, J=7,0 Гц), 4,07 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,76 (1H, dd, J=9,5 Гц, 7,0 Гц), 7,25 (1H, dd, J=10,5 Гц, 7,0 Гц).

Эталонный пример 292. 1-Бром-4-(этоксиметил)-2-фторбензол.

К раствору (4-бром-3-фторфенил)метанола (2,19 г) в N,N-диметилформамиде (22 мл) добавляли гидрид натрия (55%-й в масле) (0,282 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем к ней добавляли этилиодид (1,12 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали 5н. водным раствором гидроксида натрия и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,28 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,25 (3H, t, J=7,0 Гц), 3,54 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,45 (2H, s), 7,00 (1H, dd, J=8,0 Гц, 1,5 Гц), 7,13 (1H, dd, J=9,5 Гц, 1,5 Гц), 7,50 (1H, dd, J=8,0 Гц, 7,0 Гц).

Эталонный пример 293. 2-(4-Бром-2,5-дифторфенокси)-N,N-диметилэтанамин.

К суспензии 4-бром-2,5-дифторфенола (4,44 г) и карбоната калия (9,69 г) в ацетонитриле (90 мл) добавляли йодид натрия (4,14 г) и гидрохлорид 2-хлор-N,N-диметилэтиламина (3,98 г) и реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 5 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали 5н. водным раствором гидроксида натрия и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (2,11 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,39 (6H, s), 2,83 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,13 (2H, t, J=5,5 Гц), 6,75-6,80 (1H, m), 7,21-7,27 (1H, m).

Эталонный пример 294. 1-Бром-4-этокси-2-фтор-5-метоксибензол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 290.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (3H, t, J=7,0 Гц), 3,84 (3H, s), 4,05 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,70 (1H, d, J=10,0 Гц), 6,96 (1H, d, J=6,5 Гц).

Эталонный пример 295. 4-Бром-3,5-дифторфенилэтиловый эфир.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 290.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (3H, t, J=7,0 Гц), 3,99 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,50-6,54 (2H, m).

Эталонный пример 296. 4-Бром-3,5-дифторфенилэтилсульфид.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 290.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,35 (3H, t, J=7,5 Гц), 2,96 (2H, q, J=7,5 Гц), 6,84-6,87 (2H, m).

Эталонный пример 297. 4-Бром-3,5-дифторфенил-2,2,2-трифторэтиловый эфир.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 290.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 4,33 (2H, q, J=8,0 Гц), 6,59-6,62 (2H, m).

Эталонный пример 298. 4-Хлор-2-фтор-5-(2-фторэтокси)анилин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 292.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 3,73 (2H, brs), 4,15-4,23 (2H, m), 4,69-4,81 (2H, m), 6,41 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,02 (1H, d, J=10,5 Гц).

Эталонный пример 299. 4-Хлор-2-фтор-5-(2,2,2-трифторэтокси)анилин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 290.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 3,78 (2H, brs), 4,32 (2H, q, J=8,0 Гц), 6,46 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,04 (1H, d, J=10,5 Гц).

Эталонный пример 300. 4-Хлор-5-[2-(диметиламино)этокси]-2-фторанилин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 292.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,36 (6H, s), 2,76 (2H, t, J=6,0 Гц), 3,72 (2H, brs), 4,03 (2H, t, J=6,0 Гц), 6,39 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,01 (1H, d, J=10,5 Гц).

Эталонный пример 301. 4-Хлор-5-[(4-хлорбензил)окси]-2-фторанилин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 292.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 3,70 (2H, brs), 5,02 (2H, s), 6,37 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,04 (1H, d, J=10,5 Гц), 7,34-7,39 (4H, m).

Эталонный пример 302. 4-Хлор-2-фтор-5-(2-метоксиэтокси)анилин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 292.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 3,47 (3H, s), 3,72 (2H, brs), 3,76 (2H, t, J=5,0 Гц), 4,09 (2H, t, J=5,0 Гц), 6,42 (1H, d, J=8,0 Гц), 7, 01 (1H, d, J=10,0 Гц).

Эталонный пример 303. 4-Хлор-2-фтор-5-[2-(4-фторфенокси)этокси]анилин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 292.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 3,73 (2H, brs), 4,26-4,31 (4H, m), 6,45 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,90-6,92 (2H, m), 6,96-7,01 (2H, m), 7,02 (1H, d, J=10,0 Гц).

Эталонный пример 304. 4-Хлор-2-фтор-5-пропиланилин.

В атмосфере азота раствор 1-бром-2-хлор-4-фтор-5-нитробензола (1,40 г), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,318 г), карбоната натрия (1,75 г) и транс-пропенилбороновой кислоты (0,945 г) в 1,4-диоксане-воде (30-6 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением (E)-4-хлор-2-фтор-5-(1-пропенил)анилина. В атмосфере азота к платине на углероде (с добавлением 56% воды) (140 мг) добавляли раствор полученного соединения в этаноле (14 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали с помощью Celite, фильтр промывали этанолом и отгоняли растворитель из фильтрата. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (405 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,55-1,63 (2H, m), 2,56 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,64 (2H, brs), 6,61 (1H, d, J=9,5 Гц), 6,98 (1H, d, J=11,0 Гц).

Эталонный пример 305. 1-Хлор-2-этенил-5-фтор-4-нитробензол.

В атмосфере азота раствор 1-бром-2-хлор-4-фтор-5-нитробензола (4,14 г), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,941 г), карбоната натрия (5,18 г) и сложного пинаколового эфира винилбороновой кислоты (5,95 мл) в 1,4-диоксане-воде (80-16 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (3,20 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 5,57 (1H, d, J=11,0 Гц), 5,85 (1H, d, J=17,0 Гц), 7,00 (1H, J=17,0 Гц, 11,0 Гц), 7,35 (1H, dd, J=10,0 Гц), 8,28 (1H, d, J=8,0 Гц).

Эталонный пример 306. 4-Хлор-5-этил-2-фторанилин.

В атмосфере азота к суспензии платины на углероде (с добавлением 56% воды) (150 мг) в этаноле добавляли раствор 1-хлор-2-этенил-5-фтор-4-нитробензола (1,49 г) в этаноле и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали с помощью Celite, фильтрат промывали этанолом и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (929 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,17 (3H, t, J=7,5 Гц), 2,62 (2H, q, J=7,5 Гц), 3,65 (2H, brs), 6,63 (1H, d, J=9,5 Гц), 6,98 (1H, d, J=10,5 Гц).

Эталонный пример 307. 2-(2-Хлор-4-фтор-5-нитрофенил)этанол.

В атмосфере азота к раствору 1-хлор-2-этенил-5-фтор-4-нитробензола (3,69 г) в тетрагидрофуране (70 мл) добавляли раствор 1M раствора комплекса боран-тетрагидрофурана (18,3 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. К реакционному раствору добавляли 10%-й водный раствор гидроксида натрия (0,925 г) и 30%-й водный раствор пероксида водорода (2,26 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. К реакционному раствору добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,08 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,51 (1H, t, J=5,0 Гц), 3,05 (2H, t, J=6,5 Гц), 3,93-3,96 (2H, m), 7,36 (1H, J=10,0 Гц), 8,08 (1H, d, J=8,0 Гц).

Эталонный пример 308. 5-Этокси-2,4-дифторанилин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 292.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (3H, t, J=7,0 Гц), 3,54 (2H, brs), 4,02 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,41 (1H, t, J=8,5 Гц), 6,80 (1H, t, J=10,5 Гц).

Эталонный пример 309. 4-Хлор-2-фтор-5-[2-(4-фторфенокси)этил]анилин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 306.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 3,08 (2H, t, J=7,0 Гц), 3,70 (2H, brs), 4,10 (2H, t, J=7,0 Гц), 6,73 (1H, d, J=9,0

Гц), 6,83 (2H, dd, J=9,5 Гц, 4,0 Гц), 6,96 (2H, t, J=9,5 Гц), 7,03 (1H, d, J=10,5 Гц).

Эталонный пример 310. 4-Хлор-2-фтор-5-(2-метоксиэтил)анилин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 292.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,88 (2H, t, J=7,0 Гц), 3,36 (3H, s), 3,56 (2H, t, J=7,0 Гц), 3,67 (2H, brs), 6,68 (1H, d, J=9,5 Гц), 7, 00 (1H, d, J=10,5 Гц).

Эталонный пример 311. 1-Хлор-5-фтор-2-[2-(4-фторфенокси)этил]-4-нитробензол.

В атмосфере азота к раствору 2-(2-хлор-4-фтор-5-нитрофенил)этанола (507 мг), 4-фторфенола (259 мг) и трифенилфосфина (666 мг) в дихлорметане (10 мл) добавляли раствор 2,2М диэтилазодикарбоксилата в толуоле (1,26 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. К реакционному раствору добавляли 1н. хлористоводородную кислоту и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 3,25 (2H, t, J=6,5 Гц), 4,18 (2H, t, J=6,5 Гц), 6,82 (2H, dd, J=9,0 Гц, 4,5 Гц), 6,97 (2H, dd, J=9,0 Гц, 8,5 Гц), 7,37 (1H, J=10,0 Гц), 8,13 (1H, d, J=7,5 Гц).

Эталонный пример 312. 5-Этенил-2,4-дифторанилин.

В атмосфере азота раствор 5-бром-2,4-дифторанилина (2,04 г), сложного пинаколового эфира винилбороновой кислоты (3,44 мл), фторида калия (1,81 г), три-трет-бутилфосфинтетрафторбората (0,137 г) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0,172 г) в тетрагидрофуране/воде (4:1) (25 мл) нагревали до температуры флегмы в течение 9 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,09 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 3,58 (2H, brs), 5,29 (1H, d, J=11,5 Гц), 5,67 (1H, d, J=17,5 Гц), 6,72-6,78 (2H, m), 6,87 (1H, dd, J=9,5 Гц, 7,5 Гц).

Эталонный пример 313. 2,4-Дифтор-5-[(1E)-проп-1-ен-1-ил]анилин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 312.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87 (3H, dd, J=6,5 Гц, 1,0 Гц), 3,54 (2H, brs), 6,15 (1H, dq, J=16,0 Гц, 6,5 Гц), 6,42 (1H, dd, J=16,0 Гц, 1,0 Гц), 6,72 (1H, t, J=10,5 Гц), 6,79 (1H, dd, J=9,5 Гц, 7,5 Гц).

Эталонный пример 314. 5-Этил-2,4-дифторанилин.

В атмосфере азота к 10%-му палладию на углероде (с добавлением 50% воды) (110 мг) добавляли раствор 5-этенил-2,4-дифторанилина (1,09 г) в этаноле (11 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали с помощью Celite, фильтр промывали этанолом и отгоняли растворитель из фильтрата. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (692 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,17 (3H, t, J=7,5 Гц), 2,55 (2H, q, J=7,5 Гц), 3,51 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, J=9,5 Гц, 7,5 Гц), 6,71 (1H, dd, J=11,0 Гц, 10,0 Гц).

Эталонный пример 315. 2,4-Дифтор-5-пропиланилин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 314.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,93 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,58 (2H, sext, J=7,5 Гц), 2,49 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,49 (2H, brs) 6,57 (1H, dd, J=10,0 Гц, 7,5 Гц), 6,71 (1H, dd, J=11,0 Гц, 9,5 Гц).

Эталонный пример 316. 2-(5-Амино-2-хлор-4-фторфенил)этанол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 306.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,43 (1H, brs), 2,88 (2H, t, J=6,5 Гц), 3,70 (2H, brs), 3,84 (2H, t, J=6,5 Гц), 6,69 (1H, d, J=9,5 Гц), 7,02 (1H, d, J=10,5 Гц).

Эталонный пример 317. Бромид 1-метил-1-(2-нитробензил)-4-оксопиперидиния.

К раствору 1-метил-4-пиперидона (29,1 мл) в ацетоне (300 мл) добавляли 2-нитробензилбромид (48,8 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч осадок собирали на фильтре и промывали ацетоном и этанолом с получением указанного в заголовке соединения (63,2 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,52-2,60 (2H, m), 2,81-2,96 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,63-3,72 (2H, m), 3,73-3,89 (2H, m), 5,11 (2H, s), 7,80-7,95 (3H, m), 8,18 (1H, d, J=7,2 Гц).

Эталонный пример 318. 1-(4-Хлор-5-этокси-2-фторфенил)пиперидин-4-он.

К раствору 4-хлор-5-этокси-2-фторанилина (2,60 г) в этаноле-воде (27-18 мл) добавляли бромид 1-бензил-1-метил-4-оксопиперидиния (3,90 г) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,42 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,45 (3H, t, J=7,0 Гц), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,39 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,06 (2H, q,

J=7,0 Гц), 6,56 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,11 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 319. 1-[4-Хлор-2-фтор-5-(2-фторэтокси)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,39 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,25 (2H, dt, J=28,0 Гц, 4,0 Гц), 4,77 (2H, dt, J=47,5 Гц, 4,0 Гц), 6,64 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,12 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 320. 1-[4-Хлор-2-фтор-5-(пропан-2-илокси)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,35 (6H, d, J=6,0 Гц), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,38 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,43 (1H, sep, J=6,0 Гц), 6,59 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,10 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 321. 1-[4-Хлор-2-фтор-5-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,39 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,37 (2H, q, J=8,0 Гц), 6,66 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,14 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 322. 1-{4-Хлор-5-[(4-хлорбензил)окси]-2-фторфенил}пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,60 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,35 (4H, t, J=6,0 Гц), 5,06 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,13 (1H, d, J=11,5 Гц), 7,36-7,40 (4H, m).

Эталонный пример 323. 1-[4-Хлор-2-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,39 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,47 (3H, s), 3,76-3,78 (2H, m), 4,14-4,16 (2H, m), 6,66 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,10 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 324. 1-{4-Хлор-2-фтор-5-[2-(4-фторфенокси)этокси]фенил}пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,37 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,30-4,35 (4H, m), 6,66 (1H, d, J=7,5 Гц), 6,88-6,92 (2H, m), 6,97-7,01 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 325. 1-(4-Хлор-2-фтор-5-пропоксифенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,07 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,81-1,88 (2H, m), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,39 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,94 (2H, t, J=6,5 Гц), 6,55 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,10 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 326. 1-(5,6-Диметилпиридин-2-ил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,17 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,48 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,87 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,52 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,26 (1H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 327. 1-(4-Хлор-2-фтор-5-пропилфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,97 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,57-1,65 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,38 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,79 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,08 (1H, d, J=12,0 Гц).

Эталонный пример 328. 1-[4-Хлор-2-фтор-5-(пропан-2-ил)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (6H, d, J=7,0 Гц), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,33 (1H, sep, J=7,0 Гц), 3,39 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,86 (1H, d, J=9,5 Гц), 7,07 (1H, d, J=12,0 Гц).

Эталонный пример 329. 1-(2,4-Дифтор-5-метилфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,22 (3H, s), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,33 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,77-6,81 (2H, m).

Эталонный пример 330. 1-(4-Хлор-5-этил-2-фторфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J=7,5 Гц), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 2,68 (2H, q, J=7,5 Гц), 3,38 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,82 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,08 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 331. 1-(4-Хлор-2-фтор-5-метоксифенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,41 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,88 (3H, s), 6,55 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,12 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 332. 1-(2,2,6-Трифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,32 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,80 (1H, d, J=7,0 Гц), 6,90 (1H, d, J=10,5 Гц).

Эталонный пример 333. 1-(5-Этокси-2,4-дифторфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42 (3H, t, J=7,0 Гц), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,34 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,08 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,63 (1H, t, J=8,0 Гц), 6,88 (1H, t, J=11,0 Гц).

Эталонный пример 334. 1-(2,4-Дифтор-5-метоксифенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,35 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,87 (3H, s), 6,63 (1H, t, J=8,0 Гц), 6,89 (1H, t, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 335. 1-{4-Хлор-2-фтор-5-[2-(4-фторфенокси)этил]фенил}пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,61 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,14 (2H, t, J=6,5 Гц), 3,38 (4H, t, J=6,0 Гц), 4,12 (2H, t, J=6,5 Гц), 6,79-6,84 (1H, m), 6,91-6,98 (4H, m), 7,11 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 336. 1-(5-Этил-2,4-дифторфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J=7,5 Гц), 2,62 (2H, q, J=7,5 Гц), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,34 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,79 (1H, dd, J=11,5 Гц, 9,5 Гц), 6,81 (1H, dd, J=9,5 Гц, 8,0 Гц).

Эталонный пример 337. 1-(2,4-Дифтор-5-пропилфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,60 (2H, sext, J=7,5 Гц), 2,55 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,33 (4H, t, J=6,0 Гц), 6,76-6,82 (2H, m).

Эталонный пример 338. 1-[4-Хлор-2-фтор-5-(2-метоксиэтил)фенил]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J=6,0 Гц), 2,94 (2H, t, J=7,0 Гц), 3,36 (3H, s), 3,39 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,58 (2H, t, J=7,0 Гц), 6,88 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,09 (1H, d, J=12,0 Гц).

Эталонный пример 339. 1-(2-Бром-4-хлор-6-фторфенил)пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 318.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,61 (4H, brs), 3,34-3,51 (4H, m), 7,07 (1H, dd, J=11,2 Гц, 2,4 Гц), 7,43 (1H, t, 2,0 Гц).

Эталонный пример 340. 6-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Раствор 1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-она (3,0 г), йодида триметилсульфоксония (2,69 г) и трет-бутоксида калия (1,37 г) в 1,2-диметоксиэтане (60 мл) нагревали до температуры флегмы в течение 21 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,01 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,69 (2H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,38-3,46 (2H, m), 3,50-3,58 (2H, m), 7,60 (1H, d, J=2,2 Гц), 8,12 (1H, d, J=2,2 Гц).

Эталонный пример 341. 6-(2,4-Дихлорфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

К раствору йодида триметилсульфоксония (550 мг) в диметилсульфоксиде (6,8 мл) добавляли гидрид натрия (55%-й в масле) (109 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли раствор 1-(2,4-дихлорфенил)пиперидин-4-она (555 мг) в диметилсульфоксиде (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. При ледяном охлаждении к реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали последовательно водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (442 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,06-2,11 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,08-3,13 (2H, m), 3,15-3,20 (2H, m), 7,00 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,19 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,38 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 342. 6-(2,5-Дихлорфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,67 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,10-3,16 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 6,95 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,03 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,28 (1H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 343. 6-(2,5-Дихлор-4-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,06-3,16 (4H, m), 7,09 (1H, d, J=7,0 Гц), 7,21 (1H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 344. 6-(2-Хлор-4-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 2,06-2,11 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,05-3,16 (4H, m), 6,94 (1H, ddd, J=8,5 Гц, 8,0 Гц, 3,0 Гц), 7,04 (1H, dd, J=8,5 Гц, 5,5 Гц), 7,14 (1H, dd, J=8,0 Гц, 3,0 Гц).

Эталонный пример 345. б-Фенил-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,32-3,37 (2H, m), 3,40-3,44 (2H, m), 6,86 (1H, t, J=7,0 Гц), 6,97 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,27 (2H, dd, J=8,0 Гц, 7,0 Гц).

Эталонный пример 346. N,N-Диметил-4-(1-окса-6-азаспиро[2.5]окт-6-ил)анилин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,68 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,70 (2H, s), 2,87 (6H, s), 3,16-3,24 (4H, m), 6,74 (2H, d, J=9,5 Гц), 6,95 (2H, d, J=9,5 Гц).

Эталонный пример 347. 6-(3-Хлорфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,58-1,62 (2H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,32-3,37 (2H, m), 3,42-3,47 (2H, m), 6,79-6,83 (2H, m), 6,91 (1H, t, J=2,0 Гц), 7,16 (1H, t, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 348. 6-(Пиридин-3-ил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 1,98-2,04 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,35-3,40 (2H, m), 3,45-3,50 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J=8,5 Гц, 4,5 Гц), 7,23 (1H, ddd, J=8,5 Гц, 3,0 Гц, 1,5 Гц), 8,10 (1H, dd, J=4,5 Гц, 1,5 Гц), 8,35 (1H, d, J=3,0 Гц).

Эталонный пример 349. 6-(Тиофен-3-ил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,23-3,33 (4H, m), 6,22-6,24 (1H, m), 6,88-6,90 (1H, m), 7,23-7,26 (1H, m).

Эталонный пример 350. 6-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,14-3,18 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 6,89-6,23 (1H, m), 7,03-7,07 (2H, m).

Эталонный пример 351. 6-(2,4-Дихлор-5-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,59-1,64 (2H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,08-3,13 (2H, m), 3,17-3,21 (2H, m), 6,86 (1H, d, J=10,5 Гц), 7,40 (1H, d, J=7,5 Гц).

Эталонный пример 352. 6-(2,3-Дихлорфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,08-2,13 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,11-3,16 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J=7,0 Гц, 2,5 Гц), 7,13-7,17 (2H, m).

Эталонный пример 353. 6-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,19-3,23 (2H, m), 3,34-3,39 (2H, m), 6,85-6,91 (2H, m).

Эталонный пример 354. 6-[4-Хлор-2-(трифторметил)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,53-1,57 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,96-3,01 (2H, m), 3,05-3,09 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,48 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,61 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 355. 6-(3,4-Дихлорфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,57-1,61 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,30-3,35 (2H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 6,78 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц), 7,00 (1H, d, J=3,0 Гц), 7,27 (1H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 356. 6-(4-Хлор-2-метилфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,68 (2H, m), 1,96-2,01 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,72 (2H, s), 2,94-2,99 (2H, m), 3,01-3,06 (2H, m), 6,97 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,12 (1H, dd, J=8,0 Гц, 2,5 Гц), 7, 16 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 357. 6-[2-(Трифторметокси)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,14-3,24 (4H, m), 6,99 (1H, ddd, J=8,0 Гц, 7,5 Гц, 1,5 Гц), 7,06 (1H, dd, J=8,0 Гц, 1,5 Гц), 7,19-7,26 (2H, m).

Эталонный пример 358. 6-(2-Хлор-6-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67 (2H, brs), 1,94 (2H, brs), 2,71 (2H, s), 3,19-3,26 (2H, m), 3,36-3,41 (2H, m), 6,92-6,99 (2H, m), 7,14-7,19 (1H, m).

Эталонный пример 359. 6-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,23-3,27 (2H, m), 6,76 (1H, dd, J=11,0 Гц, 8,0 Гц), 7,08 (1H, dd, J=11,5 Гц, 7,0 Гц).

Эталонный пример 360. 6-(2-Бром-4-хлорфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,07-3,12 (2H, m), 3,14-3,18 (2H, m), 7,00 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,24 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,57 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 361. 6-(2,4,6-Трихлорфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,68 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,16-3,20 (2H, m), 3,41-3,46 (2H, m), 7,27-7,30 (2H, m).

Эталонный пример 362. 6-(2,6-Дихлорфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66-1,71 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,20-3,25 (2H, m), 3,43-3,48 (2H, m), 6,97 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,25-7,29 (2H, m).

Эталонный пример 363. 6-(4-Хлор-3-метоксифенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 1,97-2,02 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,29-3,34 (2H, m), 3,38-3,43 (2H, m), 3,89 (3H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц), 6,54 (1H, d, J=3,0 Гц), 7,21 (1H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 364. 6-(3-Этоксифенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,59-1,64 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,32-3,37 (2H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 4,02 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,41 (1H, dd, J=8,0 Гц, 2,5 Гц), 6,51 (1H, t, J=2,5 Гц), 6,57 (1H, dd, J=8,0 Гц, 2,5 Гц), 7,16 (1H, t, J=8,0 Гц).

Эталонный пример 365. 6-(4-Этоксифенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,64-1,68 (2H, m), 1,96-2,02 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,17-3,29 (4H, m), 3,99 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,84 (2H, d, J=9,0 Гц), 6,94 (2H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 366. 6-[3-(Пропан-2-ил)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,25 (6H, d, J=7,0 Гц), 1,63-1,68 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,86 (1H, sep, J=7,0 Гц), 3,30-3,34 (2H, m), 3,35-3,43 (2H, m), 6,76 (1H, dd, J=7,5 Гц, 1,0 Гц), 6,79 (1H, dd, J=7,5 Гц, 2,5 Гц), 6,85 (1H, dd, J=2,5 Гц, 1,0 Гц), 7,20 (1H, t, J=7,5 Гц).

Эталонный пример 367. 6-[4-(Пропан-2-ил)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (6H, d, J=7,0 Гц), 1,62-1,67 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,71 (2H, s), 2,84 (1H, sep, J=7,0 Гц), 3,26-3,38 (4H, m), 6,92 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,13 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 368. 6-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,35-3,40 (2H, m), 3,54-3,59 (2H, m), 8,35 (2H, s).

Эталонный пример 369. 4-(1-Окса-6-азаспиро[2.5]окт-6-ил)бензонитрил.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,54-1,59 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,46-3,51 (2H, m), 3,63-3,68 (2H, m), 6,89 (2H, d, J=9,0 Гц), 7,50 (2H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 370. 3-(1-Окса-6-азаспиро[2.5]окт-6-ил)бензонитрил.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,58-1,63 (2H, m), 1,97-2,02 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,35-3,40 (2H, m), 3,48-3,52 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J=7,5 Гц, 1,0 Гц), 7,14-7,16 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J=9,0 Гц, 7,5 Гц).

Эталонный пример 371. 6-(4-Феноксифенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,68 (2H, m), 1,98-2,03 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,26-3,31 (2H, m), 3,34-3,38 (2H, m), 6,94-6,97 (6H, m), 7,04 (1H, t, J=7,5 Гц), 7,28-7,31 (2H, m).

Эталонный пример 372. 6-(Бифенил-2-ил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39-1,44 (2H, m), 1,67-1,73 (2H, m), 2,61 (2H, s), 2,90-3,02 (4H, m), 7,08 (2H, t, J=7,5 Гц), 7,25-7,31 (3H, m), 7,40 (2H, t, J=7,5 Гц), 7,64-7,66 (2H, m).

Эталонный пример 373. 6-[2-Хлор-5-(трифторметокси)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,12-3,17 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 6,85 (1H, ddd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц, 1,0 Гц), 6,90 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,37 (1H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 374. 6-[2-(Пропан-2-ил)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (6H, d, J=7,0 Гц), 1,68 (2H, brs), 1,98 (2H, brs), 2,72 (2H, s), 2,93-2,98 (2H, m), 3,04-3,09 (2H, m), 3,52 (1H, sep J=7,0 Гц), 7,08-7,18 (3H, m), 7,24-7,28 (1H, m).

Эталонный пример 375. 6-(2-Хлор-5-нитрофенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66-1,70 (2H, m), 2,09-2,14 (2H, m), 2,76 (2H, s), 3,18-3,31 (4H, m), 7,52 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,84 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,92 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 376. 6-(2-Этилфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

К раствору йодида триметилсульфоксония (1,48 г) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (0,65 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционному раствору добавляли раствор 1-(2-этилфенил)пиперидин-4-она (1,24 г) в диметилсульфоксиде (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8,5 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (880 мг) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,26 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,65-1,69 (2H, m), 1,96-1,99 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,73 (2H, q, J=7,5 Гц), 2,96-3,00 (2H, m), 3,05-3,10 (2H, m), 7,02-7,19 (3H, m), 7,21-7,28 (1H, m).

Эталонный пример 377. 6-[3-(Трифторметил)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 1,97-2,02 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,36-3,41 (2H, m), 3,47-3,52 (2H, m), 7,08 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,10 (1H, dd, J=8,0 Гц, 2,5 Гц), 7,15 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,35 (1H, t, J=8,0 Гц).

Эталонный пример 378. 6-(4-Хлор-3-метилфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,59-1,64 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,72 (2H, s), 3,27-3,32 (2H, m), 3,36-3,40 (2H, m), 6,73 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц), 6,82 (1H, d, J=3,0 Гц), 7, 19 (1H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 379. Этил-4-(1-окса-6-азаспиро[2.5]окт-6-ил)бензоат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,37 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,56-1,60 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,46-3,51 (2H, m), 3,62-3,66 (2H, m), 4,33 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,90 (2H, d, J=9,0 Гц), 6, 93 (2H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 380. Этил-2-хлор-5-(1-окса-6-азаспиро[2.5]окт-6-ил)бензоат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,59-1,63 (2H, m), 1,96-2,01 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,32-3,37 (2H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 4,40 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,98 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц), 7,29 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,34 (1H, d, J=3,0 Гц).

Эталонный пример 381. 6-(2-Хлор-4-метилфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,72 (2H, s), 3,07-3,17 (4H, m), 6,98 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,02 (1H, dd, J=8,5 Гц, 1,5 Гц), 7,20 (1H, d, J=1,5 Гц).

Эталонный пример 382. 6-(4-Метилфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,72 (2H, s), 3,26-3,31 (2H, m), 3,33-3,37 (2H, m), 6,89 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,08 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 383. 6-(4-Хлор-2-нитрофенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,53-1,57 (2H, m), 2,10-2,15 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,17-3,23 (4H, m), 7,14 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,45 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,80 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 384. 6-[2-Хлор-4-(пропан-2-ил)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (6H, d, J=7,0 Гц), 1,62-1,65 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,84 (1H, sep, J=7,0 Гц), 3,09-3,16 (4H, m), 7,00 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,07 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц), 7,24 (1H, d, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 385. 6-(4-Бром-2-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 6,86 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,17-7,21 (2H, m).

Эталонный пример 386. 6-(4-Этокси-2-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,63-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,08-3,17 (4H, m), 3,97 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,61 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,65 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 387. 6-(2-Фтор-4-пропоксифенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,02 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,63-1,67 (2H, m), 1,75-1,82 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,09-3,17 (4H, m), 3,86 (2H, t, J=6,5 Гц), 6,61 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц, 1,0 Гц), 6,65 (1H, dd, J=13,5 Гц, 2,5 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 388. 6-(2,4-Дихлор-6-метилфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,43-1,46 (1H, m), 1,67-1,71 (1H, m), 1,85-1,90 (1H, m), 2,05-2,11 (1H, m), 2,33 (1,5H, s), 2,34 (1,5H, s), 2,70 (1H, s), 2,72 (1H, s), 2,90-2,94 (1H, m), 3,10-3,15 (1H, m), 3,34-3,39 (1H, m), 3,58-3,63 (1H, m), 7,06-7,09 (1H, m), 7,17-7,19 (1H, m).

Эталонный пример 389. 6-(2-Хлор-4-этилфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,62-1,66 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,58 (2H, q, J=7,5 Гц), 2,72 (2H, s), 3,09-3,17 (4H, m), 7,00 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,05 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц), 7,22 (1H, d, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 390. 6-(2-Хлор-4-пропилфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,93 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,57-1,65 (4H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,51 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,72 (2H, s), 3,09-3,20 (4H, m), 6,99 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,02 (1H, dd, J=8,0 Гц, 2,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 391. 6-(2,4-Дихлор-6-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,65 (2H, brs), 1,95 (2H, brs), 2,71 (2H, s), 3,15-3,22 (2H, m), 3,33-3,38 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J=11,5 Гц, 2,5 Гц), 7,20 (1H, dd, J=2,5 Гц, 2,0 Гц).

Эталонный пример 392. 6-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64 (2H, brs), 1,95 (2H, brs), 2,71 (2H, s), 3,12-3,18 (2H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 6,74 (1H, ddd, J=11,5 Гц, 8,5 Гц, 3,0 Гц), 6,96 (1H, ddd, J=8,0 Гц, 3,0 Гц, 2,0 Гц).

Эталонный пример 393. 6-(4-Бутокси-2-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,97 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,44-1,51 (2H, m), 1,63-1,67 (2H, m), 1,71-1,77 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,16 (4H, m), 3,90 (2H, t, J=6,5 Гц), 6,61 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,65 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 394. 6-[2-Фтор-4-(пропан-2-илокси)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,31 (6H, d, J=6,0 Гц), 1,62-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,18 (4H, m), 4,44 (1H, sep, J=6,0 Гц), 6,61 (1H, ddd, J=8,5 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,64 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,93 (1H, dd, J=9,5 Гц, 8,5 Гц).

Эталонный пример 395. 6-[2-Хлор-4-(трифторметокси)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,08-2,13 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,10-3,15 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 7,07 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,11 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,28 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 396. 6-[2,4-Дихлор-5-(трифторметокси)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,10-3,15 (2H, m), 3,18-3,23 (2H, m), 7,00 (1H, d, J=1,0 Гц), 7,48 (1H, s).

Эталонный пример 397. 6-(2-Фтор-4-метоксифенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,67 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,17 (4H, m), 3,77 (3H, s), 6,62 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,66 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6, 96 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 398. 6-(2,4,6-Трифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

К раствору йодида триметилсульфоксония (4,89 г) в диметилсульфоксиде (50 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (1,93 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли по каплям раствор 1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-она (4,85 г) в диметилсульфоксиде (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата.

Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,68 (2H, m), 1,89-1,99 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,13-3,23 (2H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 6,58-6,68 (2H, m).

Эталонный пример 399. 6-[2-Фтор-4-(трифторметокси)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,15-3,20 (2H, m), 3,23-3,27 (2H, m), 6,94-7,00 (3H, m).

Эталонный пример 400. 6-[4-(Бензилокси)-2-фторфенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,17 (4H, m), 5,01 (2H, s), 6,69 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,73 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,31-7,35 (1H, m), 7,36-7,43 (4H, m).

Эталонный пример 401. 6-[2-Фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,18 (4H, m), 3,45 (3H, s), 3,72-3,74 (2H, m), 4,05-4,07 (2H, m), 6,65 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,69 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 402. 6-[4-Хлор-2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,16-3,21 (2H, m), 3,24-3,28 (2H, m), 6,90 (1H, dd, J=8,0 Гц, 1,0 Гц), 7,15 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 403. 6-(2-Бром-5-этокси-4-нитрофенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,50 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,58-1,63 (2H, m), 2,14-2,20 (2H, m), 2,76 (2H, s), 3,17-3,22 (2H, m), 3,34-3,38 (2H, m), 4,17 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,63 (1H, s), 8,19 (1H, s).

Эталонный пример 404. 6-(4-Этокси-2,5-дифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,62-1,66 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,06-3,17 (4H, m), 4,04 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,73 (1H, dd, J=13,0 Гц, 7,5 Гц), 6,79 (1H, dd, J=13,0 Гц, 8,0 Гц).

Эталонный пример 405. 6-[4-(Этоксиметил)-2-фторфенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,24 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,63-1,67 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,15-3,20 (2H, m), 3,22-3,26 (2H, m), 3,53 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,42 (2H, s), 6,93-6,98 (1H, m), 7,02-7,07 (2H, m).

Эталонный пример 406. 6-(2,6-Дифтор-4-метоксифенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,68 (2H, m), 1,89-1,94 (2H, m), 2,70 (2H, s), 3,12-3,19 (2H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 3,75 (3H, s), 6, 39-6, 45 (2H, m).

Эталонный пример 407. 2-[2,5-Дифтор-4-(1-окса-6-азаспиро[2.5]окт-6-ил)феноксиl-N,N-диметил-этанамин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,34 (6H, s), 2,72 (2H, s), 2,73 (2H, t, J=6,0 Гц), 3,06-3,18 (4H, m), 4,07 (2H, t, J=6,0 Гц), 6,75 (1H, dd, J=13,0 Гц, 8,0 Гц), 6,78 (1H, dd, J=12,5 Гц, 8,0 Гц).

Эталонный пример 408. 6-(4-Этокси-2,3,5,6-тетрафторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,60-1,65 (2H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,21-3,26 (2H, m), 3,37-3,42 (2H, m), 4,21 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,73 (1H, dd, J=13,0 Гц, 7,5 Гц), 6,79 (1H, dd, J=13,0 Гц, 8,0 Гц).

Эталонный пример 409. 6-(4-Хлор-5-этокси-2-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,45 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,60-1,64 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,14-3,18 (2H, m), 3,22-3,26 (2H, m), 4,06 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,57 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,07 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 410. 6-{2-Фтор-4-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил}-1-окса-6-азаспиро [2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,17 (4H, m), 3,39 (3H, s), 3,57-3,59 (2H, m), 3,70-3,72 (2H, m), 3,83-3,85 (2H, m), 4,08-4,10 (2H, m), 6,63 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц), 6,68 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 411. 6-(4-Хлор-2-фтор-6-метилфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80 (4H, brs), 2,32 (3H, s), 2,71 (2H, s), 3,08 (2H, brs), 3,24 (2H, brs), 6,89 (1H, dd, J=11,5 Гц, 2,0 Гц), 6,96-6,98 (1H, m).

Эталонный пример 412. 6-(4-Хлор-2-фтор-5-метилфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,73 (2H, s), 3,13-3,17 (2H, m), 3,20-3,24 (2H, m), 6,82 (1H, d, J=9,5 Гц), 7,04 (1H, d, J=12,0 Гц).

Эталонный пример 413. 6-(4-Этокси-2-фтор-5-метоксифенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,44 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,62-1,67 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,09-3,20 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,03 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,62 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,67 (1H, d, J=13,0 Гц).

Эталонный пример 414. 6-[2-Фтор-4-(2-фторэтокси)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,08-3,18 (4H, m), 4,16 (2H, dt, J=28,0 Гц, 4,0 Гц), 4,73 (2H, dt, J=47,5 Гц, 4,0 Гц), 6,65 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц), 6,70 (1H, dd, J=13,5 Гц, 2,5 Гц), 6,95 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 415. 6-(4-Этокси-2,6-дифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,63-1,68 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,70 (2H, s), 3,12-3,18 (2H, m), 3,28-3,33 (2H, m), 3,95 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,38-6,43 (2H, m).

Эталонный пример 416. 2-[3-Фтор-4-(1-окса-6-азаспиро[2.5]окт-6-ил)фенокси]-N,N-диметил-этанамин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,33 (6H, s), 2,68-2,72 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,17 (4H, m), 3,99-4,02 (2H, m), 6,64 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц, 1,0 Гц), 6,68 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 417. 6-(1-Бензотиофен-5-ил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,71 (2H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,33-3,38 (2H, m), 3,42-3,46 (2H, m), 7,12 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц), 7,23 (1H, d, J=5,0 Гц), 7,35 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,41 (1H, d, J=5,0 Гц), 7,74 (1H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 418. 6-[2-Фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,66 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,10-3,20 (4H, m), 4,30 (2H, q, J=8,0 Гц), 6,67 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц, 1,0 Гц), 6,72 (1H, dd, J=13,0 Гц, 2,5 Гц), 6,96 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 419. 6-(1-Окса-6-азаспиро[2.5]окт-6-ил)хиноксалин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,68 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,77 (2H, s), 3,54-3,59 (2H, m), 3,69-3,74 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,56 (1H, dd, J=9,5 Гц, 2,5 Гц), 7,94 (1H, d, J=9,5 Гц), 8,60 (1H, d, J=2,0 Гц), 8,69 (1H, d, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 420. 6-(1-Бензофуран-5-ил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,71 (2H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,26-3,36 (4H, m), 6,69 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,03 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц), 7,16 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,40 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,57 (1H, d, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 421. 6-[4-(Дифторметокси)-2-фторфенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,66 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,13-3,18 (2H, m), 3,20-3,24 (2H, m), 6,44 (1H, t, J=73,5 Гц), 6,86 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц), 6,89 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,97 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 422. 6-(1-Окса-6-азаспиро[2.5]окт-6-ил)хинолин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66-1,71 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,76 (2H, s), 3,43-3,48 (2H, m), 3,57-3,61 (2H, m), 7,07-7,09 (1H, m), 7,30-7,32 (1H, m), 7,51-7,53 (1H, m), 7,94-8,00 (2H, m), 8,69-8,73 (1H, m).

Эталонный пример 423. 6-(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 398.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,56-1,65 (2H, m), 1,91-2,01 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,52-3,59 (2H, m), 3,70-3,77 (2H, m), 7,27 (1H, dd, J=12,2 Гц, 2,2 Гц), 7,95-7,99 (1H, m).

Эталонный пример 424. 6-(2,4-Дифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,11-3,21 (4H, m), 6,78-6,84 (2H, m), 6,93-6,98 (1H, m).

Эталонный пример 425. 6-[4-Хлор-2-фтор-5-(2-фторэтокси)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,22-3,27 (2H, m), 4,25 (2H, dt, J=28,0 Гц, 4,5 Гц), 4,76 (2H, dt, J=47,5 Гц, 4,5 Гц), 6,64 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,08 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 426. 6-[4-Хлор-2-фтор-5-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1-окса-6-азаспиро [2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,22-3,27 (2H, m), 4,36 (2H, q, J=8,5 Гц), 6,67 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,09 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 427. 6-[4-Хлор-2-фтор-5-(пропан-2-илокси)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,35 (6H, d, J=6,5 Гц), 1,60-1,64 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,13-3,18 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 4,43 (1H, sep, J=6,5 Гц), 6,61 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,06 (1H, d, J=12,0 Гц).

Эталонный пример 428. 6-{4-Хлор-5-[(4-хлорбензил)окси]-2-фторфенил}-1-окса-6-азаспиро [2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,57-1,62 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,09-3,14 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 5,06 (2H, s), 6,57 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,09 (1H, d, J=11,5 Гц), 7,36 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,39 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 429. 6-[4-Хлор-2-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,64 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,13-3,18 (2H, m), 3,22-3,26 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,77 (2H, t, J=5,0 Гц), 4,14 (2H, t, J=5,0 Гц), 6,66 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,06 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 430. 2-[2-Хлор-4-фтор-5-(1-окса-6-азаспиро[2.5]окт-6-ил)фенокси]-N,N-диметилэтанамин.

К раствору 4-хлор-5-[2-(диметиламино)этокси]-2-фторанилина (4,46 г) в этаноле-воде (45-30 мл) добавляли бромид 1-бензил-1-метил-4-оксопиперидиния (5,45 г) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 23 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата.

Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель с получением 1-(4-хлор-5-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)пиперидин-4-она (кетонного соединения). К раствору йодида триметилсульфоксония (4,22 г) в диметилсульфоксиде (55 мл) добавляли гидрид натрия (55%-й в масле) (0,84 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К ней добавляли раствор полученного кетонного соединения в диметилсульфоксиде (8 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH силикагель; гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,10 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,36 (6H, s), 2,73 (2H, s), 2,77 (2H, t, J=6,0 Гц), 3,13-3,18 (2H, m), 3,22-3,26 (2H, m), 4,08 (2H, t, J=6,0 Гц), 6,61 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,06 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 431. 6-{4-Хлор-2-фтор-5-[2-(4-фторфенокси)этокси]фенил}-1-окса-6-азаспиро [2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,59-1,63 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,13-3,17 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 4,29-4,31 (2H, m), 4,33-4,35 (2H, m), 6,67 (1H, d, J=7,5 Гц), 6,90 (2H, dd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц), 6,99 (2H, t, J=9,0 Гц), 7,08 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 432. 6-(4-Хлор-2-фтор-5-пропоксифенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,06 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,60-1,64 (2H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,22-3,26 (2H, m), 3,94 (2H, t, J=6,5 Гц), 6,57 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,07 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 433. 6-[4-Хлор-2-фтор-5-(пропан-2-ил)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (6H, d, J=6,5 Гц), 1,62-1,66 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,16-3,26 (4H, m), 3,32 (1H, sep, J=6,5 Гц), 6,88 (1H, d, J=9,5 Гц), 7,04 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 434. 6-(4-Хлор-2-фтор-5-пропилфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,96 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,56-1,65 (4H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,62 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,73 (2H, s), 3,13-3,18 (2H, m), 3,20-3,25 (2H, m), 6,80 (1H, d, J=9,5 Гц), 7, 04 (1H, d, J=12,0 Гц).

Эталонный пример 435. 6-[4-(Дифторметокси)-2,6-дифторфенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,17-3,24 (2H, m), 3,34-3,39 (2H, m), 6,45 (1H, t, J=73,5 Гц), 6,66-6,72 (2H, m).

Эталонный пример 436. 6-(5,6-Диметилпиридин-2-ил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,54-1,92 (2H, m), 1,85-1,93 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,72 (2H, s), 3,55-3,62 (2H, m), 3,76-3,84 (2H, m), 6,45 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,21 (1H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 437. 6-(2,4-Дифтор-5-метилфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,72 (2H, s), 3,10-3,19 (4H, m), 6,76 (1H, dd, J=12,0 Гц, 9,5 Гц), 6,80 (1H, t, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 438. 6-(4-Хлор-2-фтор-5-метоксифенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,15-3,20 (2H, m), 3,24-3,28 (2H, m), 3,87 (3H, s), 6,57 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,08 (1H, d, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 439. 6-(4-Хлор-5-этил-2-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,61-1,66 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,68 (2H, q, J=7,5 Гц), 2,73 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 6,83 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,04 (1H, d, J=12,0 Гц).

Эталонный пример 440. 6-(2,2,6-Трифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,09-3,18 (4H, m), 6,80 (1H, d, J=7,0 Гц), 6,86 (1H, d, J=10,0 Гц).

Эталонный пример 441. 6-[2-Хлор-4-(метилсульфанил)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,59-1,64 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,73 (2H, s), 3,09-3,18 (4H, m), 6,99-7,01 (1H, m), 7,12-7,15 (1H, m), 7,26-7,30 (1H, m).

Эталонный пример 442. 6-(5-Этокси-2,4-дифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,60-1,64 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,10-3,15 (2H, m), 3,16-3,21 (2H, m), 4,07 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,65 (1H, t, J=9,0 Гц), 6, 85 (1H, t, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 443. 6-(2,4-Дифтор-5-метоксифенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,12-3,16 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 3,87 (3H, s), 6,65 (1H, t, J=8,5 Гц), 6,86 (1H, t, J=11,5 Гц).

Эталонный пример 444. 6-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 398.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,19-3,23 (2H, m), 3,35-3,39 (2H, m), 7,00-7,05 (2H, m).

Эталонный пример 445. 6-(5-Этил-2,4-дифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,62-1,66 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,60 (2H, q, J=7,5 Гц), 2,73 (2H, s), 3,11-3,20 (4H, m), 6,76 (1H, dd, J=12,0 Гц, 10,0 Гц), 6,82 (1H, t, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 446. 6-{4-Хлор-2-фтор-5-[2-(4-фторфенокси)этил]фенил}-1-окса-6-азаспиро [2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,11-3,18 (2H, m), 3,13 (2H, t, J=7,0 Гц), 3,21-3,25 (2H, m), 4,12 (2H, t, J=7,0 Гц), 6,80-6,84 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,96 (2H, t, J=8,5 Гц), 7,07 (1H, d, J=12,0 Гц).

Эталонный пример 447. 6-(2,4-Дифтор-5-пропилфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,55-1,66 (4H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,55 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,73 (2H, s), 3,11-3,19 (4H, m), 6,76 (1H, dd, J=11,5 Гц, 9,5 Гц), 6,79 (1H, dd, J=9,0 Гц, 8,0 Гц).

Эталонный пример 448. 6-[4-(Этилсульфанил)-2,6-дифторфенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,31 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,62-1,66 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,70 (2H, s), 2,90 (2H, q, J=7,5 Гц), 3,19-3,25 (2H, m), 3,34-3,38 (2H, m), 6,78-6,84 (2H, m).

Эталонный пример 449. 6-[2,6-Дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 398.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,66 (2H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,14-3,18 (2H, m), 3,31-3,35 (2H, m), 4,28 (2H, q, J=8,0 Гц), 6,46-6,52 (2H, m).

Эталонный пример 450. 6-[4-Хлор-2-фтор-5-(2-метоксиэтил)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 341.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 2,94 (2H, t, J=7,0 Гц), 3,14-3,19 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,58 (2H, t, J=7,0 Гц), 6,88 (1H, d, J=9,5 Гц), 7,05 (1H, d, J=12,0 Гц).

Эталонный пример 451. 6-(2,2-Дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 398.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 1,98-2,03 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,22-3,27 (2H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 6,62 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц), 6,74 (1H, d, J=2,0 Гц), 6,93 (1H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 452. 6-(2-Бром-4-хлор-6-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 398.

^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ ppm: 0,86-2,41 (4H, m), 2,71 (2H, s), 3,03 (2H, m), 3,27-3,44 (2H, m), 7,04 (1H, dd, J=11,3 Гц, 2,4 Гц), 7,39 (1H, t, J=2,0 Гц).

Эталонный пример 453. Трет-бутил-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

В атмосфере аргона раствор 8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (1,0 г), трет-бутил-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (1,30 г) и трикалийфосфата (0,234 г) в N,N-диметилформамиде/2-пропаноле (1:1) (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 48 ч. К реакционному раствору добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1,15 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,56-1,78 (4H, m), 1,99-2,08 (1H, m), 2,64 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,99 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,12-3,30 (2H, m), 3,79 (2H, s), 3,82-4,10 (2H, m), 6,46 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,56 (1H, brs).

Эталонный пример 454. 8-Фтор-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 60.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,44-1,73 (5H, m), 2,02 (1H, brs), 2,61-2,68 (2H, m), 2,87-2,94 (2H, m), 2,97-3,09 (4H, m), 3,79 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,91 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,59 (1H, brs).

Эталонный пример 455. трет-Бутил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 453.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,58-1,67 (2H, m), 1,67-1,74 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,61-2,67 (2H, m), 2,83-2,89 (2H, m), 3,11-3,30 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,75 (2H, s), 3,79-4,05 (2H, m), 5,23 (2H, brs), 6,50 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,1 Гц), 7,10-7,15 (2H, m).

Эталонный пример 456. Гидрохлорид 8-фтор-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она.

К раствору трет-бутил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (6,35 г) в этилацетате (60 мл) добавляли 4н. хлористоводородную кислоту/этилацетат (60 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель отгоняли и остаток кристаллизовали из этилацетата/этанола с получением указанного в заголовке соединения (5,15 г).

^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,64-1,73 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,57-2,66 (2H, m), 2,86-2,94 (2H, m), 3,04-3,13 (2H, m), 3,13-3,21 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,75 (2H, s), 5,10 (2H, brs), 5,14 (1H, s), 6,69 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,3 Гц), 6,78-6,83 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J=13,1 Гц, 9,2 Гц), 7,04-7,09 (2H, m), 8,45-8,71 (2H, m).

Эталонный пример 457. 8-Фтор-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К суспензии гидрохлорида 8-фтор-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (1,10 г) в этилацетате добавляли воду и 5н. водный раствор гидроксида натрия для слабого подщелачивания реакционного остатка и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (1,03 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,74 (4H, m), 1,95 (2H, brs), 2,62-2,67 (2H, m), 2,84-2,93 (4H, m), 3,00-3,07 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,75 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц), 6,76 (2H, d, J=8,0 Гц), 6,83 (1H, dd, J=12,5 Гц, 9,0 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,0 Гц).

Эталонный пример 458

Трет-бутил-4-{[(8-хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

Синтезировали аналогично эталонному примеру 453. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,58-1,70 (2H, m), 1,70-1,76 (2H, m), 1,97 (1H, brs), 2,59-2,67 (2H, m), 2,99 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,12-3,30 (2H, m), 3,81 (2H, s), 3,82-4,10 (2H, m), 6,52 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,18 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,74 (1H, brs).

Эталонный пример 459. 8-Хлор-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 60.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,55-2,20 (6H, m), 2,62 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,84-2,96 (2H, m), 2,96-3,11 (4H, m), 3,81 (2H, s), 6,53 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,18 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,78 (1H, brs).

Эталонный пример 460. 8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил-

трифторметансульфонат.

К суспензии 8-фтор-5-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (10 г) в дихлорметане (100 мл) добавляли пиридин (4,03 мл) и добавляли по каплям к смеси трифторметансульфонового ангидрида (6,70 мл) при ледяном охлаждении, затем реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (12,8 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,68-2,73 (2H, m), 2,93-2,98 (2H, m), 3,75 (3H, s), 5,23 (2H, brs), 6,75-6,79 (2H, m), 6,92-7,00 (2H, m), 7,07-7,12 (2H, m).

Эталонный пример 461. 5-Амино-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере аргона раствор 8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-илтрифторметансульфоната (17,5 г), бензофенонимина (9,44 мл), (±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (1,89 г), ацетата палладия(II) (0,453 г) и карбоната цезия (13,16 г) в толуоле (170 мл) нагревали до температуры флегмы в течение 12 ч. После обеспечения охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры к реакционному раствору добавляли основный силикагель (80 г) и реакционную смесь фильтровали. Фильтрат промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (170 мл) и добавляли к нему 1н. хлористоводородную кислоту (80 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, к ней добавляли 1н. водный раствор гидроксида натрия (80 мл) и воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (основный силикагель; дихлорметан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (9,74 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,60-2,70 (4H, m), 3,44 (2H, brs), 3,74 (3H, s), 5,20 (2H, brs), 6,36 (1H, dd, J=8,8 Гц, 3,8 Гц), 6,70-6,78 (3H, m), 7,10-7,14 (2H, m).

Эталонный пример 462. N-[8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]ацетамид.

К уксусному ангидриду (7 мл) добавляли 5-амино-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (782 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К реакционному раствору добавляли диэтиловый эфир и осадок собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (760 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,02 (3H, s), 2,47-2,62 (2H, m), 2,66-2,78 (2H, m), 3,68 (3H, s), 5,08 (2H, brs), 6,73-6,85 (2H, m), 6,95-7,13 (4H, m), 9,55 (1H, brs).

Эталонный пример 463. 8-Хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-илтрифторметансульфонат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 460.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,58-2,68 (2H, m), 2,81-2,89 (2H, m), 3,66 (3H, s), 5,27 (2H, brs), 6,70-6,79 (2H, m), 6,98-7,08 (2H, m), 7,22 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,46 (1H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 464. 5-Амино-8-хлор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 461.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,47-2,63 (4H, m), 3,58 (2H, brs), 3,73 (3H, s), 5,34 (2H, brs), 6,41 (1H, d, J=8,7 Гц), 6,67-6,76 (2H, m), 7,01 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,03-7,10 (2H, m).

Эталонный пример 465. N-[8-Хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]ацетамид.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 462.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,02 (3H, brs), 2,42-2,54 (2H, m), 2,58-2,67 (2H, m), 3,67 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,71-6,79 (2H, m), 6,96-7,04 (2H, m), 7,15 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,23 (1H, d, J=8,9 Гц), 9,58 (1H, brs).

Эталонный пример 466. 7,8-Дифтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-илтрифторметансульфонат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 460.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,68-2,73 (2H, m), 2,89-2,97 (2H, m), 3,76 (3H, s), 5,24 (2H, brs), 6,76-6,81 (2H, m), 6,86 (1H, dd, J=9,3 Гц, 6,1 Гц), 7,07-7,12 (2H, m).

Эталонный пример 467. 5-Амино-7,8-дифтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 461.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,55-2,63 (2H, m), 2,63-2,71 (2H, m), 3,51 (2H, brs), 3,75 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 6,24 (1H, dd, J=11,3 Гц, 6,4 Гц), 6,71-6,81 (2H, m), 7,07-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 468. N-[7,8-Дифтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1, 2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]ацетамид.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 462.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,18 (3H, s), 2,58-2,68 (2H, m), 2,68-2,76 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, s),

6,71-6,80 (2H, m), 6,90 (1H, brs), 7,07-7,14 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J=11,0 Гц, 6,9 Гц).

Эталонный пример 469. 2,2,2-Трифтор-N-[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]ацетамид.

К раствору 5-амино-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,7 г) в дихлорметане (7 мл) добавляли по каплям трифторуксусный ангидрид (0,389 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Растворитель отгоняли и остаток промывали диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (0,87 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63-2,70 (2H, m), 2,70-2,76 (2H, m), 3,73 (3H, s), 5,23 (2H, brs), 6,73-6,78 (2H, m), 6,97 (1H, dd, J=12,3 Гц, 8,9 Гц), 7,08-7,12 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J=8,9 Гц, 4,1 Гц), 7,69 (1H, brs).

Эталонный пример 470. 8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-5-(метиламино)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере аргона к раствору 2,2,2-трифтор-N-[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]ацетамида (0,87 г) в N-метил-2-пирролидоне (8 мл) добавляли гидрид натрия (55%-й в масле) (0,105 г) при ледяном охлаждении. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин и к ней по каплям добавляли метилиодид (0,273 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. К реакционному раствору добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток растворяли в метаноле/тетрагидрофуране (1:1) (16 мл), к реакционной смеси добавляли 5н. водный раствор гидроксида натрия (1,32 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель отгоняли и к остатку добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония и затем раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,60 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,58-2,63 (2H, m), 2,63-2,68 (2H, m), 2,82 (3H, brs), 3,33 (1H, brs), 3,73 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 6,32 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,4 Гц), 6,72-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,9 Гц, 9,0 Гц), 7,09-7,14 (2H, m).

Эталонный пример 471. 5-[{[1-(2,4-Дихлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}(метил)амино]-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 8-фтор-1-(4-метоксибензил)-5-(метиламино)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,61 г) в уксусной кислоте (3 мл) добавляли раствор 6-(2,4-дихлорфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октана (3,00 г) в уксусной кислоте (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 13 ч. Растворитель отгоняли и к остатку добавляли насыщенный водный гидрокарбоната натрия и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,53 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42-1,50 (2H, m), 1,60-1,69 (2H, m), 2,51 (1H, s), 2,60-2,67 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,87-2,95 (2H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 3,00-3,06 (2H, m), 3,07 (2H, s), 3,69 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 6,71-6,76 (2H, m), 6,84-6,95 (2H, m), 6,97 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,03-7,13 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,5 Гц), 7,34 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 472. 5-({[1-(2,4-Дихлор-5-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 471.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,71 (4H, brs), 2,58-2,61 (2H, m), 2,69-2,72 (2H, m), 2,90-3,10 (6H, m), 3,68 (3H, s), 4,50-4,60 (1H, m), 4,69 (1H, s), 5,08 (2H, brs), 6,41 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,6 Гц), 6,78-6,89 (3H, m), 7,06 (2H, d, J=8,7 Гц), 7,25 (1H, d,J=11,1 Гц), 7,70 (1H, d, J=7,8 Гц).

Эталонный пример 473. 5-({[1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 471.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,68 (1H, s), 1,75-2,00 (4H, m), 2,68 (4H, s), 2,95-3,15 (4H, m), 3,15-3,30 (2H, m), 3,55-3,70 (1H, brs), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, brs), 6,40 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,6 Гц), 6,71-6,87 (4H, m), 7,03-7,18 (3H, m).

Эталонный пример 474. 5-({[1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 471.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,65-1,95 (5H, m), 2,68 (4H, s), 3,00-3,15 (4H, m), 3,28-3,44 (2H, m), 3,60-3,71 (1H, brs), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 6,40 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,6 Гц), 6,71-6,94 (5H, m), 7,13 (2H, d, J=8,4 Гц).

Эталонный пример 475. 5-({[1-(2,4-Дихлор-6-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 471.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,68-1,94 (5H, m), 2,68 (4H, s), 2,95-3,15 (4H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,60-3,70 (1H, brs), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 6,40 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,6 Гц), 6,72-6,88 (3H, m), 6,96-7,02 (1H, m), 7,10-7,21 (3H, m).

Эталонный пример 476. 5-({[1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 471.

^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,70-1,94 (5H, m), 2,68 (4H, m), 2,93-3,04 (2H, m), 3,11 (2H, brs), 3,29-3,43 (2H, m), 3,60-3,72 (1H, brs), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 6,41 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,6 Гц), 6,69-6,88 (4H, m), 6,91-7,00 (1H, m), 7,08-7,17 (2H, m).

Эталонный пример 477. 5-[({1-[2-Хлор-4-(трифторметокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)амино]-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3, 4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 471.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,96 (4H, m), 2,68 (4H, s), 2,98-3,19 (7H, m), 3,73 (3H, s), 5,21 (2H, s), 6,40 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,6 Гц), 6,73-6,86 (3H, m), 7,04-7,11 (5H, m).

Эталонный пример 478. 5-({[1-(4-Этокси-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 471.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J=6,9 Гц), 1,75-1,99 (5H, m), 2,60-2,75 (4H, m), 2,92-3,20 (6H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 3,97 (2H, q, J=6,9 Гц), 5,21 (2H, brs), 6,36-6,43 (1H, m), 6,57-6,68 (2H, m), 6,70-6,87 (3H, m), 6,89-6,99 (1H, m), 7,08-7,17 (2H, m).

Эталонный пример 479. 5-({[1-(2-Хлор-4-этилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 471.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J=7,8 Гц), 1,68-2,00 (5H, m), 2,58 (2H, q, H=7,8 Гц), 2,68 (4H, brs), 2,94-3,07 (2H, m), 3,08-3,12 (4H, m), 3,62-3,89 (4H, m), 5,21 (2H, brs), 6,41 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,6 Гц), 6,70-6,88 (3H, m), 6,96-7,25 (5H, m).

Эталонный пример 480. 8-Фтор-5-[({1-[2-фтор-4-(пропан-2-илокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)амино]-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 471.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,30 (6H, d, J=6 Гц), 1,75-1,98 (4H, m), 2,25-2,50 (1H, brs), 2,55-2,75 (4H, m), 2,90-3,18 (6H, m), 3,50-3,80 (4H, m), 4,36-4,50 (1H, m), 5,19 (2H, brs), 6,37 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,6 Гц), 6,54-6,98 (6H, m), 7,04-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 481. 5-({[1-(2-Хлор-4-пропилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 471.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,92 (3H, t, J=7,4 Гц), 1,60 (2H, sex, J=7,4 Гц), 1,77-1,99 (4H, m), 2,22 (1H, brs), 2,50 (2H, t, J=7,4 Гц), 2,58-2,73 (4H, m), 2,92-3,20 (6H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 5,20 (2H, brs), 6,39 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,6 Гц), 6,67-6,88 (3H, m), 6,94-7,05 (2H, m), 7,06-7,15 (2H, m), 7,16-7,20 (1H, m).

Эталонный пример 482. 8-Фтор-5-({[4-гидрокси-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метил}амино)-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 471.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74-1,92 (4H, m), 2,60-2,76 (4H, m), 2,98-3,05 (4H, m), 3,31-3,42 (2H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,73 (3H, s), 5,16-5,28 (2H, m), 6,40 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,6 Гц), 6,58-6,67 (2H, m), 6,72-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,8 Гц, 9,0 Гц), 7,10-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 483. 8-Хлор-5-({[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору N-[8-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]ацетамида (200 мг) и 6-(4-хлор-2-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октана (202 мг) в N,N-диметилформамиде/2-пропаноле (1:1) (2 мл) добавляли трикалийфосфат (59,2 мг) и смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. К смеси добавляли гидроксид натрия (11,2 мг) и смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Реакционный раствор вливали в воду и реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (279 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74-1,93 (4H, m), 2,33 (1H, brs), 2,53 (4H, brs), 2,97-3,25 (6H, m), 3,68 (3H, s), 3,92 (1H, brs), 5,31 (2H, brs), 6,43 (1H, d, J=8,7 Гц), 6,63-6,72 (2H, m), 6,83-6,93 (1H, m), 6,98-7,11 (5H, m).

Эталонный пример 484. 8-Хлор-5-({[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 483.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,70-1,89 (4H, m), 2,32 (1H, brs), 2,54 (4H, m), 3,00-3,16 (4H, m), 3,30-3,44 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,96 (1H, brs), 5,32 (2H, brs), 6,43 (1H, d, J=8,7 Гц), 6,65-6,72 (2H, m), 6,81-6,93 (2H,

m), 7,01-7,13 (3H, m).

Эталонный пример 485. 8-Хлор-5-({[1-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору N-[8-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]ацетамида (200 мг) и 6-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октана (200 мг) в N,N-диметилформамиде/2-пропаноле (1:1) (2 мл) добавляли трикалийфосфат (59,2 мг) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционный раствор вливали в воду и реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (324 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,76-1,94 (4H, m), 2,30 (1H, brs), 2,53 (4H, brs), 2,92-3,20 (6H, m), 3,68 (3H, s), 3,92 (1H, brs), 5,32 (2H, s), 6,44 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,66-6,70 (2H, m), 6,85 (1H, d, J=10,5 Гц), 7,00-7,13 (3H, m), 7,37 (1H, d, J=7,8 Гц).

Эталонный пример 486. 8-Хлор-5-({[1-(4-этокси-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 483.

^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,29 (3H, t, J=6,9 Гц), 1,60-1,78 (4H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,89-2,98 (4H, m), 3,04 (2H, d, J=5,7 Гц), 3,17-3,23 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,96 (2H, q, J=6,9 Гц), 4,50 (1H, brs), 4,72-4,75 (1H, m), 5,23 (2H, brs), 6,50 (1H, d, J=8,7 Гц), 6,62-6,71 (2H, m), 6,72-6,79 (2H, m), 6,94-7,08 (4H, m).

Эталонный пример 487. 8-Хлор-5-({[4-гидрокси-1-(2,46-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метил}амино)-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 483.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,71-1,89 (4H, m), 2,38 (1H, brs), 2,54 (4H, brs), 2,93-3,06 (2H, m), 3,11 (2H, brs), 3,30-3,44 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,97 (1H, brs), 5,32 (2H, s), 6,43 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,55-6,72 (4H, m), 7,01-7,12 (3H, m).

Эталонный пример 488. 8-Хлор-5-({[1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 485.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,72-1,92 (4H, m), 2,10 (1H, brs), 2,54 (4H, brs), 2,98-3,28 (6H, m), 3,70 (3H, s), 3,90 (1H, brs), 5,32 (2H, brs), 6,44 (1H, d, J=8,7 Гц), 6,66-6,80 (3H, m), 7,01-7,12 (4H, m).

Эталонный пример 489. 5-({[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-7,8-дифтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 485.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,77-1,86 (2H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,56-2,72 (4H, m), 2,98-3,10 (2H, m), 3,15-3,26 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,77-3,83 (1H, m), 5,22 (1H, brs), 6,27 (1H, dd, J=12,4 Гц, 6,3 Гц), 6,71-6,81 (2H, m), 6,87-6,95 (1H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 7,09-7,17 (2H, m).

Эталонный пример 490. 5-({[1-(4-Бром-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-7,8-дифтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 485.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74-1,95 (4H, m), 2,57-2,74 (4H, m), 2,97-3,09 (4H, m), 3,16-3,26 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,77-3,83 (1H, m), 5,22 (2H, brs), 6,27 (1H, dd, J=12,4 Гц, 6,3 Гц), 6,73-6,79 (2H, m), 6,86 (1H, t, J=8,6 Гц), 7,09-7,16 (2H, m), 7,17-7,22 (2H, m).

Эталонный пример 491. 5-{[1-(2-Хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,06 (1H, brs), 2,65-2,68 (2H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 3,07-3,12 (2H, m), 3,21-3,23 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,83 (2H, s), 5,24 (2H, brs), 6,54 (1H, dd, J=9,0, 3,0 Гц), 6,76 (2H, d, J=8,5 Гц), 6,85 (1H, dd, J=12,5H, 9,0 Гц), 6,97 (1H, dt, J=1,5 Гц, 8,0 Гц), 7,10 (1H, dd, J=8,0 Гц, 1,5 Гц), 7,13 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,23 (1H, dt, J=1,5 Гц, 8,0 Гц), 7,37 (1H, dd, J=8,0 Гц, 1,5 Гц).

Эталонный пример 492. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор 5-[(3,5-диметилбензил)окси]-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (630 мг), карбоната калия (335 мг) и 10%-го палладия на углероде (300 мг) в 2-пропаноле (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали и к фильтрату добавляли гидроксид натрия (445 мг), N,N-диметилформамид (15 мл) и 6-(4-хлор-2-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан (740 мг), затем раствор перемешивали при 70°C в течение 19,5 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (370 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,70 (4H, m), 1,80-2,00 (6H), 2,60-2,65 (2H, m), 2,79-2,84 (2H, m), 3,04-

3,13 (2H, m), 3,20-3,24 (3H, m), 3,52-3,62 (1H, m), 3,70-3,90 (6H, m), 5,21 (2H, s), 5,33 (1H, s), 6,51 (1H, d, J=6,0 Гц), 6,74-6,79 (2H, m), 6,88-6,95 (1H, m), 7,01-7,07 (2H, m), 7,11-7,15 (2H, m).

Эталонный пример 493. 1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-{[(8-фтор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 453.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,93 (2H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,10 (1H, s), 3,07-3,15 (2H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 4,00 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,65 (1H, dd, J=8,7 Гц, 3,4 Гц), 6,85-6,93 (2H, m), 6,95 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,24 (1H, dd, J=10, 6 Гц, 8,7 Гц), 8,37 (1H, dd, J=9,1 Гц, 1,6 Гц).

Эталонный пример 494. 1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 453.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-1,98 (2H, m), 1,98-2,06 (2H, m), 2,08 (1H, s), 3,11-3,19 (2H, m), 3,23-3,31 (2H, m), 4,00 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,65 (1H, dd, J=8,6 Гц, 3,4 Гц), 6,92-6,98 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,24 (1H, dd, J=10,5 Гц, 8,6 Гц), 8,37 (1H, dd, J=9,1 Гц, 1,6 Гц).

Эталонный пример 495. Трет-бутил-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

Раствор 8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (4,66 г), трет-бутил-4-(хлорметил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (5,95 г) и карбоната калия (3,55 г) в N-метил-2-пирролидоне (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. К реакционному раствору добавляли воду (400 мл) и этилацетат (100 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Осажденные кристаллы собирали на фильтре и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (8,48 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,41 (9H, s), 2,08-2,15 (2H, m), 2,42-2,48 (2H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,40-3,48 (2H, m), 3,81-3,91 (2H), 4,41-4,47 (2H, m), 5,65-5,82 (1H, m), 6,60 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,2 Гц), 10,01 (1H, brs).

Эталонный пример 496. трет-Бутил-4-{[(8-хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-{[(8-хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (13,7 г) в ацетонитриле (180 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-1,3-диаминопропан (31,8 мл) и метансульфонилхлорид (7,74 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду и осадок собирали на фильтре. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (10,7 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,48 (9H, s), 2,14-2,24 (2H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 2,97-3,02 (2H, m), 3,52-3,59 (2H, m), 3,92-3,98 (2H), 4,42-4,48 (2H, m), 5,76-5,84 (1H, m), 6,51 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,16 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Эталонный пример 497. трет-Бутил-4-{[(8-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 495.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,48 (9H, s), 2,15-2,22 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,93-2,97 (2H, m), 3,55-3,57 (2H, m), 3,93-3,99 (2H, m), 4,40 (2H, brs), 5,72-5,84 (1H, m), 6,43 (1H, d, J=10,9 Гц), 7,75 (1H, brs).

Эталонный пример 498. трет-Бутил-4-{[(7,8-дифтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 495.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,48 (9H, s), 2,13-2,24 (2H, m), 2,60-2,64 (2H, m), 2,93-2,96 (2H, m), 3,52-3,60 (2H, m), 3,92-3,99 (2H, m), 4,37 (2H, brs), 5,71-5,87 (1H, m), 6,37 (1H, dd, J=12,0 Гц, 6,3 Гц), 7,58 (1H, brs).

Эталонный пример 499. трет-Бутил-(3S*,4S*)-4-{[(S-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0,38 г) в ацетоне (3 мл)-воде (1 мл) добавляли водный раствор 4,8 N,N-метилморфолин-N-оксида (0,42 мл) и 4%-й водный раствор тетраоксида осмия (0,01 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 дней. Растворитель отгоняли и полученные неочищенные кристаллы промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (0,36 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,40 (9H, s), 1,54-1,73 (2H, m), 2,44 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,74-3,09 (4H, m), 3,46-3,55 (1H, m), 3,62 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,66-3,85 (2H, m), 3,98 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,58 (1H, brs), 4,92-5,01 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,4 Гц), 10,01 (1H, brs).

Эталонный пример 500. трет-Бутил-(3R,4R)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

К суспензии трет-бутил-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0,753 г) и AD-Mix-beta (2,8 г) в ацетоне (25 мл) добавляли воду (15

мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли водный насыщенный раствор сульфита натрия при ледяном охлаждении и раствор перемешивали в течение 10 мин. Затем раствор экстрагировали с помощью этилацетата, органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат) и перекристаллизовывали из этанола с получением указанного в заголовке соединения (347 мг, свыше 99% э.и.).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,69-1,75 (1H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,36-2,37 (1H, m), 2,51-2,60 (1H, m), 2,64 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,91-3,00 (3H, m), 3,01-3,20 (1H, m), 3,68-4,17 (5H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,51 (1H, brs).

Эталонный пример 501. трет-Бутил-(3S,4S)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (200 мг) и AD-Mix-alpha (743 мг) в ацетоне/воде=(2:1) (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и реакционный раствор обрабатывали аналогично способу в эталонном примере 500 с получением указанного в заголовке соединения (131 мг, 90% э.и.).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,69-1,75 (1H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,26-2,39 (1H, m), 2,52-2,60 (1H, m), 2,64 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,91-3,20 (4H, m), 3,71-4,19 (5H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,50 (1H, brs).

Эталонный пример 502. трет-Бутил-(3R,4R)-4-{[(8-хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 500.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,71-1,77 (1H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,37-2,69 (4H, m), 2,87-3,02 (3H, m), 3,03-3,20 (1H, m), 3,69-4,17 (5H, m), 6,55 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,19 (1H, t, J=8,9 Гц), 7,76 (1H, brs).

Эталонный пример 503. трет-Бутил-(3S,4S)-4-{[(8-хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 501.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,71-1,77 (1H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,36-2,68 (4H, m), 2,86-3,02 (3H, m), 3,03-3,20 (1H, m), 3,67-4,19 (5H, m), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,18 (1H, t, J=8,9 Гц), 7,74 (1H, brs).

Эталонный пример 504. трет-Бутил-(3R*,4R*)-4-{[(8-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-{[(8-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (250 мг) в тетрагидрофуране/воде (3:1) (4 мл) добавляли оксид осмия, Immobilized Catalyst I (содержание: 7%) (110 мг) и N-метилморфолин-N-оксид (0,254 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли водный насыщенный раствор сульфита натрия при ледяном охлаждении, нерастворимые материалы отфильтровывали и фильтрат экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (249 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,71-1,77 (1H, m), 1,83-1,85 (1H, m), 2,20-2,57 (2H, m), 2,62 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,88-3,01 (3H, m), 3,02-3,19 (1H, m), 3,69-4,17 (5H, m), 6,47 (1H, d, J=10,6 Гц), 7,75 (1H, brs).

Эталонный пример 505. трет-Бутил-(3R,4R)-4-{[(8-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 500.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,71-1,77 (1H, m), 1,83-1,85 (1H, m), 2,20-2,57 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,88-3,01 (3H, m), 3,02-3,19 (1H, m), 3,69-4,17 (5H, m), 6,47 (1H, d, J=10,6 Гц), 7,75 (1H, brs).

Эталонный пример 506. трет-Бутил-(3R,4R)-4-{[(7,8-дифтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 500.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,70-1,76 (1H, m), 1,82-1,85 (1H, m), 2,28-2,69 (4H, m), 2,85-3,21 (4H, m), 3,68-4,20 (5H, m), 6,41 (1H, dd, J=11,8 Гц, 6,3 Гц), 7,61 (1H, brs).

Эталонный пример 507. трет-Бутил-(3R*,4R*)-4-{[(7,8-дифтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 504.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,70-1,77 (1H, m), 1,82-1,85 (1H, m), 2,28-2,79 (4H, m), 2,83-3,21 (4H, m), 3,68-4,20 (5H, m), 6,41 (1H, dd, J=11,8 Гц, 6,3 Гц), 7,71 (1H, brs).

Эталонный пример 508. Гидрохлорид 5-{[(3S*,4S*)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 456.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,71-1,80 (1H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 2,47 (2H, t, J=8,0 Гц), 2,83-3,16 (6H,

m), 3,66 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,85-3,95 (1H, m), 4,04 (1H, d, J=8,8 Гц), 5,07 (1H, brs), 5,34-5,44 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,5 Гц), 8,63-8,83 (2H, m), 10,04 (1H, brs).

Эталонный пример 509. Гидрохлорид 5-{[(3R,4R)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 456.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,99-2,05 (1H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 2,85-3,12 (6H, m), 3,66 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,90-3,93 (1H, m), 4,04 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,97-5,22 (1H, m), 5,28-5,51 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,03 (1H, t, J=9,7 Гц), 8,73-8,96 (2H, m), 10,06 (1H, brs).

Эталонный пример 510. 5-{[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 60.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,49-1,55 (1H, m), 1,62-1,72 (1H, m), 1,80-2,10 (1H, широкий сигнал), 2,43-2,49 (2H, m), 2,54-2,62 (2H, m), 2,62-2,75 (2H, m), 2,82-2,95 (2H, m), 3,47-3,54 (1H, m), 3,54 (1H, d, J=8,7 Гц), 3,96 (1H, d, J=8,7 Гц), 4,20 (1H, s), 4,50 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,54 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,7 Гц), 10,02 (1H, brs).

Эталонный пример 511. Гидрохлорид 5-{[(3S,4S)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 456.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,99-2,05 (1H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 2,85-3,12 (6H, m), 3,66 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,90-3,93 (1H, m), 4,04 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,41-5,77 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,6 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 8,76-9,00 (2H, m), 10,05 (1H, brs).

Эталонный пример 512. трет-Бутил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 495.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 2,13-2,23 (2H, m), 2,59-2,67 (2H, m), 2,83-2,92 (2H, m), 3,49-3,60 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,89-3,99 (2H, m), 4,32-4,39 (2H, m), 5,22 (2H, brs), 5,70-5,80 (1H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,71-6,78 (2H, m), 6,81 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,09-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 513. трет-Бутил-(3S*,4S*)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 499.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,64-1,75 (1H, m), 1,78-1,87 (1H, m), 2,26-2,35 (1H, m), 2,48-2,56 (1H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,76-3,00 (3H, m), 3,01-3,18 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,75-3,83 (1H, m), 3,84-3,98 (3H, m), 3,99-4,16 (1H, m), 5,16-5,30 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,72-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,2 Гц), 7,09-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 514. трет-Бутил-(3R,4R)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 500.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,67-1,73 (1H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 2,38-2,39 (1H, m), 2,51-2,68 (3H, m), 2,78-3,18 (4H, m), 3,71-3,82 (4H, m), 3,85-4,18 (4H, m), 5,18-5,27 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,1 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 515. трет-Бутил-(3S,4S)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 501.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,67-1,74 (1H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 2,35-2,68 (4H, m), 2,78-3,19 (4H, m), 3,71-4,18 (8H, m), 5,18-5,27 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 516. трет-Бутил-(3R,4R)-4-({[8-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 43.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,68-1,74 (1H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 2,29 (1H, d, J=6,2 Гц), 2,46-2,78 (5H, m), 2,84-3,19 (2H, m), 3,65-4,17 (8H, m), 5,34-5,41 (2H, m), 6,59 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,71-6,74 (2H, m), 7,07 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,15 (1H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 517. трет-Бутил-(3S,4S)-4-({[8-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 43.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,67-1,74 (1H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 2,27 (1H, d, J=6,2 Гц), 2,46-2,78 (5H, m), 2,84-3,19 (2H, m), 3,65-4,17 (8H, m), 5,34-5,41 (2H, m), 6,59 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,71-6,74 (2H, m), 7,05-7,08 (2H, m), 7,15 (1H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 518. трет-Бутил-(3R,4R)-4-({[8-хлор-7-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 43.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,69-1,75 (1H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 2,19-2,74 (6H, m), 2,84-3,21 (2H, m), 3,63-4,19 (8H, m), 5,35-5,42 (2H, m), 6,53 (1H, d, J=10,5 Гц), 6,72-6,75 (2H, m), 7,06 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 519. трет-Бутил-(3R*,4R*)-4-({[8-хлор-7-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 43.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,68-1,75 (1H, m), 1,81-1,83 (1H, m), 2,18-2,24 (1H, m), 2,40-2,73 (5H, m), 2,84-3,21 (2H, m), 3,63-4,19 (8H, m), 5,35-5,42 (2H, m), 6,53 (1H, d, J=10,5 Гц), 6,72-6,75 (2H, m), 7,05-7,07 (2H, m).

Эталонный пример 520. трет-Бутил-(3R,4R)-4-({[7,8-дифтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 43.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,68-1,74 (1H, m), 1,80-1,83 (1H, m), 2,21-2,70 (4H, m), 2,73-2,86 (2H, m), 2,86-3,22 (2H, m), 3,63-4,19 (8H, m), 5,19-5,27 (2H, m), 6,46 (1H, dd, J=11,4 Гц, 5,9 Гц), 6,76-6,79 (2H, m), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 521. трет-Бутил-(3R*,4R*)-4-({[7,8-дифтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 43.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,68-1,74 (1H, m), 1,80-1,83 (1H, m), 2,21-2,70 (4H, m), 2,73-2,86 (2H, m), 2,86-3,22 (2H, m), 3,63-4,19 (8H, m), 5,19-5,27 (2H, m), 6,46 (1H, dd, J=11,5 Гц, 5,9 Гц), 6,76-6,79 (2H, m), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 522. Гидрохлорид 5-{[(3S*,4S*)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 456.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,70-1,80 (1H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 2,56-2,65 (2H, m), 2,81-3,16 (6H, m), 3,65 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,68 (3H, s), 3,86-3,95 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 5,00-5,20 (3H, m), 5,40 (1H, brs), 6,67 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,4 Гц), 6,77-6,84 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J=13,1 Гц, 9,1 Гц), 7,04-7,11 (2H, m), 8,91 (2H, brs).

Эталонный пример 523. 5-{[(3S*,4S*)-3,4-Дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 457.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66-1,76 (1H, m), 1,78-1,87 (1H, m), 1,96-2,44 (2H, br), 2,59-2,68 (2H, m), 2,75-3,02 (6H, m), 3,73 (3H, s), 3,74-3,80 (1H, m), 3,85-3,93 (2H, m), 5,15-5,30 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,72-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,08-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 524. 5-{[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору трет-бутил-(3R,4R)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,89 г) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционному раствору добавляли 5н. водный раствор гидроксида натрия и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния и отгоняли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (1,84 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,69-1,78 (1H, m), 1,82-1,86 (1H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,80-3,02 (6H, m), 3,71-3,95 (6H, m), 5,17-5,26 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,74-6,76 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,0 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 525. 5-{[(3S,4S)-3,4-Дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 524.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,73-1,78 (1H, m), 1,82-1,86 (1H, m), 2,56-2,66 (2H, m), 2,79-3,06 (6H, m), 3,71-3,92 (6H, m), 5,17-5,26 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,76 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,11 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 526. 5-{[(3S*,4S*)-1-(2,4-Дихлорфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере аргона к раствору гидрохлорида 5-{[(3S*,4S*)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,37 г) 1-бром-2,4-дихлорбензола (0,20 г), триэтиламина (0,27 мл) и трет-бутоксида натрия (0,18 г) в толуоле (3 мл) добавляли 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (15 мг) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (7 мг) и реакционную смесь перемешивали при нагревании при 100°C в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,94-2,00 (2H, m), 2,44-2,51 (1H, m), 2,61-2,71 (3H, m), 2,80-2,96 (3H, m), 2,97-3,14 (2H, m), 3,24-3,33 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,94 (1H, d, J=9,2 Гц), 4,00-4,08 (2H, m), 5,15-5,34 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,4 Гц), 6,67-6,80 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,1 Гц), 7,00 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,09-7,16 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц), 7,38 (1H, d, J=2,4 Гц).

Эталонный пример 527. 5-{[(3S*,4S*)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,93-2,00 (2H, m), 2,42-2,50 (1H, m), 2,58-2,70 (3H, m), 2,79-2,97 (3H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 3,30-3,39 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,94 (1H, d, J=9,1 Гц), 3,97-4,07 (2H, m), 5,14-5,32 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,79 (2H, m), 6,81-6,95 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 528. 2-[(3R,4R)-4-({[8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил]-5-иодпиридин-3-карбонитрил.

Раствор 2-хлор-5-иодпиридин-3-карбонитрила (0,675 г), 5-{[(3R,4R)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (1 г) и карбоната калия (0,642 г) в N-метил-2-пирролидоне (20 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду и реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (678 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,92 (1H, m), 1,96-2,00 (1H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,77-2,87 (2H, m), 2,89-3,04 (2H, m), 3,26-3,30 (1H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,90-4,00 (3H, m), 4,15-4,20 (1H, m), 4,25-4,29 (1H, m), 5,18-5,27 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,98 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,46 (1H, d, J=2,3 Гц).

Эталонный пример 529. 2-[(3S,4S)-4-({[8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил]-5-иодпиридин-3-карбонитрил.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 528.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,91 (1H, m), 1,95-1,99 (1H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,77-2,87 (2H, m), 2,89-3,04 (2H, m), 3,26-3,30 (1H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,90-4,00 (3H, m), 4,15-4,20 (1H, m), 4,25-4,29 (1H, m), 5,18-5,27 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,1 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,98 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,46 (1H, d, J=2,3 Гц).

Эталонный пример 530. трет-Бутил-(3S*,4S*)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-(3S*,4S*)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилата (5,31 г) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли имидазол (2,72 г) и трет-бутилдиметилхлорсилан (3,01 г) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой, 2М раствором лимонной кислоты и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (5,5 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,67-1,75 (1H, m), 1,82-1,99 (1H, m), 2,42-2,68 (3H, m), 2,70-3,18 (4H, m), 3,55 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,73 (3H, s), 3,77-4,15 (4H, m), 5,14-5,32 (2H, m), 6,45 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,3 Гц), 6,71-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,0 Гц), 7,08-7,15 (2H, m).

Эталонный пример 531. трет-Бутил-(3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 530.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,67-1,76 (1H, m), 1,82-2,00 (1H, m), 2,42-2,68 (3H, m), 2,70-3,18 (4H, m), 3,55 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,73 (3H, s), 3,78-4,16 (4H, m), 5,16-5,29 (2H, m), 6,45 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,3 Гц), 6,71-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,0 Гц), 7,07-7,15 (2H, m).

Эталонный пример 532. трет-Бутил-(3S,4S)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 530.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,67-1,76 (1H, m), 1,81-

1,99 (1H, m), 2,42-2,69 (3H, m), 2,70-3,18 (4H, m), 3,55 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,73 (3H, s), 3,77-4,16 (4H, m), 5,14-5,31 (2H, m), 6,45 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,3 Гц), 6,71-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,0 Гц), 7,07-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 533. трет-Бутил-(3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[8-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 530.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,18 (3H, s), 0,07 (3H, brs), 0,83 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,69-1,72 (1H, m), 1,80-1,98 (1H, m), 2,42-3,15 (7H, m), 3,56 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,72 (3H, s), 3,77-4,17 (4H, m), 5,32 (1H, d, J=15,3 Гц), 5,43 (1H, d, J=15,2 Гц), 6,52 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,68-6,71 (2H, m), 7,05 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,14 (1H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 534. трет-Бутил-(3S,4S)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[8-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 530.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,18 (3H, s), 0,07 (3H, brs), 0,83 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,69-1,72 (1H, m), 1,80-1,98 (1H, m), 2,42-3,15 (7H, m), 3,56 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,72 (3H, s), 3,77-4,17 (4H, m), 5,32 (1H, d, J=14,7 Гц), 5,43 (1H, d, J=15,2 Гц), 6,52 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,68-6,71 (2H, m), 7,05 (2H, d, J=8,7 Гц), 7,14 (1H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 535. трет-Бутил-(3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[8-хлор-7-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1, 2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 530.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,07 (3H, brs), 0,84 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,70-1,73 (1H, m), 1,78-1,97 (1H, m), 2,42-3,18 (7H, m), 3,54 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,73 (3H, s), 3,76-4,16 (4H, m), 5,32 (1H, d, J=15,1 Гц), 5,44 (1H, d, J=15,2 Гц), 6,45 (1H, d, J=10,5 Гц), 6,71 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,04 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 536. трет-Бутил-(3R*,4R*)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[8-хлор-7-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 530.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,07 (3H, brs), 0,84 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,70-1,73 (1H, m), 1,77-1,95 (1H, m), 2,42-3,18 (7H, m), 3,54 (1H, d, J=8,4 Гц), 3,73 (3H, s), 3,76-4,16 (4H, m), 5,32 (1H, d, J=15,8 Гц), 5,44 (1H, d, J=15,1 Гц), 6,45 (1H, d, J=10,4 Гц), 6,71 (2H, d, J=8,7 Гц), 7,04 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 537. трет-Бутил-(3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[7,8-дифтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 530.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,09 (3H, brs), 0,84 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,70-1,73 (1H, m), 1,77-1,97 (1H, m), 2,38-3,20 (7H, m), 3,51 (1H, d, J=8,4 Гц), 3,71-4,16 (7H, m), 5,23 (2H, brs), 6,38 (1H, dd, J=11,5 Гц, 5,8 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 538. трет-Бутил-(3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[7,8-дифтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 530.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,09 (3H, brs), 0,84 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,70-1,73 (1H, m), 1,77-1,97 (1H, m), 2,41-3,18 (7H, m), 3,51 (1H, d, J=8,4 Гц), 3,71-4,16 (7H, m), 5,23 (2H, brs), 6,38 (1H, dd, J=11,5 Гц, 5,9 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 539. 5-({(3R*,4R*)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-[(триметилсилил)окси]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору трет-бутил-(3S*,4S*)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,82 г) и 2,6-лютидина (1,31 мл) в дихлорметане (1 мл) добавляли по каплям триметилсилилтрифторметансульфонат (2,04 мл) при охлаждении с помощью водяной бани и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель с получением указанного в заголовке соединения. Соединение применяли для следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,14 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,68-1,88 (2H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,77-3,04 (6H, m), 3,70 (1H, d, J=8,2 Гц), 3,73 (3H, s), 3,77-3,83 (1H, m), 3,97 (1H, d, J=8,2 Гц), 5,16-5,30 (2H, m), 6,40 (1H, d, J=9,0 Гц, 3,2 Гц), 6,71-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,0 Гц), 7,08-

7,15 (2H, m).

Эталонный пример 540. 5-({(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-[(триметилсилил)окси]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 539.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,13 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,68-1,88 (2H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,77-3,02 (6H, m), 3,69 (1H, d, J=8,2 Гц), 3,73 (3H, s), 3,74-3,80 (1H, m), 3,97 (1H, d, J=8,2 Гц), 5,16-5,29 (2H, m), 6,41 (1H, d, J=9,0 Гц, 3,2 Гц), 6,71-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,0 Гц), 7,08-7,15 (2H, m).

Эталонный пример 541. 5-({(3S,4S)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-[(триметилсилил)окси]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 539.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,13 (9H, s), 0,82 (9H, s), 1,68-1,86 (2H, m), 2,59-2,66 (2H, m), 2,76-3,01 (6H, m), 3,69 (1H, d, J=8,2 Гц), 3,73 (3H, s), 3,74-3,80 (1H, m), 3,97 (1H, d, J=8,2 Гц), 5,16-5,29 (2H, m), 6,41 (1H, d, J=9,0 Гц, 3,2 Гц), 6,71-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,0 Гц), 7,08-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 542. 5-({(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-[(триметилсилил)окси]пиперидин-4-ил}метокси)-8-хлор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 539.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,12 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,69-1,78 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=6,7 Гц), 2,69-2,97 (6H, m), 3,69-3,71 (5H, m), 3,98 (1H, d, J=8,2 Гц), 5,34 (1H, d, J=15,3 Гц), 5,41 (1H, d, J=15,2 Гц), 6,48 (1H, d, J=8,9 Гц), 6,68-6,71 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,15 (1H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 543. 5-({(3S,4S)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-[(триметилсилил)окси]пиперидин-4-ил}метокси)-8-хлор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 539.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,13 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,75-1,78 (1H, m), 1,86-1,94 (1H, m), 2,52-2,55 (2H, m), 2,67-3,04 (6H, m), 3,54-3,56 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,83-3,85 (1H, m), 3,90-3,99 (2H, m), 5,34-5,41 (2H, m), 6,46 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,68-6,70 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,13-7,15 (1H, m).

Эталонный пример 544. 5-({(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-[(триметилсилил)окси]пиперидин-4-ил}метокси)-8-хлор-7-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 539.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,15 (9H, s), 0,84 (9H, s), 1,77-1,80 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 2,65-2,78 (2H, m), 2,97-3,09 (4H m), 3,15-3,56 (1H, m), 3,69-3,72 (4H, m), 3,87-3,90 (1H, m), 3,97 (1H, d, J=8,1 Гц), 5,35 (1H, d, J=15,1 Гц), 5,42 (1H, d, J=15,1 Гц), 6,37 (1H, d, J=10,4 Гц), 6,70 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,04 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 545. 5-({(3R*,4R*)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-[(триметилсилил)окси]пиперидин-4-ил}метокси)-8-хлор-7-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 539.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,13 (9H, s), 0,84 (9H, s), 1,67-1,77 (1H, m), 2,52-2,55 (2H, m), 2,64-2,81 (4H, m), 2,86-2,96 (2H, m), 3,66-3,72 (5H, m), 3,95 (1H, d, J=8,1 Гц), 5,34 (1H, d, J=15,2 Гц), 5,42 (1H, d, J=15,2 Гц), 6,40 (1H, d, J=10,6 Гц), 6,69-6,72 (2H, m), 7,03-7,06 (2H, m).

Эталонный пример 546. 5-({(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-[(триметилсилил)окси]пиперидин-4-ил}метокси)-7,8-дифтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 539.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,11 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,17 (9H, s), 0,84 (9H, s), 1,83-1,86 (1H, m), 2,08-2,15 (2H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,82-2,84 (2H, m), 3,05-3,25 (4H, m), 3,69 (1H, d, J=8,1 Гц), 3,75 (3H, s), 3,97 (1H, d, J=8,1 Гц), 4,04 (1H, dd, J=10,7 Гц, 4,8 Гц), 5,23 (2H, s), 6,29 (1H, dd, J=11,4 Гц, 5,8 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 547. 5-({(3R*,4R*)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-[(триметилсилил)окси]пиперидин-4-ил}метокси)-7,8-дифтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 539.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,11 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,14 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 2,58-2,67 (2H, m), 2,82-3,02 (6H, m), 3,65 (1H, d, J=8,0 Гц), 3,74 (3H, s), 3,77-3,80 (1H, m), 3,94 (1H, d, J=8,0 Гц), 5,23 (2H, s), 6,32 (1H, dd, J=11,6 Гц, 5,7 Гц), 6,75-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 548. 5-{[(3R*,4R*)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор 5-({(3R*,4R*)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-[(триметилсилил)окси]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (1,74 г) и карбоната калия (1,95 г) в метаноле (45 мл) перемешивали при 50°C в течение 18 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали

с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,17 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,71-1,79 (1H, m), 1,84-1,95 (1H, m), 2,46-2,70 (3H, m), 2,74-3,02 (6H, m), 3,54 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,73 (3H, s), 3,82 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,87-3,94 (1H, m), 5,22 (2H, brs), 6,47 (1H, d, J=9,0 Гц, 3,3 Гц), 6,71-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,08-7,15 (2H, m).

Эталонный пример 549. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 548.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,71-1,79 (1H, m), 1,84-1,95 (1H, m), 2,44-2,70 (3H, m), 2,74-3,02 (6H, m), 3,54 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,73 (3H, s), 3,83 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,87-3,95 (1H, m), 5,22 (2H, brs), 6,47 (1H, d, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,71-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,08-7,15 (2H, m).

Эталонный пример 550. 5-{[(3S,4S)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 548.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,71-1,79 (1H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 2,42-2,70 (3H, m), 2,74-3,02 (6H, m), 3,54 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,73 (3H, s), 3,83 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,88-3,95 (1H, m), 5,22 (2H, brs), 6,47 (1H, d, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,72-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,08-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 551. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 548.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,19 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,73-1,76 (1H, m), 1,85-1,90 (1H, m), 2,52-2,55 (3H, m), 2,63-2,85 (4H, m), 2,91-2,98 (2H, m), 3,55 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,72 (3H, s), 3,84 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,88 (1H, dd, J=10,3 Гц, 5,2 Гц), 5,33 (1H, d, J=15,1 Гц), 5,43 (1H, d, J=15,1 Гц), 6,54 (1H, d, J=8,9 Гц), 6,68-6,71 (2H, m), 7,06 (2H, d, J=8,6 Гц), 7, 14 (1H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 552. 5-{[(3S,4S)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 548.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,19 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,72-1,76 (1H, m), 1,85-1,92 (1H, m), 2,52-2,55 (3H, m), 2,63-2,85 (4H, m), 2,91-2,98 (2H, m), 3,55 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,72 (3H, s), 3,84 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,88 (1H, dd, J=10,3 Гц, 5,3 Гц), 5,33 (1H, d, J=15,1 Гц), 5,43 (1H, d, J=15,1 Гц), 6,54 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,68-6,71 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,14 (1H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 553. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-7-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 548.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,18 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,74-1,77 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,53-2,55 (3H, m), 2,63-2,69 (1H, m), 2,76-2,82 (3H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 3,53 (1H, d, J=8,4 Гц), 3,72 (3H, s), 3,81 (1H, d, J=8,4 Гц), 3,87 (1H, dd, J=10,3 Гц, 5,2 Гц), 5,33 (1H, d, J=15,2 Гц), 5,44 (1H, d, J=15,2 Гц), 6,47 (1H, d, J=10,6 Гц), 6,69-6,72 (2H, m), 7,03-7,06 (2H, m).

Эталонный пример 554. 5-{[(3R*,4R*)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-7-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 548.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,18 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,74-1,77 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,52-2,55 (3H, m), 2,63-2,69 (1H, m), 2,76-2,82 (3H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 3,53 (1H, d, J=8,4 Гц), 3,72 (3H, s), 3,80 (1H, d, J=8,4 Гц), 3,86 (1H, dd, J=10,3 Гц, 5,2 Гц), 5,33 (1H, d, J=15,3 Гц), 5,44 (1H, d, J=15,4 Гц), 6,47 (1H, d, J=10,6 Гц), 6,69-6,72 (2H, m), 7,03-7,06 (2H, m).

Эталонный пример 555. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 548.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,73-1,76 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,53-2,67 (3H, m), 2,76-2,98 (6H, m), 3,50 (1H, d, J=8,4 Гц), 3,74 (3H, s), 3,78 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,88 (1H, dd, J=10,3 Гц, 5,3 Гц), 5,23 (2H, s), 6,40 (1H, dd, J=11,6 Гц, 5,9 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 556. 5-{[(3R*,4R*)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 548.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,73-1,77 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,53-2,67 (3H, m), 2,76-2,98 (6H, m), 3,50 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,74 (3H, s), 3,78 (1H, d, J=8,4 Гц), 3,88 (1H, dd, J=10,3 Гц, 5,2 Гц), 5,23 (2H, s), 6,40 (1H, dd, J=11,6 Гц, 5,9 Гц), 6,74-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 557. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлор-2-фторфенил)-

4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,83-1,91 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,50-2,54 (1H, m), 2,57-2,70 (2H, m), 2,80-2,96 (3H, m), 3,02-3,19 (2H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 3,63 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,12-4,18 (1H, m), 5,23 (2H, brs), 6,48 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,3 Гц), 6,72-6,78 (2H, m), 6,79-6,94 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 558. 5-{[(3S,4S)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,82-1,91 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,50-2,56 (1H, m), 2,57-2,71 (2H, m), 2,79-2,96 (3H, m), 3,02-3,19 (2H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 3,63 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,12-4,18 (1H, m), 5,23 (2H, brs), 6,48 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,3 Гц), 6,71-6,78 (2H, m), 6,79-6,94 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 559. 5-{[(3R*,4R*)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-гидрокси-1-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 2,52 (1H, d, J=2,5 Гц), 2,59-2,69 (2H, m), 2,80-2,96 (3H, m), 3,03-3,06 (2H, m), 3,17-3,20 (1H, m), 3,63 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,12-4,16 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц), 6,74 (2H, d, J=8,5 Гц), 6,79 (1H, d, J=7,0 Гц), 6,83 (1H, dd, J=12,5 Гц, 9,0 Гц), 6,87 (1H, d, J=10,0 Гц), 7,11 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 560. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-гидрокси-1-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,89 (1H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 2,51 (1H, d, J=2,3 Гц), 2,59-2,69 (2H, m), 2,81-2,95 (3H, m), 3,03-3,06 (2H, m), 3,18 (1H, dd, J=10,8 Гц, 5,2 Гц), 3,63 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J=8,6 Гц), 4,12-4,16 (1H, m), 5,23 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,76 (2H, m), 6,79 (1H, d, J=7,0 Гц), 6,82-6,88 (2H, m), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 561. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2-хлор-4-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,13-2,19 (1H, m), 2,55-2,59 (3H, m), 2,68-2,89 (3H, m), 2,99-3,22 (3H, m), 3,66 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,17 (1H, dd, J=10,3 Гц, 5,3 Гц), 5,33 (1H, d, J=15,1 Гц), 5,44 (1H, d, J=15,1 Гц), 6,56 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,70 (2H, d, J=8,6 Гц), 6,93-6,97 (1H, m), 7,02-708 (3H, m), 7,13-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 562. 5-{[(3S,4S)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2-хлор-4-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,14-2,20 (1H, m), 2,55-2,59 (3H, m), 2,68-2,89 (3H, m), 2,99-3,22 (3H, m), 3,66 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J=8,6 Гц), 4,17 (1H, dd, J=10,2 Гц, 5,2 Гц), 5,33 (1H, d, J=15,0 Гц), 5,44 (1H, d, J=15,0 Гц), 6,56 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,70 (2H, d, J=8,6 Гц), 6,93-6,97 (1H, m), 7,02-7,08 (3H, m), 7,13-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 563. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2-хлор-4-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-7-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,86-1,88 (1H, m), 2,11-2,17 (1H, m), 2,55-2,59 (3H, m), 2,63-2,85 (3H, m), 2,99-3,22 (3H, m), 3,63 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,72 (3H, s), 3,83 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,14 (1H, dd, J=10,2 Гц, 5,2 Гц), 5,33 (1H, d, J=15,2 Гц), 5,45 (1H, d, J=15,2 Гц), 6,49 (1H, d, J=10,5 Гц), 6,70-6,72 (2H, m), 6,93-6,97 (1H, m), 7,02-7,07 (3H, m), 7,15 (1H, dd, J=8,3 Гц, 2,9 Гц).

Эталонный пример 564. 5-{[(3R*,4R*)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2-хлор-4-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-7-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,86-1,88 (1H, m), 2,11-2,18 (1H, m), 2,55-2,84 (6H, m), 2,99-3,22 (3H, m), 3,63 (1H, d, J=8,4 Гц), 3,72 (3H, s), 3,83 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,14 (1H, dd, J=10,2 Гц, 5,3 Гц), 5,33 (1H, d, J=14,9 Гц), 5,45 (1H, d, J=14,6 Гц), 6,49 (1H, d, J=10,5 Гц), 6,70-6,72 (2H, m), 6,93-6,97 (1H, m), 7,02-7,07 (3H, m), 7,15 (1H, dd, J=8,3 Гц, 2,9 Гц).

Эталонный пример 565. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-

2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,12-2,18 (1H, m), 2,51 (1H, d, J=2,3 Гц), 2,59-2,69 (2H, m), 2,81-2,93 (3H, m), 3,03-3,33 (3H, m), 3,62 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J=8,6 Гц), 4,13 (1H, dd, J=10,4 Гц, 5,2 Гц), 5,23 (2H, brs), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,73-6,77 (3H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9, 1 Гц), 7,07-7,12 (3H, m).

Эталонный пример 566. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2,4-дихлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,14-2,20 (1H, m), 2,58 (1H, d, J=2,4 Гц), 2,61-2,70 (2H, m), 2,76 (1H, t, J=10,7 Гц), 2,84-2,97 (2H, m), 3,05-3,12 (2H, m), 3,25-3,28 (1H, m), 3,64 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J=8,6 Гц), 4,17 (1H, dd, J=10,3 Гц, 5,3 Гц), 5,17-5,28 (2H, m), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,76 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 6,99 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,20 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,5 Гц), 7,39 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 567. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,86-1,90 (1H, m), 2,14-2,20 (1H, m), 2,57 (1H, d, J=2,4 Гц), 2,63-2,66 (2H, m), 2,75 (1H, t, J=10,7 Гц), 2,83-2,96 (2H, m), 3,06-3,08 (2H, m), 3,28 (1H, dd, J=11,1 Гц, 5,2 Гц), 3,64 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J=8,6 Гц), 4,17 (1H, dd, J=10,3 Гц, 5,3 Гц), 5,19-5,27 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,1 Гц), 6,73-6,76 (2H, m), 6,82-6,87 (2H, m), 7,12 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,42 (1H, d, J=7,6 Гц).

Эталонный пример 568. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2,5-дихлор-4-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,14-2,20 (1H, m), 2,56 (1H, d, J=2,3 Гц), 2,62-2,66 (2H, m), 2,75 (1H, t, J=10,6 Гц), 2, 83-3, 11 (4H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,64 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J=8,6 Гц), 4,16 (1H, dd, J=10,3 Гц, 5,3 Гц), 5,19-5,27 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,73-6,76 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,08 (1H, d, J=7,1 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,21 (1H, d, J=4,4 Гц).

Эталонный пример 569. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-этокси-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,40 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,84-1,88 (1H, m), 2,12-2,21 (1H, m), 2,53-3,23 (9H, m), 3,63 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J=8,3 Гц), 3,98 (2H, q, J=7,1 Гц), 4,16 (1H, dd, J=10,0 Гц, 5,2 Гц), 5,23 (2H, brs), 6,47-6,50 (1H, m), 6,61-6,67 (2H, m), 6,74-6,76 (2H, m), 6,81-6,94 (2H, m), 7,11-7,13 (2H, m).

Эталонный пример 570. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2-хлор-4-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,11 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,12-2,17 (1H, m), 2,58-2,93 (6H, m), 2,99-3,23 (3H, m), 3,60 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,74 (3H, s), 3,81 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,15 (1H, dd, J=10,3 Гц, 5,3 Гц), 5,24 (2H, brs), 6,41 (1H, dd, J=11,5 Гц, 5,9 Гц), 6,75-6,78 (2H, m), 6,94-6,97 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J=8,9 Гц, 5,5 Гц), 7,11-7,16 (3H, m).

Эталонный пример 571. 5-{[(3R*,4R*)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2-хлор-4-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,11 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,11-2,18 (1H, m), 2,58-2,92 (6H, m), 2,99-3,23 (3H, m), 3,60 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,74 (3H, s), 3,81 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,15 (1H, dd, J=10,3 Гц, 5,3 Гц), 5,24 (2H, brs), 6,41 (1H, dd, J=11,6 Гц, 5,9 Гц), 6,75-6,78 (2H, m), 6,94-6,97 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J=9,0 Гц, 5,5 Гц), 7,11-7,16 (3H, m).

Эталонный пример 572. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2,4-дихлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,13-2,19 (1H, m), 2,54-2,58 (3H, m), 2,69-2,86 (3H, m), 3,02-3,12 (2H, m), 3,24-3,27 (1H, m), 3,65 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,14-4,18 (1H, m), 5,33 (1H, d, J=15,1 Гц), 5,44 (1H, d, J=14,8 Гц), 6,55 (1H, d,

J=8,9 Гц), 6,68-6,71 (2H, m), 6,99 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,07 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,15 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,20 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,4 Гц), 7,38 (1H, d, J=2,4 Гц).

Эталонный пример 573. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2,5-дихлор-4-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,12-2,19 (1H, m), 2,55-2,57 (3H, m), 2,67-2,86 (3H, m), 2,98-3,20 (3H, m), 3,65 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J=8,6 Гц), 4,14-4,17 (1H, m), 5,33 (1H, d, J=15,2 Гц), 5,44 (1H, d, J=15,2 Гц), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,68-6,71 (2H, m), 7,06-7,09 (3H, m), 7,16 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,22 (1H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 574. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,13-2,17 (1H, m), 2,54-2,57 (3H, m), 2,67-2,86 (3H, m), 3,05-3,07 (2H, m), 3,26-3,29 (1H, m), 3,65 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J=8,6 Гц), 4,14-4,17 (1H, m), 5,33 (1H, d, J=15,1 Гц), 5,44 (1H, d, J=15,1 Гц), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,68-6,71 (2H, m), 6,86 (1H, d, J=10,5 Гц), 7,05-7,08 (2H, m), 7,16 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,41 (1H, d, J=7,6 Гц).

Эталонный пример 575. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2-хлор-4-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,14-2,21 (1H, m), 2,58 (1H, d, J=2,2 Гц), 2,59-2,69 (2H, m), 2,76 (1H, t, J=10,6 Гц), 2,84-3,13 (4H, m), 3,18-3,25 (1H, m), 3,65 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,73 (3H, s), 3,86 (1H, d, J=8,6 Гц), 4,18 (1H, dd, J=10,3 Гц, 5,3 Гц), 5,19-5,27 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,73-6,76 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,0 Гц), 6,93-6,97 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J=8,8 Гц, 5,4 Гц), 7,11-7,16 (3H, m).

Эталонный пример 576. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,87 (1H, m), 2,12-2,17 (1H, m), 2,51-2,85 (6H, m), 3,03-3,17 (2H, m), 3,29-3,32 (1H, m), 3,63 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J=8,6 Гц), 4,10-4,13 (1H, m), 5,33 (1H, d, J=15,2 Гц), 5,44 (1H, d, J=14,8 Гц), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,54-6,56 (2H, m), 6,74 (1H, dd, J=10,5 Гц, 7,6 Гц), 7,05-7,10 (3H, m), 7,15 (1H, d, J=8,7 Гц).

Эталонный пример 577. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,08-2,15 (1H, m), 2,51 (1H, d, J=2,3 Гц), 2,58-2,69 (2H, m), 2,78-2,89 (3H, m), 3,03-3,33 (3H, m), 3,58 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,74 (3H, s), 3,81 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,10-4,14 (1H, m), 5,23 (2H, brs), 6,41 (1H, dd, J=11,5 Гц, 6,0 Гц), 6,73-6,77 (3H, m), 7,07-7,12 (3H, m).

Эталонный пример 578. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,10 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,81-1,85 (1H, m), 2,09-2,15 (1H, m), 2,53-2,64 (3H, m), 2,72-2,83 (2H, m), 2,89-2,93 (1H, m), 3,07-3,13 (1H, m), 3,39-3,48 (2H, m), 3,60 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,73 (3H, s), 3,83 (1H, d, J=8,6 Гц), 4,07-4,10 (1H, m), 5,22 (2H, brs), 6,46 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,75 (2H, m), 6,81-6,87 (3H, m), 7,11 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,20-7,24 (2H, m).

Эталонный пример 579. 5-({(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,13-2,19 (1H, m), 2,53 (1H, d, J=2,3 Гц), 2,61-2,66 (2H, m), 2,84-2,91 (3H, m), 3,06-3,32 (3H, m), 3,63 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,73 (3H, s), 3,86 (1H, d, J=8,6 Гц), 4,15 (1H, dd, J=10,4 Гц, 5,3 Гц), 5,23 (2H, brs), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,2 Гц), 6,75 (2H, d, J=8,6 Гц), 6,84 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,1 Гц), 6,96-7,00 (3H, m), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 580. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,15-2,20 (1H, m), 2,55 (1H, d, J=2,3 Гц), 2,59-2,69 (2H, m), 2,83-2,95 (3H, m), 3,06-3,38 (3H, m), 3,63 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,73 (3H, s), 3,86 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,17 (1H, dd, J=10,4 Гц, 5,3 Гц), 5,23 (2H, brs), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,76 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 6,93-7,09 (4H, m), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 581. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,87-1,90 (1H, m), 2,16-2,22 (1H, m), 2,60 (1H, d, J=2,4 Гц), 2,63-2,67 (2H, m), 2,79 (1H, t, J=10,7 Гц), 2,85-2,98 (2H, m), 3,10-3,13 (2H, m), 3,32-3,35 (1H, m), 3,65 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,73 (3H, s), 3,86 (1H, d, J=8,6 Гц), 4,20 (1H, dd, J=10,3 Гц, 5,3 Гц), 5,19-5,27 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,76 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 6,99 (1H, dt, J=1,4 Гц, 7,6 Гц), 7,08 (1H, dd, J=8,0 Гц, 1,4 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,7 Гц), 7,22-7,25 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J=7,9 Гц, 1,5 Гц).

Эталонный пример 582. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2,4-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 2,53 (1H, d, J=2,3 Гц), 2,59-3,25 (8H, m), 3,63 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J=8,6 Гц), 4,14-4,17 (1H, m), 5,23 (2H, brs), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,76 (2H, m), 6,79-6,86 (3H, m), 6,94-6,97 (1H, m), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 583. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,78-1,81 (1H, m), 2,08-2,15 (1H, m), 2,58 (1H, d, J=2,3 Гц), 2,59-2,70 (2H, m), 2,84-3,05 (3H, m), 3,14 (1H, dd, 11,7 Гц, 5,3 Гц), 3,25-3,29 (1H, m), 3,46-3,50 (1H, m), 3,62 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,73 (3H, s), 3,86 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,10 (1H, dd, J=10,3 Гц, 5,5 Гц), 5,23 (2H, brs), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,76 (2H, m), 6,81-6,94 (4H, m), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 584. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-гидрокси-1-фенилпиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,67-1,70 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,50-3,00 (6H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,61 (1H, d, J=8,7 Гц), 3,67 (3H, s), 3,91-3,95 (2H, m), 4,43 (1H, s), 5,02-5,16 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,3 Гц), 6,76-6,79 (3H, m), 6,92-704 (5H, m), 7,22-7,25 (2H, m).

Эталонный пример 585. 5-({(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-гидрокси-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,68-1,70 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,45-3,03 (6H, m), 3,40-3,51 (2H, m), 3,61 (1H, d, J=8,7 Гц), 3,67 (3H, s), 3,91-3,94 (2H, m), 4,48 (1H, s), 5,02-5,16 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,3 Гц), 6,76-6,78 (2H, m), 6,92-7,04 (5H, m), 7,21 (2H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 586. 5-({(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-[4-(дифторметокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,67-1,70 (1H, m), 1,93-1,98 (1H, m), 2,50-3,00 (6H, m), 3,41-3,51 (2H, m), 3,61 (1H, d, J=8,7 Гц), 3,67 (3H, s), 3,91-3,95 (2H, m), 4,44 (1H, s), 5,01-5,17 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J=9,4 Гц, 3,1 Гц), 6,78 (2H, d, J=8,7 Гц), 6,91-7,07 (7H, m).

Эталонный пример 587. 5-{[(3R*,4R*)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,82-1,89 (1H, m), 2,08-2,18 (1H, m), 2,53 (1H, d, J=2,5 Гц), 2,58-2,69 (2H, m), 2,78-2,91 (3H, m), 3,02-3,10 (1H, m), 3,11-3,17 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,58 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,74 (3H, s), 3,80 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,09-4,15 (1H, m), 5,24 (2H, brs), 6,39 (1H, dd, J=12,0 Гц, 6,0 Гц), 6,74-6,79 (2H, m), 6,87-6,92 (1H, m), 7,04-7,09 (2H, m), 7,09-7,14 (2H, m).

Эталонный пример 588. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-7-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,09-2,16 (1H, m), 2,53-2,57 (3H, m), 2,63-2,86 (3H, m), 3,03-3,30 (3H, m), 3,61 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,72 (3H, s), 3,83 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,09-4,13 (1H, m), 5,33 (1H, d, J=15,2 Гц), 5,45 (1H, d, J=15,2 Гц), 6,48 (1H, d, J=10,5 Гц), 6,69-6,72

(2H, m), 6,87-6,91 (1H, m), 7,04-7,08 (4H, m).

Эталонный пример 589. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

НЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,82-1,89 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,51-2,58 (3H, m), 2,65-2,64 (1H, m), 2,78-2,87 (2H, m), 3,03-3,09 (1H, m), 3,11-3,18 (1H, m), 3,25-3,31 (1H, m), 3,63 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,72 (3H, s), 3,85 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,10-4,16 (1H, m), 5,32 (1H, d, J=15,0 Гц), 5,43 (1H, d, J=15,0 Гц), 6,54 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,68-6,72 (2H, m), 6,88 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,03-7,09 (4H, m), 7,14 (1H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 590. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,072 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,86-1,90 (1H, m), 2,12-2,20 (1H, m), 2,52 (1H, d, J=2,3 Гц), 2,58-2,70 (2H, m), 2,82-2,96 (3H, m), 3,07-3,19 (2H, m), 3,31-3,36 (1H, m), 3,63 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,87 (3H, s), 4,12-4,17 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,2 Гц), 6,55 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,74 (2H, d, J=8,6 Гц), 6,84 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,2 Гц), 7,08 (1H, d, J=11,6 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 591. 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,072 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,84-1,88 (1H, m), 2,11-2,20 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,53 (1H, d, J=2,4 Гц), 2,59-2,70 (2H, m), 2,80-2,96 (3H, m), 3,03-3,09 (1H, m), 3,12-3,17 (1H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,62 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J=8,6 Гц), 4,12-4,17 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,2 Гц), 6,74 (2H, d, J=8,8 Гц), 6,81 (1H, d, J=8,8 Гц), 6,83 (1H, dd, J=12,8 Гц, 9,2 Гц), 7,05 (1H, d, J=11,8 Гц), 7,12 (2H, d, J=8,8 Гц).

Эталонный пример 592. 5-{[1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере азота к раствору 5-{[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (441 мг) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли реагент Бургесса (597 мг) при ледяном охлаждении и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16,5 ч, затем при 60°C в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли воду и осадок собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (380 мг). Соединение применяли для следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,29-2,34 (2H, m), 2,63 (2H, t, J=8,0 Гц), 3,02 (2H, t, J=8,0 Гц), 3,32-3,35 (2H, m), 3,72 (2H, brs), 4,43 (2H, s), 5,85 (1H, brs), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,87-6,93 (3H, m), 7,49 (1H, brs).

Эталонный пример 593. 8-Хлор-5-{[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 592.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,23-2,32 (2H, m), 2,60-2,66 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=8,1 Гц), 3,32-3,35 (2H, m), 3,72 (2H, brs), 4,46 (2H, s), 5,85 (1H, brs), 6,54 (1H, d, J=8,9 Гц), 6,87-6,92 (2H, m), 7,16-7,19 (1H, m), 7,74 (1H, brs).

Эталонный пример 594. 5-{[1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 592.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,28-2,32 (2H, m), 2,60-2,65 (2H, m), 2,95-2,99 (2H, m), 3,33-3,35 (2H, m), 3,73 (2H, brs), 4,41 (2H, s), 5,86 (1H, brs), 6,40 (1H, dd, J=12,1 Гц, 6,3 Гц), 6,86-6,93 (2H, m), 7,67 (1H, brs).

Эталонный пример 595. 5-{[1-(4-Бром-2-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 5-{[1-(4-бром-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (8 г) в N-метил-2-пирролидоне (60 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-1,3-диаминопропан (13,59 мл), затем добавляли по каплям метансульфонилхлорид (5,30 мл) при ледяном охлаждении.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному раствору добавляли воду и трет-бутилметиловый эфир и осадок собирали на фильтре. Полученное твердое вещество промывали водой и диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (7,27 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,33-2,37 (2H, m), 2,61-2,65 (2H, m), 3,00-3,05 (2H, m), 3,29 (2H, t, J=5,6 Гц), 3,65 (2H, brs), 4,44 (2H, s), 5,88 (1H, brs), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,83 (1H, t, J=9,1 Гц), 6,90 (1H, t,

J=9,4 Гц), 7,16-7,22 (2H, m), 7,49 (1H, brs).

Эталонный пример 596. 5-{[1-(4-Бром-2-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 592.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,25 (2H, brs), 2,44-2,48 (2H, m), 2,86-2,90 (2H, m), 3,20-3,22 (2H, m), 3,57-3,60 (2H, m), 4,52 (2H, s), 5,91 (1H, brs), 6,72 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,98-7,02 (1H, m), 7,23-7,30 (2H, m), 7,42-7,45 (1H, m), 9,37 (1H, brs).

Эталонный пример 597. 5-{[1-(4-Бром-2-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 592.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,25 (2H, brs), 2,42-2,47 (2H, m), 2,81-2,85 (2H, m), 3,21 (2H, t, J=5,6 Гц), 3,59 (2H, brs), 4,49 (2H, s), 5,92 (1H, brs), 6,79 (1H, dd, J=12,8 Гц, 6,3 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,27-7,30 (1H, m), 7,43 (1H, dd, J=12,2 Гц, 2,3 Гц), 10,31 (1H, brs).

Эталонный пример 598. 8-Хлор-5-{[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 595.

^{1}H ЯМР (^{1}DMSO-d_6) δ ppm: 2,23 (2H, brs), 2,45-2,49 (2H, m), 2,83-2,87 (2H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 3,64 (2H, brs), 4,53 (2H, s), 5,89 (1H, brs), 6,87 (1H, d, J=11,6 Гц), 7,23-7,33 (2H, m), 9,70 (1H, brs).

Эталонный пример 599. 5-{[1-(4-Бром-2-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-8-хлор-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 595.

^{1}H ЯМР (^{1}DMSO-d_6) δ ppm: 2,25 (2H, brs), 2,45-2,49 (2H, m), 2,82-2,86 (2H, m), 3,21 (2H, t, J=5,6 Гц), 3,59 (2H, brs), 4,54 (2H, s), 5,93 (1H, brs), 6,87 (1H, d, J=11,6 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,27-7,30 (1H, m), 7,43 (1H, dd, J=12,3 Гц, 2,3 Гц), 9, 69 (1H, brs).

Эталонный пример 600. 5-{[1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 595.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,32 (2H, brs), 2,62-2,66 (2H, m), 3,03 (2H, t, J=8,1 Гц), 3,27-3,29 (2H, m), 3,66 (2H, brs), 4,45 (2H, s), 5,86 (1H, brs), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,73-6,78 (1H, m), 6,89-6,98 (2H, m), 7,52 (1H, brs).

Эталонный пример 601. 5-{[1-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 595.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,31 (2H, brs), 2,61-2,65 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,32-3,35 (2H, m), 3,72 (2H, brs), 4,43 (2H, s), 5,85 (1H, brs), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,91 (1H, t, J=9,3 Гц), 7,01-7,06 (2H, m), 7,51 (1H, brs).

Эталонный пример 602. 8-Фтор-5-{[1-(2,4,6-трифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 595.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,28-2,35 (2H, m), 2,60-2,66 (2H, m), 3,03 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,31 (2H, t, J=5,5 Гц), 3,65-3,3,70 (2H, m), 4,44 (2H, brs), 5,83-5,88 (1H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,60-6,69 (2H, m), 6,90 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,49 (1H, brs).

Эталонный пример 603. 5-{[1-(2,4-Дихлор-6-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 595.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,32 (2H, brs), 2,62-2,65 (2H, m), 3,03 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,29-3,32 (2H, m), 3,69 (2H, brs), 4,44 (2H, s), 5,86 (1H, brs), 6,49 (1H, dd, J=9,3 Гц, 3,9 Гц), 6,91 (1H, t, J=9,3 Гц), 7,00 (1H, dd, J=11,3 Гц, 2,4 Гц), 7,20-7,21 (1H, m), 7, 52 (1H, brs).

Эталонный пример 604. 5-({1-[2,6-Дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 595.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,30-2,34 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,28-3,31 (2H, m), 3,66 (2H, brs), 4,29 (2H, q, J=8,0 Гц), 4,43 (2H, s), 5,85 (1H, brs), 6,47-6,54 (3H, m), 6,91 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,52 (1H, brs).

Эталонный пример 605. 5-({1-[4-(Дифторметокси)-2,6-дифторфенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 595.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,30-2,35 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,31-3,34 (2H, m), 3,71 (2H, brs), 4,44 (2H, s), 5,86 (1H, brs), 6,46 (1H, t, J=73,2 Гц), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,68-6,73 (2H, m), 6,91 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,57 (1H, brs).

Эталонный пример 606. 5-{[1-(4-Этокси-2,6-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-

ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 595.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J=6,8 Гц), 2,30-2,34 (2H, m), 2,60-2,65 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,26-3,29 (2H, m), 3,64 (2H, brs), 3,96 (2H, q, J=6,8 Гц), 4,43 (2H, s), 5,85 (1H, brs), 6,39-6,46 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,90 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,56 (1H, brs).

Эталонный пример 607. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 595.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,31-2,38 (2H, m), 2,61 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,95 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,28 (2H, t, J=5,6 Гц), 3,63-3,68 (2H, m), 4,45 (2H, s), 5,90 (1H, brs), 6,38 (1H, dd, J=11,7 Гц, 6,3 Гц), 6,87 (1H, t, J=8,9 Гц), 7,02-7,09 (2H, m), 7,57 (1H, brs).

Эталонный пример 608. 8-Хлор-5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 595.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,32-2,39 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,00 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,28 (2H, t, J=5,5 Гц), 3,66 (2H, s), 4,47 (2H, s), 5,90 (1H, s), 6,54 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,86-6.91 (1H, m), 7,02-7,10 (2H, m), 7,16 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,79 (1H, s).

Эталонный пример 609. 5-{[1-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 595.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,31 (2H, brs), 2,60-2,64 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,32-3,35 (2H, m), 3,72 (2H, brs), 4,46 (2H, s), 5,85 (1H, brs), 6,54 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,01-7,06 (2H, m), 7,17 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,73 (1H, brs).

Эталонный пример 610. 5-{[1-(2-Бром-4-хлор-6-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 595.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,15-2,37 (2H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,88 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,17-3,29 (2H, m), 3,59 (2H, brs), 4,48 (2H, s), 5,89 (1H, brs), 6,63 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,52 (1H, dd, J=11,8 Гц, 2,4 Гц), 7,62-7,69 (1H, m), 10, 03 (1H, brs).

Эталонный пример 611. 5-{[1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 592.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,29-2,40 (2H, m), 2,46-2,72 (2H, m), 3,01 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,30 (2H, t, J=5,7 Гц), 3,60-3,72 (2H, m), 4,44 (2H, brs), 5,82-5,92 (1H, m), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,67-6,76 (1H, m), 6,91 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,08 (1H, dd, J=11,7 Гц, 6,9 Гц), 7,52 (1H, brs).

Эталонный пример 612. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 592.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,32-2,38 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 3,00-3,05 (2H, m), 3,28-3,30 (2H, m), 3,65 (2H, brs), 4,44 (2H, s), 5,89 (1H, brs), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,86-6,93 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,52 (1H, brs).

Эталонный пример 613. 4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

В атмосфере азота к раствору гексаметилдисилазида калия (2,05 г) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли раствор 1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-она (2,00 г) в тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (1,35 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. К реакционному раствору добавляли гексан и воду для экстрагирования продукта. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (2,89 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,17 (6H, s), 0,93 (9H, s), 2,20-2,24 (2H, m), 3,29-3,32 (2H, m), 3,64-3,66 (2H, m), 4,87-4,89 (1H, m), 6,84-6,89 (2H, m).

Эталонный пример 614. 1-(4-Бром-2-фторфенил)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

К раствору 1-(4-бром-2-фторфенил)пиперидин-4-она (20 г) в ацетонитриле (60 мл) добавляли триэтиламин (12,81 мл), трет-бутилдиметилхлорсилан (12,74 г) и йодид натрия (12,67 г) при ледяном охлаждении. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при температуре флегмы в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционного раствора до комнатной температуры и добавляли к нему гексан, фильтровали с помощью Celite и фильтрат промывали водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (28,8 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,16 (6H, s), 0,93 (9H, s), 2,03-2,09 (2H, m), 3,11 (2H, t, J=5,7 Гц), 3,43 (2H, dd, J=5,7 Гц, 2,5 Гц), 4,73-4,76 (1H, m), 6,65 (1H, t, J=8,9 Гц), 6,97-7,05 (2H, m).

Эталонный пример 615. 4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлор-2-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 614.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,16 (6H, s), 0,93 (9H, s), 2,19-2,26 (2H, m), 3,28 (2H, t, J=5,7 Гц), 3,60 (2H, dd, J=5,7 Гц, 2,5 Гц), 4,89-4,92 (1H, m), 6,88 (1H, t, J=8,9 Гц), 6,99-7,06 (2H, m).

Эталонный пример 616. 1-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 614.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,17 (6H, s), 0,93 (9H, s), 2,18-2,24 (2H, m), 3,27-3,33 (2H, m), 3,62-3,68 (2H, m), 4,86-4,89 (1H, m), 6,98-7,04 (2H, m).

Эталонный пример 617. (1R,6R)-3-(4-Бром-2-фторфенил)-6-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан.

К раствору карбоната калия (9,44 г) в 32 мл 4×10^{-4} М водного раствора двунатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты добавляли раствор 1-(4-бром-2-фторфенил)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1,2,3,6-тетрагидропиридина (8,8 г) в ацетонитриле/1-пропаноле/толуоле (1:1:2) (95 мл). После добавления катализатора эпоксидирования по Shi (1,765 г) при ледяном охлаждении к ним добавляли по каплям 30%-й водный раствор пероксида водорода (9,31 мл) при внутренней температуре 2°C и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 12 ч. К реакционному раствору добавляли гексан и воду для экстрагирования продукта. Органический слой промывали водой, солевым раствором и сульфитом натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (8,79 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,18 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,19-2,25 (1H, m), 2,29-2,36 (1H, m), 2,81-2,89 (1H, m), 3,08-3,14 (1H, m), 3,17 (1H, d, J=13,7 Гц), 3,37 (1H, d, J=4,5 Гц), 3,56-3,63 (1H, m), 6,72 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,13-7,19 (2H, m).

Эталонный пример 618. (1R,6R)-6-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-3-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 617.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,18 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,13-2,19 (1H, m), 2,23-2,31 (1H, m), 2,91-2,97 (1H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 3,33-3,40 (2H, m), 3,51 (1H, dd, 13,7 Гц, 4,0 Гц), 6,83-6,90 (2H, m).

Эталонный пример 619. (1R*,6R*)-3-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-6-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан.

К раствору 1-(4-бром-2,6-дифторфенил)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1,2,3,6-тетрагидропиридина (7,0 г) и 1,1,1-трифторацетона (0,93 мл) в ацетонитриле/толуоле/1-пропаноле (1:2:1) (84 мл) добавляли раствор карбоната калия (7,18 г) и двунатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (3,9 мг) в воде (26 мл) при 0°C. К реакционной смеси добавляли по каплям 30%-й водный раствор пероксида водорода (7,07 мл) при внутренней температуре 3-5°C и смесь перемешивали при той же температуре в течение 9,5 ч. К реакционному раствору добавляли толуол и 1М водный раствор тиосульфата натрия для экстрагирования продукта. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (6,58 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,17 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,12-2,19 (1H, m), 2,22-2,30 (1H, m), 2,91-2,98 (1H, m), 3,06-3,14 (1H, m), 3,34 (1H, d, J=4,1 Гц), 3,37 (1H, d, J=14,1 Гц), 3,53 (1H, dd, J=14,1 Гц, 4,1 Гц), 6,97-7,03 (2H, m).

Эталонный пример 620. (1R,6R)-3-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-6-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 617.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,18 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,14-2,18 (1H, m), 2,23-2,29 (1H, m), 2,92-2,97 (1H, m), 3,07-3,13 (1H, m), 3,35 (1H, d, J=4,0 Гц), 3,37 (1H, d, J=14,0 Гц), 3,53 (1H, dd, J=14,0 Гц, 4,0 Гц), 6,98-7,03 (2H, m).

Эталонный пример 621. (1R,6R)-6-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-3-(4-хлор-2-фторфенил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 617.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,18 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,20-2,24 (1H, m), 2,29-2,34 (1H, m), 2,82-2,88 (1H, m), 3,07-3,11 (1H, m), 3,17 (1H, d, J=14,0 Гц), 3,37 (1H, d, J=4,3), 3,57-3,62 (1H, m), 6,79 (1H, t, J=9,2 Гц), 6,99-7,04 (2H, m).

Эталонный пример 622. (1R*,6R*)-6-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-3-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 619.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,18 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,12-2,19 (1H, m), 2,22-2,31 (1H, m),

2,90-2,97 (1H, m), 3,06-3,15 (1H, m), 3,33-3,40 (2H, m), 3,53 (1H, dd, J=14,0 Гц, 3,2 Гц), 6,83-6,90 (2H, m).

Эталонный пример 623. (3R,4R)-6-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-4-ол.

К суспензии йодида триметилсульфоксония (3,44 г) в диметилсульфоксиде (37 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (1,50 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем раствор (3R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-она (3,72 г, 81,7% э.и.) в диметилсульфоксиде (37 мл) добавляли к смеси и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и перекристаллизации из этанола с получением указанного в заголовке соединения (1,49 г, 98% э.и.).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,76 (1H, dt, J=14,0 Гц, 4,0 Гц), 2,05 (1H, d, J=11,0 Гц), 2,09 (1H, ddd, J=14,0 Гц, 9,5 Гц, 4,5 Гц), 2,69 (1H, d, J=4,5 Гц), 3,06 (1H, d, J=4,5 Гц), 3,06-3,10 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,39-3,44 (1H, m), 3,85 (1H, ddd, J=11,0 Гц, 8,5 Гц, 4,5 Гц), 6,87-6,92 (2H, m).

Эталонный пример 624. (3R*,4R*)-6-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-4-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 623.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,76 (1H, dt, J=14,0 Гц, 4,0 Гц), 2,05 (1H, d, J=11,0 Гц), 2,09 (1H, ddd, J=14,0 Гц, 9,5 Гц, 4,5 Гц), 2,69 (1H, d, J=4,5 Гц), 3,06 (1H, d, J=4,5 Гц), 3,06-3,10 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,39-3,44 (1H, m), 3,85 (1H, ddd, J=11,0 Гц, 8,5 Гц, 4,5 Гц), 6,87-6,92 (2H, m).

Эталонный пример 625. (3R*,4R*)-6-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-4-ол.

К суспензии 1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-она (3,00 г) и DL-пролина (0,455 г) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли раствор нитрозобензола (1,41 г) в N,N-диметилформамиде (40 мл) при 0°C в течение 6 ч и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор вливали в водный насыщенный раствор хлорида аммония и реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (30 мл), к раствору добавляли сульфат меди(II) (0,631 г) и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли солевой раствор и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. К фильтрату добавляли диметилсульфоксид (30 мл) и смесь концентрировали с получением раствора 1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-она (α-гидроксикетонного соединения) в диметилсульфоксиде. К суспензии йодида триметилсульфоксония (3,19 г) в диметилсульфоксиде (30 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (1,39 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К полученной смеси добавляли раствор α-гидроксикетонного соединения в диметилсульфоксиде и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат). Продукт перекристаллизовывали из этилацетата/гексана с получением указанного в заголовке соединения (647 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74 (1H, dt, J=14,0 Гц, 3,5 Гц), 1,97 (1H, d, J=11,0 Гц), 2,21 (1H, ddd, J=14,0 Гц, 10,5 Гц, 4,5 Гц), 2,72 (1H, d, J=4,5 Гц), 2,80 (1H, dd, J=11,0 Гц, 9,0 Гц), 2,99-3,04 (1H, m), 3,10 (1H, d, J=4,5 Гц), 3,24-3,29 (1H, m), 3,47-3,52 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J=11,0 Гц, 9,0 Гц, 4,5 Гц), 6,91 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,04-7,08 (2H, m).

Эталонный пример 626. (3R*,4R*)-6-(4-Бром-2-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-4-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 625.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74 (1H, dt, J=14,0 Гц, 3,5 Гц), 1,96 (1H, d, J=11,0 Гц), 2,21 (1H, ddd, J=14,0 Гц, 11,0 Гц, 4,5 Гц), 2,72 (1H, d, J=4,5 Гц), 2,80 (1H, dd, J=11,0 Гц, 9,0 Гц), 2,98-3,04 (1H, m), 3,10 (1H, d, J=4,5 Гц), 3,24-3,29 (1H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J=11,0 Гц, 9,0 Гц, 4,5 Гц), 6,85 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,18-7,20 (2H, m).

Эталонный пример 627. (3R,4R)-6-(4-Бром-2-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-4-ол.

К раствору 1-(4-бром-2-фторфенил)-4-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}-1,2,3,6-тетрагидропиридина (34,2 г) в ацетонитриле-диметоксиметане (240-240 мл) добавляли при 0°C 240 мл буфера (0,05M водного раствора декагидрата тетрабората натрия в 4×10^{-4} M водном растворе двунатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты), катализатор эпоксидирования по Shi (6,86 г) и гидрогенсульфат тетрабутиламмония (0,910 г). Вслед за этим добавляли по каплям раствор Oxone (зарегистрированный товарный знак) (56,8 г) в 300 мл 4×10^{-4} M водного раствора двунатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты и раствора карбоната калия (53,7 г) в воде (300 мл) через две отдельные капельные воронки в течение 2 ч и затем смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли ледяной гексан и ледяную воду для экстрагирования продукта. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток растворяли в тетрагидрофуране-воде (175-140 мл), к раствору добавляли 5н. хлористоводородную кислоту (35 мл) и

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. К фильтрату добавляли диметилсульфоксид (160 мл) и раствор концентрировали с получением раствора (R)-1-(4-бром-2-фторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-она (α-гидроксикетонного соединения) в диметилсульфоксиде. К суспензии йодида триметилсульфония (16,2 г) в диметилсульфоксиде (160 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (7,08 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К смеси добавляли раствор α-гидроксикетонного соединения в диметилсульфоксиде и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и перекристаллизовывали из этилацетата/гексана с получением указанного в заголовке соединения (3,27 г, 99% э.и.).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74 (1H, dt, J=14,0 Гц, 3,5 Гц), 1,96 (1H, d, J=11,0 Гц), 2,21 (1H, ddd, J=14,0 Гц, 11,0 Гц, 4,5 Гц), 2,72 (1H, d, J=4,5 Гц), 2,80 (1H, dd, J=11,0 Гц, 9,0 Гц), 2,98-3,04 (1H, m), 3,10 (1H, d, J=4,5 Гц), 3,24-3,29 (1H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J=11,0 Гц, 9,0 Гц, 4,5 Гц), 6,85 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,18-7,20 (2H, m).

Эталонный пример 628. (3R*,4R*)-6-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-4-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 625.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,76 (1H, dt, J=14,0 Гц, 4,0 Гц), 2,05 (1H, d, J=11,0 Гц), 2,09 (1H, ddd, J=14,0 Гц, 10,0 Гц, 4,5 Гц), 2,69 (1H, d, J=4,5 Гц), 3,06 (1H, d, J=4,5 Гц), 3,06-3,10 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,40-3,44 (1H, m), 3,85 (1H, ddd, J=11,0 Гц, 8,5 Гц, 4,5 Гц), 7,02-7,07 (2H, m).

Эталонный пример 629. (3R,4R)-6-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-4-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 627.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,76 (1H, dt, J=14,0 Гц, 4,0 Гц), 2,05 (1H, d, J=11,0 Гц), 2,09 (1H, ddd, J=14,0 Гц, 10,0 Гц, 4,5 Гц), 2,69 (1H, d, J=4,5 Гц), 3,06 (1H, d, J=4,5 Гц), 3,06-3,10 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,40-3,44 (1H, m), 3,85 (1H, ddd, J=11,0 Гц, 8,5 Гц, 4,5 Гц), 7,02-7,07 (2H, m).

Эталонный пример 630. (3R,4R)-6-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-4-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 627.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74 (1H, dt, J=14,0 Гц, 3,5 Гц), 1,97 (1H, d, J=11,0 Гц), 2,21 (1H, ddd, J=14,0 Гц, 10,5 Гц, 4,5 Гц), 2,72 (1H, d, J=4,5 Гц), 2,80 (1H, dd, J=11,0 Гц, 9,0 Гц), 2,99-3,04 (1H, m), 3,10 (1H, d, J=4,5 Гц), 3,24-3,29 (1H, m), 3,47-3,52 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J=11,0 Гц, 9,0 Гц, 4,5 Гц), 6,91 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,04-7,08 (2H, m).

Эталонный пример 631. (3R*,4R*)-6-(4-Фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-4-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 625.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74 (1H, dt, J=14,0 Гц, 4,0 Гц), 1,94 (1H, d, J=11,0 Гц), 2,17 (1H, ddd, J=14,0 Гц, 10,5 Гц, 4,5 Гц), 2,71 (1H, d, J=4,5 Гц), 2,83 (1H, dd, J=11,5 Гц, 9,0 Гц), 3,04-3,09 (1H, m), 3,09 (1H, d, J=4,5 Гц), 3,34-3,38 (1H, m), 3,60-3,63 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J=11,0 Гц, 9,5 Гц, 4,5 Гц), 6,91-7,00 (4H, m).

Эталонный пример 632. (3R,4R)-6-(4-Фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-4-ол.

К суспензии 1-(4-фторфенил)пиперидин-4-она (10,3 г) и (S)-5-(пирролидин-2-ил)-1H-тетразола (0,371 г) в N,N-диметилформамиде (100 мл) добавляли раствор нитрозобензола (5,71 г) в N,N-диметилформамиде (100 мл) в течение 6,5 ч при -20°C и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор вливали в ледяной водный насыщенный раствор хлорида аммония и реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (100 мл), к раствору добавляли сульфат меди(II) (2,55 г) и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли солевой раствор и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. К фильтрату добавляли диметилсульфоксид (100 мл) и смесь концентрировали с получением раствора (R)-1-(4-фторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-она (а-гидроксикетонного соединения) в диметилсульфоксиде. К суспензии йодида триметилсульфония (12,9 г) в диметилсульфоксиде (100 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (5,64 г) и смесь перемешивали около 1 ч. К смеси добавляли раствор α-гидроксикетонного соединения в диметилсульфоксиде и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и перекристаллизовывали из этилацетата/гексана с получением указанного в заголовке соединения (1,01 г, >99% э.и.).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74 (1H, dt, J=14,0 Гц, 4,0 Гц), 1,94 (1H, d, J=11,0 Гц), 2,17 (1H, ddd, J=14,0 Гц, 10,5 Гц, 4,5 Гц), 2,71 (1H, d, J=4,5 Гц), 2,83 (1H, dd, J=11,5 Гц, 9,0 Гц), 3,04-3,09 (1H, m), 3,09 (1H, d, J=4,5 Гц), 3,34-3,38 (1H, m), 3,60-3,63 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J=11,0 Гц, 9,5 Гц, 4,5 Гц), 6,91-7, 00 (4H, m).

Эталонный пример 633. трет-Бутил-(1S*,6S*)-6-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (3,06 г) в хлороформе (30 мл) добавляли 75%-ую мета-хлорпероксибензойную кислоту (2,81 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как нерастворимые материалы отфильтровывали, фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,96-2,06 (1H, m), 2,07-2,20 (1H, m), 2,59-2,67 (2H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 3,06-3,22 (1H, m), 3,25-3,37 (1H, m), 3,51-3,80 (2H, m), 3,82-4,16 (3H, m), 6,42 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,90 (1H, t, J=9,3 Гц), 7,59 (1H, brs).

Эталонный пример 634. трет-Бутил-(1S*,6S*)-6-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 633.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,94-2,04 (1H, m), 2,06-2,18 (1H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,81-2,91 (2H, m), 3,06-3,20 (1H, m), 3,24-3,39 (1H, m), 3,51-3,79 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,82-4,18 (3H, m), 5,17-5,27 (2H, m), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,72-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,08-7,15 (2H, m).

Эталонный пример 635. трет-Бутил-(3R*,4S*)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил (1S*,6S*)-6-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (9,3 г) в анизоле (0,4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (40 мл) по каплям, реакционную смесь перемешивали при нагревании при 60°C в течение 3 ч и отгоняли растворитель. К остатку добавляли метанол (40 мл) и триэтиламин (7,6 мл) с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (4,6 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли 5н. водный раствор гидроксида натрия и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 15 ч. После обеспечения охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, осадок собирали на фильтре и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,32-1,39 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,66-1,79 (1H, m), 2,40-2,48 (2H, m), 2,86-3,00 (2H, m), 3,38-3,43 (1H, m), 3,52-3,82 (5H, m), 3,86-3,94 (1H, m), 4,82 (1H, brs), 4,86-4,96 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,98 (1H, t, J=9,2 Гц), 9,98 (1H, brs).

Эталонный пример 636. трет-бутил-(3R*,4S*)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 43.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,50-1,57 (1H, m), 1,83-1,92 (1H, m), 2,38 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,1 Гц), 2,80-2,91 (2H, m), 3,12-3,24 (1H, m), 3,34-3,51 (1H, m), 3,71-3,79 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,86-4,09 (3H, m), 5,23 (2H, brs), 6,55 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,4 Гц), 6,74-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,3 Гц, 9,2 Гц), 7,10-7,14 (2H, m).

Эталонный пример 637. трет-Бутил-(3R*,4S*)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 530.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,09-0,17 (3H, m), 0,76-0,86 (9H, m), 1,46 (9H, s), 1,47-1,55 (1H, m), 1,86-1,97 (1H, m), 2,28 (1H, brs), 2,57-2,70 (2H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,07-3,39 (2H, m), 3,62-3,72 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,79-3,92 (1H, m), 3,93-4,08 (2H, m), 5,23 (2H, brs), 6,46 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,72-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,2 Гц), 7, 09-7,14 (2H, m).

Эталонный пример 638. 5-({(3R*,4S*)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-[(триметилсилил)окси]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 539.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,05 (9H, s), 0,81 (9H, s), 1,39-1,45 (1H, m), 1,69-1,77 (1H, m), 2,62 (2H, t, J=7,0 Гц), 2,65-2,71 (1H, m), 2,79-2,98 (4H, m), 3,12-3,17 (1H, m), 3,61-3,66 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,91 (1H, d, J=9,4 Гц), 5,12-5,32 (2H, m), 6,41 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,3 Гц), 6,71-6,76 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,2 Гц), 7,08-7,13 (2H, m).

Эталонный пример 639. 5-{[(3R*,4S*)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,11 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,78 (9H, s), 1,60-1,68 (1H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 2,30 (1H, brs), 2,59-2,70 (2H, m), 2,83-2,92 (2H, m), 3,11-3,27 (3H, m), 3,32-3,37 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,77-3,81 (1H, m), 3,82-3,86 (1H, m), 4,03-4,09 (1H, m), 5,23 (2H, brs), 6,49 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,78

(2H, m), 6,81-6,90 (2H, m), 6,98-7,05 (2H, m), 7,09-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 640. 5-{[(3R*,4S*)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(2,4-дихлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,06 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,81 (9H, s), 1,64-1,71 (1H, m), 2,26-2,32 (2H, m), 2,61-2,72 (2H, m), 2,87-2,92 (2H, m), 2,93-2,99 (1H, m), 3,03-3,10 (1H, m), 3,13-3,19 (1H, m),3,40-3,46 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,89 (1H, d, J=9,0 Гц), 3,92-3,95 (1H, m), 4,10 (1H, d,=9,0 Гц), 5,26 (2H, brs), 6,53 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,2 Гц), 6,75-6,80 (2H, m), 6,87 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 6,97 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,12-7,16 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,5 Гц), 7,37 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 641. 5-{[(3R*,4S*)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 70.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,75 (9H, s), 1,59-1,64 (1H, m), 2,16-2,24 (1H, m), 2,30 (1H, s), 2,59-2,70 (2H, m), 2,83-2,89 (2H, m), 3,17-3,31 (3H,m), 3,36 (1H, dd,J=12,7 Гц, 2,2 Гц), 3,73 (3H, s), 3,75 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,79-3,83 (1H, m), 4,04 (1H, d, J=8,9 Гц), 5,23 (2H, brs), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,71 (1H, dd, J=10,9 Гц, 7,7 Гц), 6,73-6,77 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,03 (1H, dd, J=11,9 Гц, 7,0 Гц), 7,09-7,14 (2H, m).

Эталонный пример 642. 8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-5-[(триметилсилил)этинил]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере азота к раствору 8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-илтрифторметансульфоната (433 мг), триметилсилилацетилена (0,166 мл), дихлорида бис(трифенилфосфин) палладия(II) (70 мг) и йодида меди(I) (38 мг) в N-метил-2-пирролидоне (3 мл) добавляли триэтиламин (0,697 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционный раствор вливали в 1н. хлористоводородную кислоту и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (222 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,25 (9H, s), 2,66-2,69 (2H, m), 3,03-3,06 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, brs), 6,73-6,79 (2H, m), 6,80-6,85 (1H, m), 7,08-7,12 (3H, m).

Эталонный пример 643. 5-Этинил-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 8-фтор-1-(4-метоксибензил)-5-[(триметилсилил)этинил]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (220 мг) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1M раствор тетрагидрофурана) (0,692 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,66-2,70 (2H, m), 3,06-3,09 (2H, m), 3,24 (1H, s), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, brs), 6,74-6,76 (2H, m), 6,83-6,88 (1H, m), 7,09-7,15 (3H, m).

Эталонный пример 644. 5-{[1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]этинил}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 5-этинил-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (166 мг) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли по каплям н-бутиллитий (1,6M раствор в гексане) (0,351 мл) при -60°C и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли по каплям раствор 1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-она (120 мг) в тетрагидрофуране (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 2 ч, затем при комнатной температуре в течение 18 ч. К реакционному раствору добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,97-2,04 (2H, m), 2,08-2,12 (3H, m), 2,67-2,71 (2H, m), 3,04-3,07 (2H, m), 3,21-3,31 (4H, m), 3,74 (3H, s), 5,23 (2H, brs), 6,72-6,77 (2H, m), 6,84-6,89 (3H, m), 7,08-7,12 (3H, m).

Эталонный пример 645. 5-{2-[1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]этил}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 5-{[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]этинил}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,105 г) в этаноле (2 мл) добавляли этилендиаминовый комплекс палладий-углерод (палладий 3,5-6,5%) (50 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере водорода. Катализатор отфильтровывали с помощью Celite и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (99 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,69 (4H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 2,63-2,70 (4H, m), 2,82-2,85 (2H, m),

3,02-3,06 (2H, m), 3,33-3,38 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, s), 6,74-6,77 (2H, m), 6,81-6,90 (4H, m), 7,12 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 646. O-[8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]диметилкарбамотиоат.

В атмосфере аргона к раствору 8-фтор-5-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (5,0 г) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли гидрид натрия (55%-й в масле) (0,796 г) при ледяном охлаждении и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. К реакционной смеси добавляли по каплям раствор диметилтиокарбамоилхлорида (3,28 г) в N,N-диметилформамиде (5 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 2,5 ч. Реакционный раствор вливали в холодный водный раствор хлорида аммония и к смеси добавляли гексан, полученный раствор перемешивали. Осадок собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (6,40 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63-2,68 (2H, m), 2,68-2,73 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, brs), 6,67 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,9 Гц), 6,74-6,79 (2H, m), 6,91 (1H, dd, J=12,4 Гц, 9,0 Гц), 7,09-7,15 (2H, m).

Эталонный пример 647. S-[8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]диметилкарбамотиоат.

В атмосфере аргона суспензию O-[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]диметилкарбамотиоата (3,0 г) в дифениловом эфире (15 мл) перемешивали при 200°C в течение 5 дней. К реакционному раствору добавляли гексан и после перемешивания смеси, ее надосадочную жидкость удаляли с помощью декантации. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,15 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63-2,70 (2H, m), 2,93-3,06 (5H, m), 3,10 (3H, brs), 3,74 (3H, s), 5,20 (2H, brs), 6,75-6,79 (2H, m), 6,90 (1H, dd, J=12,6 Гц, 8,6 Гц), 7,10-7,14 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J=8,6 Гц, 4,7 Гц).

Эталонный пример 648. 8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-5-сульфанил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере аргона к суспензии S-[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]диметилкарбамотиоата (1,15 г) в метаноле/воде (1:1) (20 мл) добавляли 5н. водный раствор гидроксида натрия (2,96 мл) и реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 3 ч. Реакционный раствор вливали в ледяную воду и слабо подкисливали с помощью 5н. хлористоводородной кислоты и осадок собирали на фильтре. Полученное твердое вещество растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток промывали гексаном/диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (0,83 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63-2,70 (2H, m), 2,90-2,97 (2H, m), 3,24 (1H, s), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 6,73-6,77 (2H, m), 6,80 (1H, dd, J=12,7 Гц, 8,7 Гц), 6,98 (1H, dd, J=8,7 Гц, 4,4 Гц), 7,07-7,12 (2H, m).

Эталонный пример 649. 5-({[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}сульфанил)-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 453.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,81 (4H, m), 1,99 (1H, s), 2,63-2,69 (2H, m), 2,97-3,04 (4H, m), 3,06-3,11 (2H, m), 3,11-3,17 (2H, m), 3,71 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 6,72-6,76 (2H, m), 6,84-6,91 (2H, m), 7,01-7,06 (2H, m), 7,07-7,12 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J=8,7 Гц, 4,5 Гц).

Эталонный пример 650. 5-({[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидрокси-1-оксидпиперидин-4-ил]метил}сульфонил)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К суспензии 5-({[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}сульфанил)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,25 г) в хлороформе (10 мл) добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (с содержанием 25% воды) (0,419 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7,5 ч. Растворитель отгоняли, остаток промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и этилацетата и кристаллизовали из этилацетата с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,73-1,85 (2H, m), 2,51-2,60 (2H, m), 2,63-2,75 (2H, m), 2,76-2,86 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,57 (2H, s), 4,10-4,21 (2H, m), 4,70-5,50 (1H, широкий сигнал), 7,37 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,48 (1H, dd, J=8,9 Гц, 2,2 Гц), 7,58 (1H, dd, J=8,9 Гц, 5,1 Гц), 7,64 (1H, dd, J=12,4 Гц, 2,2 Гц), 8,71 (1H, t, J=9,2 Гц), 10,41 (1H, brs).

Эталонный пример 651. трет-Бутил-(3R*,4R*)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидрокси-3-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилат.

К трет-бутил-(1S*,6S*)-6-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилату (0,39 г) добавляли 40%-й метиламин в метаноле (30 мл) и реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 6 ч. Реакционный растворитель отгоняли с получением указанного в заголовке соединения. Соединение применяли для следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,49-1,82 (4H, m), 2,42 (3H, s), 2,47-2,57 (1H, m), 2,64 (2H, t, J=7,9 Гц), 2,99 (2H, t, J=7,9 Гц), 3,13-3,52 (2H, m), 3,62-4,02 (3H, m), 4,06-4,18 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,91 (1H, t, J=9,3 Гц), 7, 66 (1H, brs).

Эталонный пример 652. Дигидрохлорид 8-фтор-5-{[(3R*,4R*)-4-гидрокси-3-(метиламино)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 456.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,81-1,93 (1H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,70 (3H, brs), 2,89-2,98 (2H, m), 3,10-3,30 (3H, m), 3,46-3,55 (1H, m), 3,56-3,68 (1H, m), 4,09-4,25 (3H, m), 6,63-6,72 (1H, m), 7,03-7,12 (1H, m), 8,91 (1H, brs), 9,51 (1H, brs), 9,59 (1H, brs), 9,83 (1H, brs), 10,05 (1H, brs).

Эталонный пример 653. трет-Бутил-(3R*,4R*)-3-амино-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 651.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,49-1,74 (3H, m), 1,79-1.91 (1H, m), 2,26-2,42 (1H, m), 2,64 (2H, t, J=7,9 Гц), 2,93-3,06 (3H, m), 3,18-3,34 (1H, m), 3,47-3,79 (2H, m), 3,80-3,98 (2H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,57 (1H, brs).

Эталонный пример 654. Дигидрохлорид 5-{[(3R*,4R*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 456.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,79-1,89 (1H, m), 2,29-2,39 (1H, m), 2,41-2,49 (2H, m), 2,87-2,98 (2H, m), 3,09-3,29 (2H, m), 3,30-3,62 (3H, m), 3,90-3,90 (1H, m), 4,01-4,07 (1H, m), 4,11-4,18 (1H, m), 6,60-6,80 (1H, m), 7,01-7,11 (1H, m), 8,72 (3H, brs), 9,47 (1H, brs), 9,69 (1H, brs), 10,04 (1H, brs).

Эталонный пример 655. трет-Бутил-(3S*,4S*)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилат.

В атмосфере аргона к суспензии трет-бутил-(1S*,6S*)-6-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (0,5 г) и комплекса бромид меди(I)-диметилсульфид (0,026 г) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли по каплям хлорид метилмагния (3М раствор в тетрагидрофуране) (1,27 мл) при 0°C и реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 3,5 ч. К реакционному раствору добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,99 (3H, d, J=7,1 Гц), 1,47 (9H, s), 1,50-1,57 (1H, m), 1,77-1,86 (1H, m), 1,86-2,01 (1H, m), 2,17 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,95-3,03 (2H, m), 3,14-3,42 (1H, m), 3,45-3,53 (1H, m), 3,59-3,66 (1H, m), 3,68-4,02 (3H, m), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,51 (1H, brs).

Эталонный пример 656. 8-Фтор-5-{[(3S*,4S*)-4-гидрокси-3-метилпиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 60.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,05 (3H, d, J=7,2 Гц), 1,48-1,56 (1H, m), 1,56-1,70 (1H, широкий сигнал), 1,83-1,96 (2H, m), 2,20 (1H, brs), 2,60 (1H, dd, J=12,7 Гц, 5,6 Гц), 2,63-2,67 (2H, m), 2,79-2,86 (1H, m), 3,00 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,03-3,10 (1H, m), 3,21 (1H, dd, J=12,7 Гц, 3,8 Гц), 3,84-3,93 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,57 (1H, brs).

Эталонный пример 657. трет-Бутил-(3S*,4R*)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидрокси-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат.

К суспензии трет-бутил-(1S*,6S*)-6-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (0,4 г) в метаноле (5 мл) добавляли метоксид натрия (5М раствор в метаноле) (1,56 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 32 ч. К реакционному раствору добавляли уксусную кислоту (0,45 мл) и отгоняли растворитель. К остатку добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,29 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42-1,52 (10H, m), 1,77-1,86 (1H, m), 2,32 (1H, brs), 2,60-2,68 (2H, m), 2,79-2,89 (2H, m), 3,03-3,27 (3H, m), 3,33 (3H, brs), 3,69-4,07 (3H, m), 3,74 (3H,s), 4,08-4,32 (1H, m), 5,16-5,28 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,73-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,10-7,15 (2H, m).

Эталонный пример 658. 8-Фтор-5-{[(3S*,4R*)-4-гидрокси-3-метоксипиперидин-4-ил]метокси}-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 60.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,44-1,51 (1H, m), 1,51-1,70 (1H, широкий сигнал), 1,70-1,79 (1H, m), 2,27 (1H, brs), 2,62-2,67 (2H, m), 2,82-2,90 (3H, m), 2,94-3,02 (1H, m), 3,02-3,09 (2H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,73 (1H, d, J=9,0 Гц), 3,74 (3H, s), 4,03 (1H, d, J=9,0 Гц), 5,17-5,28 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,74-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,10-7,15 (2H, m).

Эталонный пример 659. 5-{[(3S*,4R*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-3-метоксипипе-

ридин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 66.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,68 (1H, m), 2,16-2,25 (1H, m), 2,37 (1H, s), 2,62-2,69 (2H, m), 2,85-2,91 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,31-3,40 (2H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,60-3,67 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,85 (1H, d, J=9,1 Гц), 3,89-3,97 (1H, m), 4,10 (1H, d, J=9,1 Гц), 5,16-5,28 (2H, m), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,73-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,10-7,16 (2H, m), 7,58 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,10 (1H, d, J=2,3 Гц).

Эталонный пример 660. трет-Бутил-(3R*,4S*)-3-циано-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

В атмосфере аргона к раствору ацетонцианогидрина (0,342 мл) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли гидрид лития (0,028 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем к смеси добавляли трет-бутил-(1S*,6S*)-6-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (0,6 г) и реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 7 ч. После обеспечения охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры к нему добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,53 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,50 (9H, s), 1,62-1,70 (1H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,50 (1H, s), 2,62-2,69 (2H, m), 2,77-3,03 (3H, m), 3,03-3,31 (1H, m), 3,31-3,60 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (1H, d, J=9,4 Гц), 3,93-4,49 (3H, m), 5,14-5,31 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,79 (2H, m), 6,87 (1H, dd, J=12,5 Гц, 9,1 Гц), 7,10-7,15 (2H, m).

Эталонный пример 661. (3R*,4S*)-4-({[8-Фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-3-карбонитрил.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 60.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,54-1,68 (2H, m), 1,79-1,88 (1H, m), 2,42 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,0 Гц), 2,79-2,92 (3H, m), 2,95-3,02 (1H, m), 3,02-3,11 (1H, m), 3,17 (1H, dd, J=13,1 Гц, 2,2 Гц), 3,34 (1H, dd, J=13,1 Гц, 3,1 Гц), 3,74 (3H, s), 3,88 (1H, d, J=9,4 Гц), 4,10 (1H, d, J=9,4 Гц), 5,17-5,29 (2H, m), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,79 (2H, m), 6,86 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,1 Гц), 7,09-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 662. (3R*,4S*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-3-карбонитрил.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 66.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,85 (1H, m), 2,19-2,26 (1H, m), 2,48 (1H, s), 2,68 (2H, t, J=7,1 Гц), 2,82-2,94 (2H, m), 3,09-3,12 (1H, m), 3,25-3,33 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J=12,9 Гц, 2,8 Гц), 3,65-3,72 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,91-3,97 (1H, m), 3,98 (1H, d, J=9,4 Гц), 4,20 (1H, d, J=9,4 Гц), 5,16-5,30 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,80 (2H, m), 6,88 (1H, dd, J=12,5 Гц, 9,1 Гц), 7,10-7,15 (2H, m), 7,65 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,15 (1H, d, J=2,3 Гц).

Эталонный пример 663. трет-Бутил-(3R*,4S*)-3-фтор-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

К трет-бутил-(1S*,6S*)-6-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилату (0,51 г) добавляли дигидротрифторид тетрабутиламмония (2,0 г, избыток) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 дней. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,36 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,57-1,62 (1H, m), 1,78-1,91 (1H, m), 2,42-2,48 (1H, m), 2,61-2,69 (2H, m), 2,79-2,93 (2H, m), 3,03-3,49 (2H, m), 3,75 (3H, m), 3,75-3,79 (1H, m), 3,90-4,06 (2H, m), 4,21-4,79 (2H, m), 5,16-5,29 (2H, m), 6,54 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,3 Гц), 6,72-6,79 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,6 Гц. 9,1 Гц), 7,05-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 664. Гидрохлорид 8-фтор-5-{[(3R*,4S*)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 456.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,72-1,80 (1H, m), 1,83-1,92 (1H, m), 2,56-2,65 (2H, m), 2,81-3,02 (2H, m), 3,06-3,20 (2H, m), 3,44-3,56 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,81-3,90 (1H, m), 3,92-4,00 (1H, m), 4,77-4,83 (1H, m), 4,88-4,94 (1H, m), 5,05-5,16 (2H, m), 5,81 (1H, brs), 6,72 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,4 Гц), 6,77-6,85 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,2 Гц), 7,03-7,11 (2H, m), 8,66 (1H, brs), 9,27 (1H, brs).

Эталонный пример 665. 5-{[(3R*,4S*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 66.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,68-1,77 (1H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,48-2,58 (1H, m), 2,61-2,70 (2H, m), 2,81-2,94 (2H, m), 3,21-3,31 (1H, m), 3,44-3,61 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,75-3,86 (2H, m), 4,02-4,13 (2H, m),

4,56-4,72 (1H, m), 5,16-5,30 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,72-6,80 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,6 Гц. 9,1 Гц), 7,09-7,16 (2H, m), 7,60 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,10 (1H, d, J=2,3 Гц).

Эталонный пример 666. Хлорид 4-[(ацетилокси)метил]-1-(4-метоксибензил)-3-метилпиридиния.

Раствор (3-метилпиридин-4-ил)метилацетата (20,4 г) и 4-метоксибензилхлорида (15,6 мл) в ацетонитриле (120 мл) перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Обеспечивали охлаждение реакционного раствора до комнатной температуры и осадок собирали на фильтре, который промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (23,1 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 2,20 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,75 (3H, s), 5,36 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,96-7,02 (2H, m), 7,52-7,58 (2H, m), 8,01 (1H, d, J=8,0 Гц), 9,08 (1H, d, J=8,0 Гц), 9,16 (1H, s).

Эталонный пример 667. [1-(4-Метоксибензил)-5-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метилацетат.

К раствору хлорида 4-[(ацетилокси)метил]-1-(4-метоксибензил)-3-метилпиридиния (23,1 г) в метаноле (200 мл) добавляли при -20°C борогидрид натрия (8,86 г) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. К реакционному раствору добавляли воду, смесь перемешивали в течение ночи, отгоняли растворитель, к остатку добавляли этилацетат и нерастворимые материалы отфильтровывали.

Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (6,8 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,13-2,22 (2H, m), 2,53 (2H, t, J=7,2 Гц), 2,84-2,90 (2H, m), 3,49-3,54 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,57-4,61 (2H, m), 6,83-6,89 (2H, m), 7,22-7,29 (2H, m).

Эталонный пример 668. трет-Бутил-4-(гидроксиметил)-5-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

К раствору [1-(4-метоксибензил)-5-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метилацетата (0,33 г) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2-хлорэтилхлорформиат (0,19 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Растворитель отгоняли и к остатку добавляли метанол (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После завершения реакции отгоняли растворитель и остаток растворяли в метаноле (10 мл). К раствору добавляли триэтиламин (0,48 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (0,39 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли 2н. водный раствор гидроксида натрия (10 мл), перемешивали около 1 ч реакционную смесь, к которой добавляли водный раствор 2М лимонной кислоты и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,50-1,65 (2H, m), 1,71 (3H, s), 2,20-2,30 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 4,16 (2H, brs).

Эталонный пример 669. трет-Бутил-4-(хлорметил)-5-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(гидроксиметил)-5-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (3,57 г) в ацетонитриле (50 мл) добавляли триэтиламин (3,06 мл) и метансульфонилхлорид (1,46 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,53 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,74 (3H, s), 2,15-2,28 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,73-3,86 (2H, m), 4,07-4,12 (2H, m).

Эталонный пример 670. трет-Бутил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-5-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 495.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,69 (3H, brs), 2,16-2,26 (2H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,81-2,89 (2H, m), 2,44-2,54 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,76-3,84 (2H, m), 4,42-4,47 (2H, m), 5,18-5,26 (2H, m), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,73-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,8 Гц, 9,1 Гц), 7,09-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 671. трет-Бутил-(1S*,6S*)-6-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-метил-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 633.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,37 (3H, s), 1,46 (9H, s), 2,02-2,20 (2H, m), 2,60-2,69 (2H, m), 2,81-2,95 (2H, m), 3,14-3,47 (2H, m), 3,48-3,76 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,93-4,08 (2H, m), 5,17-5,29 (2H, brs), 6,50 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,4 Гц, 9,1 Гц), 7,09-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 672. трет-Бутил-(3S*,4S*)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,4-дигидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 499.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,64 (3H, s), 1,66-1,75 (1H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 2,58-2,71 (2H, m), 2,73-2,92 (3H, m), 2,93-3,00 (1H, m), 3,02-3,26 (2H, m), 3,65-3,84 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96-4,09 (1H, m), 4,13-4,18 (1H, m), 5,12-5,33 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,73-6,80 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,1 Гц), 7,09-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 673. Гидрохлорид 5-{[(3S*,4S*)-3,4-дигидрокси-3-метилпиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 456.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,22 (3H, s), 1,93-2,08 (2H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,77-3,12 (6H, m), 3,38-3,50 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,78-3,85 (1H, m), 4,11-4,19 (1H, m), 5,10 (2H, brs), 6,77 (1H, dd, J=9,4 Гц, 3,3 Гц), 6,78-6,86 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J=13,1 Гц, 9,1 Гц), 7,04-7,12 (2H, m), 8,81 (1H, brs), 8,95 (1H, brs).

Эталонный пример 674. 5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилпиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 66.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,37 (3H, s), 1,86-1,96 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,61-2,69 (2H, m), 2,84-2,93 (2H, m), 3,05 (1H, brs), 3,31-3,51 (4H, m), 3,60-3,74 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,93 (1H, d, J=9,4 Гц), 4,14 (1H, d, J=9,4 Гц), 5,14-5,32 (2H, m), 6,58 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,4 Гц), 6,73-6,80 (2H, m), 6,86 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,1 Гц), 7,09-7,17 (2H, m), 7,63 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,12 (1H, d, J=2,3 Гц).

Эталонный пример 675. 5-{[(3S*,4S*)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидрокси-3-метилпиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере азота к раствору гидрохлорида 5-{[(3S*,4S*)-3,4-дигидрокси-3-метилпиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,36 г), 1-бром-4-хлор-2-фторбензола (0,19 г), триэтиламина (0,16 мл) и карбоната цезия (0,72 г) в толуоле (6 мл) добавляли 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (41 мг) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (20 мг) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (42 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,45 (3H, s), 1,89-2,05 (2H, m), 2,59-2,72 (2H, m), 2,79-3,08 (6H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,89 (1H, d, J=9,2 Гц), 4,17 (1H, d, J=9,2 Гц), 5,14-5,32 (2H, m), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,73-6,80 (2H, m), 6,82-6,93 (2H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 7,09-7,17 (2H, m).

Эталонный пример 676. 1-(2-Хлор-4-фторфенил)-3-фтор-4,4-диметоксипиперидин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-1,98 (1H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,80-2,88 (1H, m), 3,06-3,22 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,39-3,49 (1H, m), 4,57-4,71 (1H, m), 6,90-6,95 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J=8,9 Гц, 5,5 Гц), 7,12 (1H, dd, J=8,3 Гц, 2,9 Гц).

Эталонный пример 677. 1-(2-Хлор-4-фторфенил)-3-фторпиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 251.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,58-2,66 (1H, m), 2,81-2,91 (1H, m), 3,03-3,16 (2H, m), 3,49-3,56 (1H, m), 3,85-3,92 (1H, m), 5,18 (1H, ddd, J=48,0 Гц, 10,3 Гц, 6,9 Гц), 6,95-7,01 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J=8,9 Гц, 5,4 Гц), 7,19 (1H, dd, J=8,2 Гц, 2,9 Гц).

Эталонный пример 678. 1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-фтор-4,4-диметоксипиперидин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 205.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-1,98 (1H, m), 2,06-2,15 (1H, m), 2,86-2,93 (1H, m), 3,11-3,26 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,55-3,63 (1H, m), 4,56-4,69 (1H, m), 6,84-6,90 (1H, m), 7,00-7,07 (2H, m).

Эталонный пример 679. 1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-фторпиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 251.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,61-2,68 (1H, m), 2,77-2,86 (1H, m), 3,09-3,22 (2H, m), 3,60-3,67 (1H, m), 3,93-4,01 (1H, m), 5,05-5,20 (1H, m), 6,90-6,95 (1H, m), 7,06-7,14 (2H, m).

Эталонный пример 680. (3R*,4S*)-6-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

В атмосфере аргона к раствору йодида триметилсульфоксония (2,00 г) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (0,834 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К смеси добавляли раствор 1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-фторпиперидин-4-она (2,03 г) в диметилсульфоксиде (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и указанное в заголовке соединение (1,03 г) получали из фракций с более низкой полярностью.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,71 (1H, m), 2,26-2,35 (1H, m), 2,80 (1H, dd, J=4,6 Гц, 1,9 Гц), 3,00 (1H, d, J=4,6 Гц), 3,16-3,29 (2H, m), 3,31-3,50 (2H, m), 4,32 (1H, ddd, J=48,0 Гц, 5,1 Гц, 3,1 Гц), 6,88-6,94 (1H,

m), 7,03-7,10 (2H, m).

Эталонный пример 681. (3R*,4R*)-6-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Указанное в заголовке соединение (0,48 г) получали из фракций с более высокой полярностью из эталонного примера 680.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90-2,03 (2H, m), 2,78 (1H, dd, J=4,6 Гц, 3,4 Гц), 3,03 (1H, d, J=4,6 Гц), 3,16-3,28 (2H, m), 3,32-3,47 (2H, m), 4,65 (1H, ddd, J=48,0 Гц, 7,3 Гц, 3,9 Гц), 6,89-6,94 (1H, m), 7,04-7,10 (2H, m).

Эталонный пример 682. (3R*,4S*)-6-(2-Хлор-4-фторфенил)-4-фтор-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

С помощью осуществления реакции и очистки, аналогичных эталонным примерам 680 и 681 получали указанное в заголовке соединение из фракций с более низкой полярностью.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74-1,83 (1H, m), 2,16-2,26 (1H, m), 2,78 (1H, dd, J=4,7 Гц, 2,1 Гц), 3,03 (1H, d, J=4,7 Гц), 3,08-3,19 (2H, m), 3,24-3,43 (2H, m), 4,41 (1H, ddd, J=48,5 Гц, 5,7 Гц, 3,4 Гц), 6,93-6,98 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J=8,9 Гц, 5,5 Гц), 7,15 (1H, dd, J=8,3 Гц, 2,9 Гц).

Эталонный пример 683. (3R*,4R*)-6-(2-Хлор-4-фторфенил)-4-фтор-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

С помощью осуществления реакции и очистки, аналогичных эталонным примерам 680 и 681, получали указанное в заголовке соединение из фракций с более высокой полярностью.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,90 (1H, m), 2,02-2,13 (1H, m), 2,78 (1H, dd, J=4,8 Гц, 2,6 Гц), 3,07 (1H, d, J=4,8 Гц), 3,08-3,17 (2H, m), 3,18-3,27 (1H, m), 3,37-3,46 (1H, m), 4,75 (1H, ddd, J=47,9 Гц, 8,3 Гц, 4,1 Гц), 6,93-6,99 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J=8,9 Гц, 5,5 Гц), 7,15 (1H, dd, J=8,3 Гц, 2,9 Гц).

Эталонный пример 684. 1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-[(триметилсилил)окси]-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

В атмосфере аргона раствор 1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-она (1 г), хлортриметилсилана (1,55 мл) и триэтиламина (2,84 мл) в N,N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 15 ч и отгоняли растворитель. К остатку добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (1,28 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,21 (9H, s), 2,18-2,25 (2H, m), 3,27-3,34 (2H, m), 3,62-3,68 (2H, m), 4,86-4,90 (1H, m), 6,83-6,91 (2H, m).

Эталонный пример 685. 1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3-фторпиперидин-4-он.

В атмосфере аргона к раствору 1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-[(триметилсилил)окси]-1,2,3,6-тетрагидропиридина (1,28 г) в ацетонитриле (15 мл) добавляли бис(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазонийбицикло[2.2.2]октана (1,57 г) при ледяном охлаждении и смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 1,5 ч. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,76 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,55-2,65 (1H, m), 2,74-2,84 (1H, m), 3,38-3,50 (3H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 5,08 (1H, ddd, J=48,3 Гц, 10,1 Гц, 6,8 Гц), 6,90-6,99 (2H, m).

Эталонный пример 686. (3R*,4S*)-6-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-фтор-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

С помощью осуществления реакции и очистки, аналогичных эталонным примерам 680 и 681, получали указанное в заголовке соединение из фракций с более низкой полярностью.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,72 (1H, m), 2,18-2,26 (1H, m), 2,77 (1H, dd, J=4,7 Гц, 2,0 Гц), 2,99 (1H, d, J=4,7 Гц), 3,20-3,28 (1H, m), 3,30-3,44 (2H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 4,29 (1H, ddd, J=48,5 Гц, 5,6 Гц, 3,2 Гц), 6,86-6,93 (2H, m).

Эталонный пример 687. (3R*,4R*)-6-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-фтор-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

С помощью осуществления реакции и очистки, аналогичных эталонным примерам 680 и 681, получали указанное в заголовке соединение из фракций с более высокой полярностью.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,90 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,76 (1H, dd, J=4,7 Гц, 3,7 Гц), 3,00 (1H, d, J=4,7 Гц), 3,15-3,22 (1H, m), 3,34-3,54 (3H, m), 4,56 (1H, ddd, J=48,3 Гц, 6,9 Гц, 3,9 Гц), 6,86-6,94 (2H, m).

Эталонный пример 688. (3R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3-фторпиперидин-4-он.

В атмосфере аргона к суспензии N-фторбензолсульфонимида (2,0 г) и карбоната натрия (1,01 г) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли раствор 9-эпи-9-амино-9-деоксидигидрохинидина (9-эпи-DHQDA) (0,413 г), трихлоруксусной кислоты (0,218 г) и воды (0,023 мл) в тетрагидрофуране (15 мл) при -20°C и смесь перемешивали в течение 10 мин. К смеси добавляли 1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-он (3,12 г) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч, затем при - 10°C в течение 24 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,26 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,57-2,65 (1H, m), 2,75-2,84 (1H, m), 3,38-3,50 (3H, m), 3,78-3,86 (1H, m),

5,00-5,16 (1H, m), 6,92-6,98 (2H, m).

Эталонный пример 689. (3S)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3-фторпиперидин-4-он.

С помощью процедуры, аналогичной эталонному примеру 688, с использованием 9-эпи-9-амино-9-деоксидигидрохинина (9-эпи-DHQA) в качестве катализатора получали указанное в заголовке соединение.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,57-2,65 (1H, m), 2,75-2,84 (1H, m), 3,38-3,50 (3H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 5,00-5,16 (1H, m), 6,92-6, 98 (2H, m).

Эталонный пример 690. (3S,4R)-6-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-фтор-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Осуществление реакции и очистку выполняли аналогично эталонным примерам 680 и 681 с использованием (3R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фторпиперидин-4-она (1,20 г). Материал, полученный из фракций с более низкой полярностью, перекристаллизовывали из этанола/воды с получением указанного в заголовке соединения (0,47 г, 97% э.и.).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,72 (1H, m), 2,18-2,26 (1H, m), 2,77 (1H, dd, J=4,7 Гц, 2,0 Гц), 2,99 (1H, d, J=4,7 Гц), 3,20-3,28 (1H, m), 3,30-3,44 (2H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 4,29 (1H, ddd, J=48,5 Гц, 5,6 Гц, 3,2 Гц), 6,86-6,93 (2H, m).

Эталонный пример 691. (3R,4R)-6-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-фтор-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Материал, полученный из фракций с более высокой полярностью из эталонного примера 690, перекристаллизовывали из гексана с получением указанного в заголовке соединения (0,24 г, 91% э. и.).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,90 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,76 (1H, dd, J=4,7 Гц, 3,7 Гц), 3,00 (1H, d, J=4,7 Гц), 3,15-3,22 (1H, m), 3,34-3,54 (3H, m), 4,56 (1H, ddd, J=48,3 Гц, 6,9 Гц, 3,9 Гц), 6,86-6,94 (2H, m).

Эталонный пример 692. (3R,4S)-6-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-фтор-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Осуществление реакции и очистку выполняли аналогично эталонным примерам 680 и 681 с использованием (3S)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фторпиперидин-4-она (1,19 г). Материал, полученный из фракций с более низкой полярностью, перекристаллизовывали из этанола/воды с получением указанного в заголовке соединения (0,43 г, 96% э.и.).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,72 (1H, m), 2,18-2,26 (1H, m), 2,77 (1H, dd, J=4,7 Гц, 2,0 Гц), 2,99 (1H, d, J=4,7 Гц), 3,20-3,28 (1H, m), 3,30-3,44 (2H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 4,29 (1H, ddd, J=48,5 Гц, 5,6 Гц, 3,2 Гц), 6,86-6,93 (2H, m).

Эталонный пример 693. (3S,4S)-6-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-фтор-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Материал, полученный из фракций с более высокой полярностью из эталонного примера 692, перекристаллизовывали из этанола/воды с получением указанного в заголовке соединения (0,22 г, 86% э. и.).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,90 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,76 (1H, dd, J=4,7 Гц, 3,7 Гц), 3,00 (1H, d, J=4,7 Гц), 3,15-3,22 (1H, m), 3,34-3,54 (3H, m), 4,56 (1H, ddd, J=48,3 Гц, 6,9 Гц, 3,9 Гц), 6,86-6,94 (2H, m).

Эталонный пример 694. (3R*,4R*)-4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)пиперидин-3-ол.

К раствору (3R*,4R*)-1-бензил-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)пиперидин-3-ола (11,6 г) в этаноле (100 мл) добавляли 20%-й гидроксид палладия на углероде (1,16 г, 10 вес.%) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 50°C в течение 2 ч. После обеспечения охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры гидроксид палладия отфильтровывали с помощью Celite и растворитель отгоняли из фильтрата с получением указанного в заголовке соединения (8,66 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,09 (3H, s), 0,10 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,00-1,13 (1H, m), 1,45-1,72 (3H, m), 2,42 (1H, dd, J=11,7 Гц, 10,0 Гц), 2,56 (1H, dt, J=2,8 Гц, 12,3 Гц), 2,97-3,04 (1H, m), 3,17-3,24 (1H, m), 3,50-3,58 (1H, m), 3,62 (1H, t, J=9,6 Гц), 3,69-3,77 (1H, m), 3,94-4,30 (1H, m).

Эталонный пример 695. (3R*,4R*)-4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-1-(2,4-дихлорфенил)пиперидин-3-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 68.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,11 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,92 (9H, s), 1,35-1,48 (1H, m), 1,59-1,76 (2H, m), 2,50 (1H, dd, J=10,8 Гц, 9,8 Гц), 2,59 (1H, dt, J=2,6 Гц, 11,8 Гц), 3,26-3,35 (1H, m), 3,43-3,51 (1H, m), 3,71 (1H, t, J=9,6 Гц), 3,79-3,90 (2H, m), 4,16-4,20 (1H, m), 6,96 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,18 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,3 Гц), 7,35 (1H, d, J=2,3 Гц).

Эталонный пример 696. (3R*,4R*)-1-(2,4-Дихлорфенил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-3-ол.

К раствору (3R*,4R*)-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1-(2,4-дихлорфенил)пиперидин-3-ола (1,67 г) в тетрагидрофуране (12 мл) добавляли 1М раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (5,1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как растворитель отгоняли к остатку добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,11 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40-1,54 (1H, m), 1,66-1,79 (2H, m), 2,36-2,34 (1H, m), 2,53 (1H, dd, J=10,8 Гц, 9,7 Гц), 2,62 (1H, dt, J=2,5 Гц, 11,7 Гц), 3,12-3,19 (1H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 3,42-3,49 (1H, m), 3,75-

3,93 (3H, m), 6,96 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,18 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,5 Гц), 7,36 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 697. [(3R*,4R*)-1-(2,4-Дихлорфенил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метил 4-метилбензолсульфонат.

К раствору (3R*,4R*)-1-(2,4-дихлорфенил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-3-ола (1,11 г) в дихлорметане (12 мл) добавляли паратолуолсульфонилхлорид (0,84 г) и N,N,N',N'-тетраметил-1,3-диаминопропан (0,94 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,77 (2H, m), 1,81-1,87 (1H, m), 2,05-2,10 (1H, m), 2,46 (3H, m), 2,48-2,64 (2H, m), 3,21-3,29 (1H, m), 3,40-3,48 (1H, m), 3,71-3,81 (1H, m), 4,14-4,20 (1H, m), 4,23-4,30 (1H, m), 6,92 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,17 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц), 7,35 (1H, d, J=2,4 Гц), 7,36-7,40 (2H, m), 7,80-7,85 (2H, m).

Эталонный пример 698. (3R*,4R*)-4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-3-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 68.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,11 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,92 (9H, s), 1,33-1,45 (1H, m), 1,58-1,75 (2H, m), 2,52 (1H, t, J=10,5 Гц), 2,63 (1H, dt, J=2,5 Гц, 12,0 Гц), 3,34-3,41 (1H, m), 3,49-3,56 (1H, m), 3,69 (1H, t, J=9,7 Гц), 3,78-3,87 (2H, m), 4,17-4,20 (1H, m), 6,83-6,91 (1H, m), 7,00-7,07 (2H, m).

Эталонный пример 699. (3R*,4R*)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-3-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 696.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,37-1,51 (1H, m), 1,65-1,77 (2H, m), 2,18-2,29 (1H, m), 2,55 (1H, t, J=10,5 Гц), 2,65 (1H, dt, J=2,6 Гц, 12,0 Гц), 3,05-3,08 (1H, m), 3,33-3,40 (1H, m), 3,48-3,56 (1H, m), 3,73-3,91 (3H, m), 6,84-6,91 (1H, m), 7,05-7,08 (2H, m).

Эталонный пример 700. Сложный [(3R*,4R*)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метиловый эфир 4-метилбензолсульфоновой кислоты.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 697.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,57-1,75 (2H, m), 1,78-1,85 (1H, m), 2,06-2,11 (1H, m), 2,46 (3H, m), 2,47-2,66 (2H, m), 3,28-3,36 (1H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 3,69-3,79 (1H, m), 4,13-4,19 (1H, m), 4,24-4,30 (1H, m), 6,80-6,87 (1H, m), 7,00-7,07 (2H, m), 7,34-7,39 (2H, m), 7,78-7,84 (2H, m).

Эталонный пример 701. (3R*,4R*)-4-({[Трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)пиперидин-3-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 68.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,11 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,92 (9H, s), 1,31-1,44 (1H, m), 1,58-1,75 (2H, m), 2,50 (1H, t, J=10,6 Гц), 2,64 (1H, dt, J=2,5 Гц, 12,0 Гц), 3,35-3,43 (1H, m), 3,52-3,59 (1H, m), 3,68 (1H, t, J=9,6 Гц), 3,77-3,85 (2H, m), 4,16-4,19 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J=10,7 Гц, 7,6 Гц), 7,05 (1H, dd, J=11,6 Гц, 6,9 Гц).

Эталонный пример 702. (3R*,4R*)-1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-3-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 696.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,37-1,50 (1H, m), 1,66-1,78 (2H, m), 2,15-2,24 (1H, m), 2,53 (1H, t, J=10,5 Гц), 2,65 (1H, dt, J=2,6 Гц, 12,1 Гц), 3,16-3,23 (1H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,51-3,59 (1H, m), 3,73-3,90 (3H, m), 6,73 (1H, dd, J=10, 6 Гц, 7,6 Гц), 7,06 (1H, d, J=11,6 Гц, 6,9 Гц).

Эталонный пример 703. [(3R*,4R*)-1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метил 4-метилбензолсульфонат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 697.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,59-1,75 (2H, m), 1,78-1,86 (1H, m), 2,04-2,08 (1H, m), 2,46 (3H, m), 2,47-2,64 (2H, m), 3,31-3,39 (1H, m), 3,50-3,57 (1H, m), 3,69-3,78 (1H, m), 4,11-4,18 (1H, m), 4,26-4,32 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J=10,6 Гц, 7,6 Гц), 7,06 (1H, dd, J=11,5 Гц, 6,8 Гц), 7,33-7,40 (2H, m), 7,78-7,84 (2H, m).

Эталонный пример 704. трет-Бутил-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 495.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23-1,35 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,75-1,83 (2H, m), 1,90-2,03 (1H, m), 2,59-2,66 (2H, m), 2,69-2,83 (2H, m), 2,98 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,78 (2H, d, J=6,3 Гц), 4,05-4,28 (2H, m), 6,43 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,90 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,51 (1H, brs).

Эталонный пример 705. 8-Фтор-5-(пиперидин-4-илметокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 60.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,24-1,36 (2H, m), 1,49-1,77 (1H, широкий сигнал), 1,77-1,84 (2H, m), 1,87-1,99 (1H, m), 2,58-2,70 (4H, m), 2,99 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,09-3,17 (2H, m), 3,77 (2H, d, J=6,3 Гц), 6,43 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,89 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,53 (1H, brs).

Эталонный пример 706. трет-Бутил-(3S*,4S*)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 495.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42-1,46 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,77-1,85 (1H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,41-2,52 (1H, m), 2,53-2,83 (4H, m), 2,89-3,03 (2H, m), 3,57-3,67 (1H, m), 4,00-4,42 (4H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,91 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,59 (1H, brs).

Эталонный пример 707. Гидрохлорид 8-фтор-5-{[(3S*,4S*)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 456.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68-1,79 (1H, m), 1,83-1,91 (1H, m), 1,92-1,99 (1H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,58-2,69 (1H, m), 2,81-2,94 (3H, m), 3,19-3,30 (2H, m), 3,42-3,46 (1H, m), 3,72-3,80 (1H, m), 4,00-4,07 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,03 (1H, t, J=9,4 Гц), 8,83-8,95 (1H, m), 8,97-9,08 (1H, m), 10, 04 (1H, brs).

Эталонный пример 708. (3R*,4S*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-3-ил-4-нитробензоат.

К раствору 5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (1,0 г) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли 4-нитробензойную кислоту (0,49 г), трифенилфосфин (0,89 г) и диэтилазодикарбоксилат (1,55 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель отгоняли и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и дополнительно очищали с помощью основной колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,92 (1H, m), 2,12-2,22 (1H, m), 2,41-2,50 (1H, m), 2,61 (2H, d, J=7,7 Гц), 2,92-3,03 (2H, m), 3,05-3,12 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 3,91-3,96 (2H, m), 4,00-4,07 (1H, m), 4,32-4,39 (1H, m), 5,53-5,56 (1H, m), 6,39 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,84 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,46 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,59 (1H, brs), 8,04-8,08 (3H, m), 8,22-8,26 (2H, m).

Эталонный пример 709. трет-Бутил-(3R*,4R*)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 495.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,36-1,45 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,74-1,93 (2H, m), 2,36-2,48 (1H, m), 2,50-2,92 (6H, m), 3,55-3,66 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,96-4,39 (4H, m), 5,15-5,31 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,4 Гц), 6,73-6,79 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,2 Гц), 7,09-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 710. Гидрохлорид 8-фтор-5-{[(3R*,4R*)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 456.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,66-1,98 (3H, m), 2,55-2,69 (3H, m), 2,79-2,93 (3H, m), 3,18-3,28 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,70-3,81 (1H, m), 3,97-4,03 (2H, m), 5,04-5,16 (2H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,3 Гц), 6,78-6,84 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J=13,1 Гц, 9,1 Гц), 7,03-7,10 (2H, m), 8,86-9,26 (2H, m).

Эталонный пример 711. 5-{[(3R*,4R*)-1-(2,4-Дихлорфенил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 526.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,65-1,78 (1H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 2,41-2,45 (1H, m), 2,54-2,73 (4H, m), 2,79-2,95 (2H, m), 3,28-3,36 (1H, m), 3,47-3,54 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,86-3,95 (1H, m), 4,01-4,16 (2H, m), 5,15-5,32 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,4H), 6,73-6,80 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц),

6,94 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,10-7,16 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц), 7,37 (1H, d, J=2,4 Гц).

Эталонный пример 712.

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 526.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,65-1,77 (1H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,31-2,35 (1H, m), 2,55-2,75 (4H, m), 2,81-2,93 (2H, m), 3,36-3,43 (1H, m), 3,53-3,60 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,84-3,94 (1H, m), 4,02-4,12 (2H, m), 5,18-5,30 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4H), 6,73-6,79 (2H, m), 6,80-6,92 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m).

Эталонный пример 713. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 526.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,55-1,76 (2H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,41-2,49 (1H, m), 2,56-2,73 (3H, m), 2,80-2,89 (2H, m), 3,33-3,39 (1H, m), 3,46-3,62 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,96-4,04 (1H, m), 4,06-4,13 (1H, m), 5,04-5,16 (3H, m), 6,70 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,4H), 6,77-6,84 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J=13,2 Гц, 9,1 Гц), 7,02-7,13 (3H, m), 7,50 (1H, dd, J=12,1 Гц, 7,1 Гц).

Эталонный пример 714. 5-{[1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-метоксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере аргона к раствору 5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-

ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,35 г) и метилиодида (0,078 мл) в N,N-диметилформамиде (7 мл) добавляли гидрид натрия (55%-й в масле) (0,030 г) при ледяном охлаждении и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата, органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,33 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,89 (2H, m), 1,98-2,04 (2H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,87-2,94 (2H, m), 3,16-3,26 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,54-3,61 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,87 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 6,52 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,79 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,10-7,17 (2H, m), 7,59 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,12 (1H, d, J=2,3 Гц).

Эталонный пример 715. 8-Фтор-5-{[4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]метокси}-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере аргона при -70°C к раствору 1-трет-бутил 4-этил 4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1, 2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,50 г) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли по каплям триэтилборогидрид натрия (1M раствор в тетрагидрофуране) (6,05 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 9 ч при обеспечении медленного нагревания до комнатной температуры. Затем солевой раствор добавляли к смеси и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением 1-трет-бутил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (спиртового соединения). Полученное спиртовое соединение растворяли в этилацетате (4 мл) и к смеси добавляли 4н. хлористоводородную кислоту/этилацетат (4 мл). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 2 ч растворитель отгоняли. Остаток растворяли в воде, реакционную смесь подщелачивали с помощью водного раствора гидроксида натрия и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (основный силикагель; дихлорметан/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,54-1,63 (4H, m), 1,63-1,74 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,81-2,91 (6H, m), 3,71 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,84 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 6,55 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,11-7,15 (2H, m).

Эталонный пример 716. 5-{[1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 66.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,65-1,73 (1H, m), 1,75-1,82 (4H, m), 2,60-2,68 (2H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,28-3,35 (4H, s), 3,74 (3H, s), 3,77 (2H, brs), 3,91 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,74-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,11-7,16 (2H, m), 7,60 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,11 (1H, d, J=2,3 Гц).

Эталонный пример 717. Метил-[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-ил]карбамат.

К раствору 1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (0,86 г) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли триэтиламин (0,214 мл) и дифенилфосфорилазид (0,331 мл) и смесь нагревали до температуры флегмы в течение 2 ч. Растворитель отгоняли и к остатку добавляли метанол (20 мл) и реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 15 ч. Растворитель отгоняли, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,82 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-2,00 (2H, m), 2,22-2,30 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,83-2,89 (2H, m), 3,09-3,17 (2H, m), 3,56-3,60 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,08 (2H, s), 4,64 (1H, s), 5,22 (2H, brs), 6,53 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,10-7,16 (2H, m), 7,61 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,12 (1H, d, J=2,3 Гц).

Эталонный пример 718. Метил-[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-ил]метилкарбамат.

К раствору метил-[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-ил]карбамата (0,3 г) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли метилиодид (0,061 мл), затем добавляли гидрид натрия (55%-й в масле) (0,032 г) при ледяном охлаждении и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К реакционному раствору добавляли водный раствор хлорида аммония и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным суль-

фатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,31 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,08-2,18 (2H, m), 2,60-2,68 (4H, m), 2,81-2,87 (2H, m), 3,07 (3H, s), 3,18-3,26 (2H, m), 3,44-3,51 (2H, m), 3,64 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,18 (2H, s), 5,22 (2H, brs), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,10-7,16 (2H, m), 7,60 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,12 (1H, d, J=2,3 Гц).

Эталонный пример 719. Метил-[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-ил]метилкарбамат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 119.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,10-2,19 (2H, m), 2,61-2,71 (4H, m), 2,97 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,10 (3H, s), 3,18-3,27 (2H, m), 3,46-3,53 (2H, m), 3,66 (3H, s), 4,23 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,90 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,48 (1H, brs), 7,61 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,12 (1H, d, J=2,3 Гц).

Эталонный пример 720. 5-{[4-(Аминоокси)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере аргона к раствору 5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,694 г) в N,N-диметилформамиде (7 мл) добавляли гидрид натрия (55%-й в масле) (0,059 г) при ледяном охлаждении и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционному раствору добавляли O-мезителенсульфонилгидроксиламин (0,32 г) при ледяном охлаждении и смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение 18 ч. К реакционному раствору добавляли водный раствор хлорида аммония и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,30 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,78-1,87 (2H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,88-2,94 (2H, m), 3,11-3,19 (2H, m), 3,53-3,61 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,95 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,8 Гц, 9,1 Гц), 7,10-7,16 (2H, m), 7,59 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,12 (1H, d, J=2,3 Гц).

Эталонный пример 721. 5-Фтор-2-[4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]бензонитрил.

К раствору гидрохлорида 8-фтор-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (1,0 г) в воде (10 мл) добавляли 5н. водный раствор гидроксида натрия (1 мл) для подщелачивания реакционного остатка и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. К остатку добавляли 2,5-дифторбензонитрил (0,463 г), карбонат калия (0,460 г) и N-метил-2-пирролидон (5 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. К реакционному раствору добавляли водный раствор хлорида аммония и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,83 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-2,01 (4H, m), 2,02 (1H, s), 2,63-2,69 (2H, m), 2,86-2,92 (2H, m), 3,16-3,25 (2H, m), 3,28-3,34 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,82 (2H, s), 5,24 (2H, brs), 6,53 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,79 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,06 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,6 Гц), 7,11-7,16 (2H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J=7,8 Гц, 3,0 Гц).

Эталонный пример 722. 5-Фтор-2-[4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 721.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,91 (4H, m), 2,05 (1H, s), 2,63-2,69 (2H, m), 2,84-2,91 (2H, m), 3,42-3,51 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,99-4,07 (2H, m), 5,23 (2H, brs), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,10-7,15 (2H, m), 7,54 (1H, dd, J=7,3 Гц, 3,1 Гц), 8,24 (1H, d, J=3,1 Гц).

Эталонный пример 723. 2-[4-(Аминоокси)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-1-ил]-5-фторбензонитрил.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 720.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,94 (2H, m), 2,13-2,20 (2H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 2,88-2,95 (2H, m), 3,02-3,10 (2H, m), 3,24-3,30 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,95 (2H, s), 5,24 (2H, brs), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,74-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,03 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,6 Гц), 7,11-7,16 (2H, m), 7,19-7,24 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J=7,8 Гц, 3,0 Гц).

Эталонный пример 724. 2-[4-(Аминоокси)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-1-ил]-5-фторпиридин-3-карбонитрил.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 720.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74-1,84 (2H, m), 2,09-2,17 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,86-2,93 (2H, m), 3,28-3,38 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,94 (2H, s), 3,94-4,01 (2H, m), 4,97 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 6,54 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,79 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,10-7,16 (2H, m), 7,53 (1H, dd, J=7,3 Гц, 3,1 Гц), 8,24 (1H, d, J=3,1 Гц).

Эталонный пример 725. трет-Бутил-4-циано-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 59.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,55-1,63 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,63-2,69 (2H, m), 2,86-2,94 (2H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,05-4,40 (2H, m), 5,23 (2H, brs), 6,45 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,74-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,1 Гц), 7,10-7,15 (2H, m).

Эталонный пример 726. 4-{[(8-Фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбонитрил.

К смеси трет-бутил-4-циано-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,92 г) и анизола (0,382 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл) и смесь перемешивали при 65-70°C в течение 2 ч, затем отгоняли растворитель. К остатку добавляли этилацетат и нерастворимый осадок собирали на фильтре. Полученное твердое вещество суспендировали в воде (20 мл), к которой добавляли 5н. водный раствор гидроксида натрия (0,35 мл), и нерастворимые кристаллы собирали на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (0,46 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,55-1,69 (3H, m), 2,06-2,12 (2H, m), 2,65 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,99-3,08 (4H, m), 3,11-3,18 (2H, m), 3,94 (2H, s), 6,42 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,51 (1H, brs).

Эталонный пример 727. 5-{[1-(2,4-Дихлорфенил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К суспензии 1-(2,4-дихлорфенил)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (397 мг) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли триэтиламин (0,104 мл), затем добавляли по каплям этилхлоркарбонат (0,068 мл) при ледяном охлаждении и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали и к фильтрату добавляли раствор борогидрида натрия (77 мг) в воде (3 мл), раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния и отгоняли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (304 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,70 (1H, t, J=5,6 Гц), 1,77-1,86 (4H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,84-2,87 (2H, m), 3,01 (4H, t, J=5,5 Гц), 3,74 (3H, s), 3,77 (2H, d, J=5,5 Гц), 3,91 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 6,57 (1H, dd, 9,2 Гц, 3,2 Гц), 6,77 (2H, d, 8,7 Гц), 6,85 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 6,96 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,13 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,18 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,5 Гц), 7,36 (1H, d, J=2,5 Гц).

Эталонный пример 728. трет-Бутил-(3S*,4S*)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидрокси-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-(3S*,4S*)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,06 г) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (0,23 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. При той же температуре к смеси добавляли метилиодид (0,15 мл) и N-метил-2-пирролидон (2 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Отгоняли растворитель и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,40 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,48 (9H, s), 1,68-1,76 (1H, m), 1,77-1,89 (1H, m), 2,36-2,42 (1H, m), 2,60-2,68 (2H, m), 2,78-3,02 (3H, m), 3,08-3,19 (1H, m), 3,33-3,40 (1H, m), 3,38 (3H, m), 3,64-3,71 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,78-3,90 (1H, m), 3,91-3,96 (1H, m), 4,16-4,40 (1H, m), 5,16-5,28 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,73-6,79 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,0 Гц), 7, 09-7, 16 (2H, m).

Эталонный пример 729. Гидрохлорид 8-фтор-5-{[(3S*,4S*)-4-гидрокси-3-метоксипиперидин-4-ил]метокси}-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 456.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,71-1,79 (1H, m), 1,93-2,06 (1H, m), 2,59-2,60 (2H, m), 2,83-3,06 (4H, m), 3,09-3,19 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,56-3,61 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,70-3,76 (1H, m), 3,99-4,20 (2H, m), 5,04-5,15 (2H, m), 5,22 (1H, brs), 6,70 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,4 Гц), 6,77-6,84 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J=13,0 Гц, 9,1 Гц), 7,04-7,10 (2H, m), 8,76 (1H, brs), 8,93 (1H, brs).

Эталонный пример 730. 5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-3-метоксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 66.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,87 (1H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,42-2,46 (1H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,81-2,94 (2H, m), 2,98-3,05 (1H, m), 3,15-3,23 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,62-3,69 (2H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,91-4,02 (2H, m), 5,18-5,28 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,8 Гц, 9,0 Гц), 7,10-7,17 (2H, m), 7,62 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,13 (1H, d, J=2,3 Гц).

Эталонный пример 731. 1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-этилиденпиперидин.

К раствору бромида этилтрифенилфосфония (1,81 г) в тетрагидрофуране (12 мл) добавляли по каплям н-бутиллитий (1,6М раствор в гексане) (3,05 мл) при 0°С и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. К смеси добавляли раствор 1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-она (1 г) в тетрагидрофуране (4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (852 мг).

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61 (3H, d, J=6,9 Гц), 2,26-2,36 (4H, m), 3,09-3,21 (4H, m), 5,25-5,30 (1H, m), 6,82-6,89 (2H, m).

Эталонный пример 732. 1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-[1-гидроксиэтил]пиперидин-4-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 504.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, d, J=6,6 Гц), 1,57-1,62 (1H, m), 1,67-1,81 (3H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 3,06 (2H, d, J=11,8 Гц), 3,36-3,44 (2H, m), 3,60-3,66 (1H, m), 6,83-6,90 (2H, m).

Эталонный пример 733.

1-[1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]этил-4-метилбензолсульфонат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 697.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,26 (3H, d, J=6,4 Гц), 1,50-1,57 (1H, m), 1,62-1,67 (4H, m), 2,46 (3H, s), 2,95-3,03 (2H, m), 3,31-3,39 (2H, m), 4,51 (1H, q, J=6,4 Гц), 6,82-6,89 (2H, m), 7,36 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,81 (2H, d, J=8,0 Гц).

Эталонный пример 734. (3R*,5R*)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3,5-дигидроксипиперидин-4-он.

К суспензии 1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-она (5,00 г) и DL-пролина (0,703 г) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли раствор нитрозобензола (2,18 г) в N,N-диметилформамиде (50 мл) в течение 5 ч при 0°С и смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор вливали в ледяной водный насыщенный раствор хлорида аммония и реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (50 мл) и к раствору добавляли сульфат меди(II) (0,975 г) при 0°С, смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли солевой раствор и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения. Соединение применяли для следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 3,26-3,30 (2H, m), 3,59-3,63 (2H, m), 4,57-4,59 (2H, m), 6,95-7,00 (2H, m).

Эталонный пример 735. (4R*,8R*)-6-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-4,8-диол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 623.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,01 (1H, d, J=10,5 Гц), 2,74 (1H, d, J=8,0 Гц), 2,94 (1H, d, J=4,5 Гц), 3,06 (1H, d, J=4,5 Гц), 3,08-3,16 (2H, m), 3,38-3,43 (1H, m), 3,50-3,52 (1H, m), 3,65-3,70 (1H, m), 4,12-4,17 (1H, m), 6,90-6,98 (2H, m).

Эталонный пример 736. 8-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ол.

К раствору 4-хлор-2-фтор-1-иодбензола (1,01 мл) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли по каплям 2М раствор хлорида изопропилмагния в тетрагидрофуране (4,29 мл) в атмосфере аргона при -30°С и смесь перемешивали при от -30 до -20°С в течение 5 мин, затем при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционному раствору при -5°С добавляли 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-он (1,47 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вливали в водный насыщенный хлорид аммония и реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г).

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,74 (2H, m,), 1,80-1,91 (2H, m), 1,97 (1H, d, J=4,2 Гц), 2,04-2,16 (2H, m), 2,26-2,39 (2H, m), 3,99 (4H, t, J=2,3 Гц), 7,07 (1H, dd, J=12,0 Гц, 2,1 Гц), 7,12 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,2 Гц), 7,48 (1H, t, J=8,7 Гц).

Эталонный пример 737. 4-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-[(4-метоксибензил)окси]циклогексанон.

В атмосфере аргона к раствору 8-(4-хлор-2-фторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (6,51 г) в N,N-диметилформамиде (65 мл) добавляли гидрид натрия (50%-й в масле) (2,18 г) при ледяном охлаждении и смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. К смеси добавляли α-хлор-4-метокситолуол (6,16 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор вливали в воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли раствори-

тель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 8-(4-хлор-2-фторфенил)-8-[(4-метоксибензил)окси]-1,4-диоксаспиро[4.5]декана в виде масла (9,06 г). Масло растворяли в тетрагидрофуране (130 мл) и к раствору добавляли 5н. хлористоводородную кислоту (33 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционный раствор вливали в водный раствор карбоната калия и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (7,64 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,21-2,42 (4H, m), 2,55-2,66 (2H, m), 2,76-2,90 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,23 (2H, s), 6,85-6,93 (2H, m), 7,13 (1H, dd, J=11,7 Гц, 2,1 Гц), 7,17 (1H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,40 (1H, t, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 738. 6-(4-Хлор-2-фторфенил)-6-[(4-метоксибензил)окси]-1-оксаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 623.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,15-1,23 (2H, m), 2,15-2,26 (2H, m), 2,29-2,38 (2H, m), 2,38-2,50 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,81 (3H, s), 4,12 (2H, s), 6,84-6,93 (2H, m), 7,05-7,13 (1H, dd, J=11,7 Гц, 2,1 Гц), 7,13-7,18 (1H, dd, J=8,4 Гц, 2,1 Гц), 7,22-7,30 (2H, m), 7,38 (1H, t, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 739. 4-Хлор-2-фтор-1-{1-[(4-метоксибензил)окси]-4-метилиденциклогексил}бензол.

К суспензии бромида метилтрифенилфосфония (5,59 г) в тетрагидрофуране (42 мл) добавляли трет-бутоксид калия (1,55 г) в атмосфере аргона и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли раствор 4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-[(4-метоксибензил)окси]циклогексанона (4,36 г) в тетрагидрофуране (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (3,90 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-2,00 (2H, m), 2,17-2,27 (2H, m), 2,30-2,40 (2H, m), 2,52-2,64 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,65-4,71 (2H, m), 6,83-6,90 (2H, m), 7,08 (1H, dd, J=11,8 Гц, 2,1 Гц), 7,10-7,16 (1H, m), 7,21-7,28 (2H, m), 7,36 (1H, t, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 740. 4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-(гидроксиметил)-4-[(4-метоксибензил)окси]циклогексанол.

К раствору 4-хлор-2-фтор-1-{1-[(4-метоксибензил)окси]-4-метилиденциклогексил}бензола (0,30 г) в ацетоне/воде (6 мл/1,5 мл) добавляли N-метилморфолин (0,24 г) и оксид осмия, Immobilized Catalyst I (содержание: 7%) (0,030 г, 8,31 мкМ) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Нерастворимые материалы отфильтровывали и фильтрат концентрировали. К остатку добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,28 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,51-1,68 (2H, m), 1,69-1,86 (2H, m), 1,86-2,30 (6H, m), 3,49 (0,6H, d, J=5,1 Гц), 3,63 (1,4H, d, J=5,4 Гц), 3,80 (3H, s), 4,09 (0,6H, s), 4,14 (1,4H, s), 6,83 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J=11,9 Гц, 2,1 Гц), 7,13 (1H, dd, J=8,4 Гц, 2,1 Гц), 7,17-7,28 (2H, m), 7,32-7,42 (1H, m).

Эталонный пример 741. {цис-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-гидрокси-4-[(4-метоксибензил)окси]циклогексил}метил-4-метилбензолсульфонат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 697.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,71 (2H, m), 1,80-2,00 (4H, m), 2,11 (1H, s), 2,12-2,23 (2H, m), 2,45 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,04 (2H, s), 4,10 (2H, s), 6,82-6,89 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,18-7,22 (2H, m), 7,31 (1H, t, J=8,5 Гц), 7,36 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,76-7,84 (2H, m).

Эталонный пример 742. (3s,6s)-6-(4-Хлор-2-фторфенил)-6-[(4-метоксибензил)окси]-1-оксаспиро[2.5]октан.

Раствор {цис-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидрокси-4-[(4-метоксибензил)окси]циклогексил}метил-4-метилбензолсульфоната (1,09 г) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецена (0,36 мл) в этилацетате (11 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,68 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21-1,34 (2H, m), 2,07-2,19 (2H, m), 2,32-2,47 (4H, m), 2,67 (2H, s), 3,81 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,83-6,92 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J=11,8 Гц, 2,1 Гц), 7,13-7,20 (1H, m), 7,22-7,30 (2H, m), 7,40 (1H, t, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 743. 8-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дек-7-ен.

Раствор 8-(4-хлор-2-фторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (0,30 г) и гидроксида (метокси-

карбонилсульфамоил)триэтиламмония (0,50 г) в тетрагидрофуране (6 мл) перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор вливали в воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90 (2H, t, J=6,5 Гц), 2,44-2,49 (2H, m), 2,57-2,63 (2H, m), 3,99-4,05 (4H, m), 5,83-5,87 (1H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,19 (1H, t, J=8,4 Гц).

Эталонный пример 744. 8-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан.

К раствору 8-(4-хлор-2-фторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дек-7-ена (1,18 г) в этилацетате (12 мл) добавляли оксид платины (60 мг) в атмосфере аргона и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч в атмосфере водорода. Нерастворимые материалы отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,60 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,92 (8H, m), 2,82-2,94 (1H, m), 3,98 (4H, s), 7,04 (1H, dd, J=10,1 Гц, 2,1 Гц), 7,07 (1H, dd, J=8,3 Гц, 2,0 Гц), 7,19 (1H, t, J=8,2 Гц).

Эталонный пример 745. 4-(4-Хлор-2-фторфенил)циклогексанон.

Раствор 8-(4-хлор-2-фторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (2,95 г) и 5н. хлористоводородной кислоты (15 мл) в тетрагидрофуране (59 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем при нагревании до температуры флегмы в течение 5 ч. Реакционный раствор концентрировали и добавляли к остатку водный раствор карбоната калия и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,95 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-2,02 (2H, m), 2,13-2,27 (2H, m), 2,45-2,60 (4H, m), 3,26-3,39 (1H, m), 7,02-7,20 (3H, m).

Эталонный пример 746. 4-Хлор-2-фтор-1-(4-метилиденциклогексил)бензол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 739.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,44-1,59 (2H, m), 1,83-1,99 (2H, m), 2,09-2,24 (2H, m), 2,38-2,47 (2H, m), 2,94-3,05 (1H, m), 4,68 (2H, t, J=1,7 Гц), 7,03 (1H, dd, J=10,1 Гц, 2,1 Гц), 7,06 (1H, dd, J=8,3 Гц, 2,1 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,1 Гц).

Эталонный пример 747. 4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-(гидроксиметил)циклогексанол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 740.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40-1,65 (4H, m), 1,68-1,78 (0,5H, m), 1,78-1,91 (2,5H, m), 1,91-1,99 (1,5H, m), 1,99-2,11 (1,5H, m), 2,76-2,99 (1H, m), 3,48 (0,5H, d, J=5, 9 Гц), 3,70 (1,5H, d, J=5,9 Гц), 7,00-7,25 (3H, m).

Эталонный пример 748. [цис-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-гидроксициклогексил]метил-4-метилбензолсульфонат.

К раствору 4-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(гидроксиметил)циклогексанола (1,96 г) в дихлорметане (20 мл) добавляли п-толуолсульфонилхлорид (1,74 г) и N,N,N',N'-тетраметил-1,3-пропандиамин (2,52 мл) при ледяном охлаждении и смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,45 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39-1,52 (2H, m), 1,63-1,73 (2H, m), 1,75-1,92 (5H, m), 2,46 (3H, s), 2,71-2,87 (1H, m), 3,87 (2H, s), 7,02 (1H, dd, J=10,1 Гц, 2,1 Гц), 7,07 (1H, dd, J=8,4 Гц, 1,9 Гц), 7,18 (1H, t, J=8,2 Гц), 7,37 (2H, d, J=8,1 Гц), 7,77-7,85 (2H, m).

Эталонный пример 749. [транс-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-гидроксициклогексил]метил 4-метилбензолсульфонат.

К раствору 4-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(гидроксиметил)циклогексанола (1,96 г) в дихлорметане (20 мл) добавляли п-толуолсульфонилхлорид (1,74 г) и N,N,N',N'-тетраметил-1,3-пропандиамин (2,52 мл) при ледяном охлаждении и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,97 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,29-1,44 (2H, m), 1,51-1,68 (2H, m), 1,71-1,85 (2H, m), 1,88-2,02 (2H, m), 2,17 (1H, s), 2,46 (3H, s), 2,72-2,83 (1H, m), 4,12 (2H, s), 6,96-7,11 (3H, m), 7,38 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,79-7,89 (2H, m).

Эталонный пример 750. (3r,6r)-6-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-оксаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 742.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,33-1,48 (2H, m), 1,62-1,77 (2H, m), 1,94-2,15 (4H, m), 2,66 (2H, s), 2,85-2,97 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J=10,1 Гц, 2,1 Гц), 7,07 (1H, dd, J=8,4 Гц, 1,9 Гц), 7,16 (1H, t, J=8,1 Гц).

Эталонный пример 751. (3s,6s)-6-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-оксаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 742.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,32-1,43 (2H, m), 1,77-1,95 (4H, m), 2,01-2,16 (2H, m), 2,71 (2H, s), 2,88-3,00 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J=10,1 Гц, 2,1 Гц), 7,10 (1H, dd, J=8,4 Гц, 2,3 Гц), 7,21 (1H, t, J=8,2 Гц).

Эталонный пример 752. 5-{[цис-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-гидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 453.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,56-1,66 (2H, m), 1,70-1,79 (2H, m), 1,85-1,99 (5H, m), 2,62-2,70 (2H, m), 2,81-2,93 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,77 (2H, s), 5,24 (2H, brs), 6,52 (1H, dd, J=7,3 Гц, 3,4 Гц), 6,73-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,05 (1H, dd, J=10,1 Гц, 2,1 Гц), 7,10 (1H, dd, J=8,5 Гц, 1,9 Гц), 7,12-7,15 (2H, m), 7,23 (1H, t, J=8,0 Гц).

Эталонный пример 753. 5-{[4-(4-Хлор-2-фторфенил)циклогекс-1-ен-1-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 595.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,76-1,90 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,10-2,31 (3H, m), 2,31-2,41 (1H, m), 2,60-2,69 (2H, m), 2,83-2,97 (2H, m), 3,05-3,19 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,35 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 5,82-5,90 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,71-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=12,8 Гц, 9,1 Гц), 7,00-7,11 (2H, m), 7,10-7,18 (3H, m).

Эталонный пример 754. 5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,2-дигидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 740.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,74 (2H, m), 1,77-1,93 (2H, m), 1,93-2,08 (2H, m), 2,20 (1H, d, J=5,8 Гц), 2,48 (1H, d, J=0,7 Гц), 2,61-2,71 (2H, m), 2,81-3,00 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,88-3,93 (1H, m), 3,94 (2H, s), 5,14-5,34 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,73-6,79 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,06 (1H, dd, J=10,1 Гц, 2,1 Гц), 7,09-7,16 (3H, m), 7,21 (1H, t, J=8,1 Гц).

Эталонный пример 755. 5-{[(1R*,2R*,4S*)-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,2-дигидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 740.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,58-1,67 (1H, m), 1,78-1,94 (3H, m), 1,98-2,15 (2H, m), 2,56-2,69 (4H, m), 2,83-2,92 (2H, m), 3,31-3,42 (1H, m), 3,74 (3H, s), 4,04 (2H, s), 4,08 (1H, brs), 5,24 (2H, brs), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,73-6,80 (2H, m), 6,86 (1H, dd, J=12,6 Гц, 9,1 Гц), 7,00-7,09 (2H, m), 7,09-7,17 (3H, m).

Эталонный пример 756. 5-({4-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-[(4-метоксибензил)окси]циклогекс-1-ен-1-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 595.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-2,01 (1H, m), 2,25-2,44 (3H, m), 2,54-2,62 (2H, m), 2,63-2,82 (2H, m), 2,96 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,79 (3H, s), 4,17 (2H, s), 4,39 (2H, brs), 5,78 (1H, brs), 6,42 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,77-6,94 (3H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 7,29 (1H, t, J=8,6 Гц), 7,51 (1H, brs).

Эталонный пример 757. 5-({(1R*,2R*)-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,2-дигидрокси-4-[(4-метоксибензил)окси]циклогексил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 740.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,77-2,46 (6H, m), 2,48-2,69 (4H, m), 2,78-2,95 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,93 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,00 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,10 (2H, s), 4,19-4,33 (1H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,9 Гц), 6,80-6,95 (3H, m), 7,09-7,24 (4H, m), 7,33-7,42 (1H, m), 7,51 (1H, brs).

Эталонный пример 758. (1R*,2R*,5S*)-5-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-2-гидрокси-5-[(4-метоксибензил)окси]циклогексилацетат.

К раствору 5-({(1R*,2R*)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1,2-дигидрокси-4-[(4-метоксибензил)окси]циклогексил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (1,39 г) в пиридине (14 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,28 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50-60°C в течение 4 ч. Реакционный раствор вливали в воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,67 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,70-1,80 (1H, m), 2,07 (3H, s), 2,14-2,22 (2H, m), 2,23-2,25 (1H, m), 2,27-2,37 (1H, m), 2,38-2,52 (3H, m), 2,58 (1H, dd, J=12,9 Гц, 4,3 Гц), 2,72-2,91 (2H, m), 3,73-3,88 (5H, m), 4,06 (1H, d, J=10,3 Гц), 4,39 (1H, d, J=10,3 Гц), 5,49 (1H, dd, J=11,6 Гц, 4,4 Гц), 6,41 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,81-6,92 (3H, m), 7,12 (1H, dd, J=11,6 Гц, 2,0 Гц), 7,15 (1H, dd, J=8,4 Гц, 2,1 Гц), 7,27-7,32 (2H, m), 7,38 (1H, t, J=8,4 Гц), 7,54 (1H, brs).

Эталонный пример 759. (1R*,2R*,5R*)-5-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-2-гидрокси-5-[(4-метоксибензил)окси]циклогексилацетат.

К раствору 5-({(1R*,2R*)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1,2-дигидрокси-4-[(4-метоксибензил)окси]циклогексил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (1,39 г) в пиридине (14 мл) добавляли уксус-

ный ангидрид (0,28 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50-60°C в течение 4 ч. Реакционный раствор вливали в воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,29 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,50-1,64 (1H, m), 1,81-1,92 (1H, m), 2,08 (3H, s), 2,15-2,34 (3H, m), 2,48-2,73 (5H, m), 2,84-2,94 (1H, m), 3,73 (2H, s), 3,78 (3H, s), 4,04 (1H, d, J=10,4 Гц), 4,19 (1H, d, J=10,4 Гц), 5,10 (1H, dd, J=12,0 Гц, 4,4 Гц), 6,34 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,79 (3H, m), 7,08-7,15 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J=11,9 Гц, 2,1 Гц), 7,24 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,1 Гц), 7,48 (1H, brs), 7,71 (1H, t, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 760. Диметил 4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-цианогептандиоат.

Раствор 4-хлор-2-фторфенилацетонитрила (10,00 г), метилакрилата (53,1 мл) и Triton B (2,68 мл) в ацетонитриле (200 мл) нагревали до температуры флегмы в течение 8 ч. Реакционный раствор концентрировали и к остатку добавляли 2н. хлористоводородную кислоту. Раствор экстрагировали с помощью диэтилового эфира, органический слой промывали водой и водным раствором карбоната калия и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (20,2 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,10-2,23 (2H, m), 2,29-2,43 (2H, m), 2,46-2,66 (4H, m), 3,62 (6H, s), 7,06-7,30 (2H, m), 7,50 (1H, t, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 761. Метил-5-(4-хлор-2-фторфенил)-5-циано-2-оксоциклогексанкарбоксилат.

К раствору диметил-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-цианогептандиоата (20,15 г) в 1,2-диметоксиэтане (202 мл) добавляли гидрид натрия (50%-й в масле) (8,49 г) в атмосфере аргона при 0°C и смесь перемешивали при той же температуре в течение 5 мин, затем при комнатной температуре в течение 10 мин и затем нагревали до температуры флегмы в течение 1 ч.

Реакционный раствор вливали в водный насыщенный раствор хлорида аммония и реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (14,04 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,23-2,54 (3H, m), 2,66-2,89 (2H, m), 3,01-3,17 (1H, m), 3,79 (3H, s), 7,15-7,26 (2H, m), 7,38-7,50 (1H, m), 12,25 (1H, s).

Эталонный пример 762. 1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-оксоциклогексанкарбонитрил.

К раствору метил-5-(4-хлор-2-фторфенил)-5-циано-2-оксоциклогексанкарбоксилата (14,04 г) в диметилсульфоксиде (112 мл) добавляли хлорид натрия (14,04 г) и воду (18 мл) и реакционную смесь перемешивали при 140-150°C в течение 8 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (10,2 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,34-2,45 (2H, m), 2,51-2,65 (4H, m), 2,84-2,98 (2H, m), 7,18-7,25 (2H, m), 7,48 (1H, t, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 763. (3r,6r)-6-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-оксаспиро[2.5]октан-6-карбонитрил.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 623.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,35-1,49 (2H, m), 2,23-2,34 (4H, m), 2,45-2,60 (2H, m), 2,78 (2H, s), 7,13-7,24 (2H, m), 7,41 (1H, t, J=8,6 Гц).

Эталонный пример 764. 8-(4-Хлор-2-фторфенил)-8-метокси-1,4-диоксаспиро[4.5]декан.

К раствору 8-(4-хлор-2-фторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (2,00 г) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли гидрид натрия (50%-й в масле) (0,670 г) в атмосфере аргона при 0°C и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Затем к смеси добавляли подметан (0,868 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор вливали в воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,98 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,70 (2H, m), 1,93-2,05 (2H, m), 2,05-2,21 (4H, m), 3,07 (3H, s), 3,88-4,04 (4H, m), 7,00-7,09 (1H, dd, J=11,8 Гц, 2,2 Гц), 7,11 (1H, m), 7,31 (1H, t, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 765. 4-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-метоксициклогексанон.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 745.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,20-2,39 (4H, m), 2,42-2,55 (2H, m), 2,70-2,84 (2H, m), 3,19 (3H, s), 7,11 (1H, dd, J=11,8 Гц, 2,1 Гц), 7,15-7,20 (1H, m), 7,34 (1H, t, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 766. 4-Хлор-2-фтор-1-(1-метокси-4-метилиденциклогексил)бензол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 739.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83-1,99 (2H, m), 2,12-2,28 (4H, m), 2,41-2,56 (2H, m), 3,11 (3H, s), 4,68 (2H,

t, J=1,7 Гц), 7,06 (1H, dd, J=11,8 Гц, 2,1 Гц), 7,09-7,15 (1H, m), 7,30 (1H, t, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 767. 4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-(гидроксиметил)-4-метоксициклогексанол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 740.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46-1,64 (1H, m), 1,67-2,25 (9H, m), 3,05 (1H, s), 3,10 (2H, s), 3,51 (0,6H, d, J=5,2 Гц), 3,63 (1,4H, d, J=5,6 Гц), 7,00-7,17 (2H, m), 7,28-7,36 (1H, m).

Эталонный пример 768. [транс-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-гидрокси-4-метоксициклогексил]метил 4-метилбензолсульфонат.

К раствору 4-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(гидроксиметил)-4-метоксициклогексанола (1,48 г) в дихлорметане (15 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-1,3-пропанедиамин (1,704 мл) и п-толуолсульфонилхлорид (1,17 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли солевой раствор и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,53 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,49-1,62 (2H, m), 1,65-1,78 (2H, m), 1,80 (1H, s), 1,97-2,03 (2H, m), 2,09-2,22 (2H, m), 2,46 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,89 (2H, s), 7,06 (1H, dd, J=11,8 Гц, 2,1 Гц), 7,09-7,15 (1H, m), 7,28 (1H, t, J=7,9 Гц), 7,37 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,77-7,85 (2H, m).

Эталонный пример 769. [цис-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-гидрокси-4-метоксициклогексил]метил 4-метилбензолсульфонат.

К раствору 4-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(гидроксиметил)-4-метоксициклогексанола (1,48 г) в дихлорметане (15 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-1,3-пропанедиамин (1,704 мл) и п-толуолсульфонилхлорид (1,173 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли солевой раствор и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,41 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,69 (2H, m), 1,73-1,93 (4H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,11 (1H, s), 2,45 (3H, s), 3,06 (3H, s), 4,04 (2H, s), 7,06 (1H, dd, J=12,2 Гц, 2,2 Гц), 7,12 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,2 Гц), 7,25 (1H, t, J=8,5 Гц), 7,33-7,40 (2H, m), 7,76-7,85 (2H, m).

Эталонный пример 770. (3r,6r)-6-(4-Хлор-2-фторфенил)-6-метокси-1-оксаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 742.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,11-1,22 (2H, m), 2,09-2,26 (4H, m), 2,31-2,43 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,09 (3H, s), 7,09 (1H, dd, J=11,8 Гц, 2,1 Гц), 7,13 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,2 Гц), 7,31 (1H, t, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 771. (3s,6s)-6-(4-Хлор-2-фторфенил)-6-метокси-1-оксаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 742.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,12-1,30 (2H, m), 1,97-2,13 (2H, m), 2,18-2,35 (4H, m), 2,66 (2H, s), 3,12 (3H, s), 7,08 (1H, dd, J=11,8 Гц, 2,1 Гц), 7,14 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,1 Гц), 7,34 (1H, t, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 772. 8-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 736.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,70 (2H, m), 2,08-2,14 (4H, m), 2,29-2,43 (2H, m), 2,53 (1H, t, J=5,5 Гц), 3,93-4,01 (4H, m), 6, 86-6, 95 (2H, m).

Эталонный пример 773. 4-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксициклогексанон.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 745.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,27-2,40 (2H, m), 2,40-2,55 (4H, m), 2,86-2,98 (3H, m), 6,94-7,00 (2H, m).

Эталонный пример 774. 1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-метилиденциклогексанол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 739.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,02-2,25 (6H, m), 2,54-2,70 (3H, m), 4,68 (2H, t, J=1,7 Гц), 6,81-6,96 (2H, m).

Эталонный пример 775. 1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)циклогексан-1,4-диол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 740.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,22-1,31 (0,5H, m), 1,40-1,52 (1,5H, m), 1,56-1,72 (1,5H, m), 1,75-1,96 (2,5H, m), 2,01-2,11 (1,5H, m), 2,17-2,33 (0,5H, m), 3,15 (0,5H, d, J=5,6 Гц), 3,28 (1,5H, d, J=5,9 Гц), 3,86 (0,25H, s), 4,06 (0,75H, s), 4,38 (0,75H, t, J=5,9 Гц), 4,47 (0,25H, t, J=5,6 Гц), 5,00 (0,25H, s), 5,20 (0,75H, s), 7,15-7,29 (2H, m).

Эталонный пример 776.

[транс-4-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-1,4-дигидроксициклогексил]метил 4-метилбензолсульфонат.

К раствору 1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)циклогексан-1,4-диола (1,59 г) в дихлорметане (32 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-1,3-пропанедиамин (1,81 мл) и п-толуолсульфонилхлорид (1,24 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением ука-

занного в заголовке соединения (0,72 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,52-1,63 (2H, m), 1,79 (1H, s), 1,81-1,92 (2H, m), 1,92-2,00 (2H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 2,35-2,50 (5H, m), 3,88 (2H, s), 6,84-6,97 (2H, m), 7,37 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,81 (2H, m).

Эталонный пример 777. [цис-4-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-1,4-дигидроксициклогексил]метил 4-метилбензолсульфонат.

К раствору 1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)циклогексан-1,4-диола (1,59 г) в дихлорметане (32 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-1,3-пропанедиамин (1,81 мл) и п-толуолсульфонилхлорид (1,24 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,35 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,74 (2H, m), 1,94-2,04 (6H, m), 2,14 (1H, s), 2,45 (3H, s), 2,51 (1H, t, J=4,9 Гц), 4,06 (2H, s), 6,83-6,97 (2H, m), 7,36 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,76-7,86 (2H, m).

Эталонный пример 778. (3r,6r)-6-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-1-оксаспиро[2.5]октан-6-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 742.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,14-1,22 (1,6H, m), 1,22-1,28 (0,4H, m), 2,11-2,19 (1,6H, m), 2,23-2,33 (0,4H, m), 2,35-2,55 (4H, m), 2,57-2,64 (1H, m), 2,67 (0,4H, s), 2,72 (1,6H, s), 6,85-6,99.

Эталонный пример 779. (3s,6s)-6-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-1-оксаспиро[2.5]октан-6-ол.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 742.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,17-1,32 (2H, m), 2,16-2,34 (4H, m), 2,40-2,53 (2H, m), 2,61 (1H, t, J=5,5 Гц), 2,66 (2H, s), 6,87-6, 99 (2H, m).

Эталонный пример 780. 1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3-[(фениламино)окси]пиперидин-4-он.

В атмосфере азота к суспензии 1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-она (3,00 г) и DL-пролина (0,070 г) в диметилсульфоксиде (8 мл) добавляли раствор нитрозобензола (0,436 г) в диметилсульфоксиде (8 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционный раствор вливали в ледяной водный насыщенный раствор хлорида аммония и реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (807 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,57-2,59 (1H, m), 2,77-2,83 (1H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,81-3,85 (1H, m), 4,63-4,67 (1H, m), 6,91-6,98 (5H, m), 7,24-7,27 (2H, m), 7,76 (1H, brs).

Эталонный пример 781. 1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-он.

К раствору 1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-[(фениламино)окси]пиперидин-4-она (807 мг) в метаноле (8 мл) добавляли сульфат меди(II) (110 мг) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. К реакционному раствору добавляли солевой раствор и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (342 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,56-2,60 (1H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,63 (1H, d, J=4,0 Гц), 3,76-3,81 (1H, m), 4,38-4,43 (1H, m), 6,91-6, 96 (2H, m).

Эталонный пример 782. (3R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-он.

К суспензии 1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-она (2,00 г) и L-пролина (0,187 г) в N,N-диметилформамиде (8 мл) добавляли раствор нитрозобензола (0,581 г) в N,N-диметилформамиде (8 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор вливали в ледяной водный насыщенный раствор хлорида аммония и реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (16 мл), к полученному раствору добавляли сульфат меди(II) (0,260 г) при 0°C и смесь перемешивали в течение 4 ч. К реакционному раствору добавляли солевой раствор и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (545 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,56-2,60 (1H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,63 (1H, d, J=3,5 Гц), 3,76-3,81 (1H, m), 4,38-4,43 (1H, m), 6,91-6, 96 (2H, m).

Эталонный пример 783. (3R)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-он.

К суспензии 1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-она (3,00 г) и (S)-5-(пирролидин-2-ил)-1H-тетразола (0,183 г) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли по каплям 3/4 раствора нитрозобензола (1,41 г) в N,N-диметилформамиде (40 мл) при -40°C. После перемешивания смеси при -30°C в течение 4 ч по каплям добавляли оставшуюся 1/4 раствора и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Реакционный раствор вливали в ледяной водный насыщенный раствор хлорида аммония и реакционную

смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (30 мл), к раствору добавляли сульфат меди(II) (0,631 г) при 0°C и смесь перемешивали в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли солевой раствор и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,59-2,63 (1H, m), 2,81 (1H, t, J=11,0 Гц), 2,85-2,92 (1H, m), 3,04-3,09 (1H, m), 3,62 (1H, d, J=3,5 Гц), 3,71-3,76 (1H, m), 3,95-3,99 (1H, m), 4,43-4,47 (1H, m), 6,91 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,07 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц, 1,0 Гц), 7,10 (1H, dd, J=11,5 Гц, 2,5 Гц).

Эталонный пример 784. (3S)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-он.

К суспензии 1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-она (31,6 г) и D-пролина (4,44 г) в N,N-диметилформамиде (300 мл) добавляли по каплям раствор нитрозобензола (14,06 г) в N,N-диметилформамиде (300 мл) при 0°C в течение 10 ч. Реакционный раствор вливали в ледяной водный насыщенный раствор хлорида аммония и реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (300 мл), к раствору добавляли сульфат меди(II) (6,16 г) при 0°C и смесь перемешивали в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли солевой раствор и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (11,5 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,56-2,60 (1H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,63 (1H, d, J=3,5 Гц), 3,76-3,81 (1H, m), 4,38-4,43 (1H, m), 6,91-6, 96 (2H, m).

Эталонный пример 785. (3S)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 784.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,59-2,63 (1H, m), 2,81 (1H, t, J=11,0 Гц), 2,85-2,92 (1H, m), 3,04-3,09 (1H, m), 3,62 (1H, d, J=3,5 Гц), 3,71-3,76 (1H, m), 3,95-3,99 (1H, m), 4,43-4,47 (1H, m), 6,91 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,07 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц, 1,0 Гц), 7,10 (1H, dd, J=11,5 Гц, 2,5 Гц).

Эталонный пример 786. (3R)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-он.

К раствору (1R,6R)-3-(4-бром-2-фторфенил)-6-{[трет-бутил-(диметил)силил]окси}-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептана (0,28 г) в тетрагидрофуране/воде (15:1) (3 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (13,2 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,59-2,65 (1H, m), 2,79 (1H, t, J=11,1 Гц), 2,84-2,93 (1H, m), 3,04 (1H, dt, J=12,2 Гц, 9,4 Гц), 3,61 (1H, d, J=3,8 Гц), 3,73-3,78 (1H, m), 3,95-4,01 (1H, m), 4,41-4,48 (1H, m), 6,84 (1H, t, J=8,8 Гц), 7,13-7,27 (2H, m).

Эталонный пример 787. 1-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-он.

К раствору (1R*,6R*)-3-(4-бром-2,6-дифторфенил)-6-{[трет-бутил-(диметил)силил]окси}-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептана (6,58 г) в дихлорметане (65 мл) добавляли 5н. хлористоводородную кислоту (15,65 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (3,90 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,55-2,61 (1H, m), 2,82-2,91 (1H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,48-3,56 (1H, m), 3,61-3,66 (1H, m), 3,75-3,83 (1H, m), 4,37-4,44 (1H, m), 7,04-7,11 (2H, m).

Эталонный пример 788. (3R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3-[(4-метоксибензил)окси]пиперидин-4-он.

К раствору 4-метоксибензил-2,2,2-трихлорэтанимидата (1,58 г) в гексане (9,4 мл) добавляли раствор (3R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-она (976 мг) в дихлорметане (4,7 мл), затем к смеси добавляли комплекс трифторид бора-диэтиловый эфир (0,014 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч. Реакционный раствор фильтровали с помощью Celite, фильтрат промывали гексаном/дихлорметаном (2/1), затем органический слой промывали водным насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (663 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,53-2,57 (1H, m), 2,68-2,75 (1H, m), 3,31-3,45 (3H, m), 3,60-3,64 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,12-4,15 (1H, m), 4,50 (1H, d, J=11,5 Гц), 4,78 (1H, d, J=11,5 Гц), 6,88 (2H, d, J=8,5 Гц), 6,88-6,94 (2H, m), 7,30 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 789. 1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3-[(4-метоксибензил)окси]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 788.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,53-2,57 (1H, m), 2,68-2,75 (1H, m), 3,31-3,45 (3H, m), 3,60-3,64 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,12-4,15 (1H, m), 4,50 (1H, d, J=11,5 Гц), 4,78 (1H, d, J=11,5 Гц), 6,88 (2H, d, J=8,5 Гц), 6,88-6,94 (2H, m), 7,30 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 790. (3S)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3-[(4-метоксибензил)окси]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 788.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,53-2,57 (1H, m), 2,68-2,75 (1H, m), 3,31-3,45 (3H, m), 3,60-3,64 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,12-4,15 (1H, m), 4,50 (1H, d, J=11,5 Гц), 4,78 (1H, d, J=11,5 Гц), 6,88 (2H, d, J=8,5 Гц), 6,88-6,94 (2H, m), 7,30 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 791. (3S)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-[(4-метоксибензил)окси]пиперидин-4-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 788.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,56-2,60 (1H, m), 2,69-2,75 (1H, m), 3,02-3,13 (2H, m), 3,57-3,62 (1H, m), 3,70-3,79 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,14-4,18 (1H, m), 4,51 (1H, d, J=11,5 Гц), 4,80 (1H, d, J=11,5 Гц), 6,84 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,88 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,03 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц, 1,0 Гц), 7,07 (1H, dd, J=11,5 Гц, 2,5 Гц), 7,30 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 792. (3S,4R)-6-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-[(4-метоксибензил)окси]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 398.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,94 (2H, m), 2,65 (1H, d, J=5,0 Гц), 3,04 (1H, d, J=5,0 Гц), 3,16-3,23 (2H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,40-3,43 (1H, m), 3,49-3,51 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,50 (1H, d, J=11,5 Гц), 4,58 (1H, d, J=11,5 Гц), 6,86 (2H, d, J=8,5 Гц), 6,85-6,90 (2H, m), 7,23 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 793. (3S*,4R*)-6-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-[(4-метоксибензил)окси]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 398.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,94 (2H, m), 2,65 (1H, d, J=5,0 Гц), 3,04 (1H, d, J=5,0 Гц), 3,16-3,23 (2H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,40-3,43 (1H, m), 3,49-3,51 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,50 (1H, d, J=11,5 Гц), 4,58 (1H, d, J=11,5 Гц), 6,86 (2H, d, J=8,5 Гц), 6,85-6,90 (2H, m), 7,23 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 794. (3R,4S)-6-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-[(4-метоксибензил)окси]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 340.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,94 (2H, m), 2,65 (1H, d, J=5,0 Гц), 3,04 (1H, d, J=5,0 Гц), 3,16-3,23 (2H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,40-3,43 (1H, m), 3,49-3,51 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,50 (1H, d, J=11,5 Гц), 4,58 (1H, d, J=11,5 Гц), 6,86 (2H, d, J=8,5 Гц), 6,85-6,90 (2H, m), 7,23 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 795. (3R,4S)-6-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-[(4-метоксибензил)окси]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 340.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,89 (1H, m), 1,98-2,02 (1H, m), 2,68 (1H, d, J=5,0 Гц), 3,00 (1H, d, J=5,0 Гц), 3,03-3,08 (1H, m), 3,10-3,14 (1H, m), 3,24-3,34 (2H, m), 3,47-3,49 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,54 (1H, d, J=11,5 Гц), 4,60 (1H, d, J=11,5 Гц), 6,84-6,91 (3H, m), 7,00-7,07 (2H, m), 7,24 (2H, d, J=8,5 Гц).

Эталонный пример 796. (3R*,4S*)-6-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-4-[(4-метоксибензил)окси]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан.

Раствор 1-(4-бром-2,6-дифторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-она (2 г), 4-метоксибензил-2,2,2-трихлорацетимидата (5,16 г) и трифторметансульфоната лантана(III) (0,191 г) в толуоле (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16,5 ч. После того как нерастворимые материалы отфильтровывали растворитель отгоняли и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан) с получением смеси 1-(4-бром-2,6-дифторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-она и 1-(4-бром-2,6-дифторфенил)-3-[(4-метоксибензил)окси]пиперидин-4-она. К суспензии йодида триметилсульфоксония (0,898 г) в диметилсульфоксиде (7,5 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (0,392 г), при комнатной температуре в течение 30 мин. перемешивали смесь, к которой добавляли раствор смеси в диметилсульфоксиде (7,5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,44 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,94 (2H, m), 2,65 (1H, d, J=5,2 Гц), 3,03 (1H, d, J=5,2 Гц), 3,15-3,24 (2H, m), 3,26-3,33 (1H, m), 3,39-3,45 (1H, m), 3,50 (1H, dd, J=7,6 Гц, 4,0 Гц), 3,80 (3H, s), 4,50 (1H, d, J=11,5 Гц), 4,58 (1H, d, J=11,5 Гц), 6,83-6,88 (2H, m), 6,98-7,05 (2H, m), 7,21-7,25 (2H, m).

Эталонный пример 797. 5-({(3R,4S)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидрокси-3-[(4-метоксибензил)окси]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 453.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,65 (1H, m), 2,15-2,21 (1H, m), 2,41 (1H, brs), 2,59 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,74-2,80 (1H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,33-3,36 (1H, m), 3,47-3,55 (3H, m), 3,73 (3H, s), 3,79 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,15 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,33 (1H, d, J=11,5 Гц), 4,62 (1H, d, J=11,5 Гц), 6,44 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,70 (2H, d, J=8,5 Гц), 6,86-6,91 (2H, m), 6,92 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,11 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,75 (1H, brs).

Эталонный пример 798. 5-({(3R*,4S*)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидрокси-3-[(4-метоксибензил)окси]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 453.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,65 (1H, m), 2,15-2,21 (1H, m), 2,35 (1H, brs), 2,59 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,74-2,80 (1H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,33-3,36 (1H, m), 3,47-3,55 (3H, m), 3,73 (3H, s), 3,79 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,15 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,33 (1H, d, J=11,5 Гц), 4,62 (1H, d, J=11,5 Гц), 6,44 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,70 (2H, d, J=8,5 Гц), 6,86-6,91 (2H, m), 6,92 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,11 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,60 (1H, brs).

Эталонный пример 799. 5-({(3S,4R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидрокси-3-[(4-метоксибензил)окси]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 453.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,65 (1H, m), 2,15-2,21 (1H, m), 2,45 (1H, brs), 2,59 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,74-2,80 (1H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,33-3,36 (1H, m), 3,47-3,55 (3H, m), 3,73 (3H, s), 3,79 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,15 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,33 (1H, d, J=11,5 Гц), 4,62 (1H, d, J=11,5 Гц), 6,44 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,70 (2H, d, J=8,5 Гц), 6,86-6,91 (2H, m), 6,92 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,11 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,82 (1H, brs).

Эталонный пример 800. 5-({(3S,4R)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидрокси-3-[(4-метоксибензил)окси]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 453.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,68-1,72 (1H, m), 2,17-2,23 (1H, m), 2,37 (1H, brs), 2,59 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,71-2,77 (1H, m), 2,85-2,91 (1H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,22-3,27 (1H, m), 3,50-3,52 (1H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,76 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,16 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,39 (1H, d, J=11,5 Гц), 4,70 (1H, d, J=11,5 Гц), 6,43 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,69 (2H, d, J=8,5 Гц), 6,90-6,94 (2H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 7,11 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,67 (1H, brs).

Эталонный пример 801. 5-({(3S*,4R*)-1-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-4-гидрокси-3-[(4-метоксибензил)окси]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 453.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,59-1,67 (1H, m), 2,13-2,22 (1H, m), 2,34 (1H, s), 2,60 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,73-2,81 (1H, m), 2,85-2,94 (1H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 3,31-3,38 (1H, m), 3,44-3,56 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,78 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,15 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,33 (1H, d, J=11,7 Гц), 4,61 (1H, d, J=11,7 Гц), 6,44 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,68-6,73 (2H, m), 6,92 (1H, t, J=9,5 Гц), 6,99-7,07 (2H, m), 7,09-7,13 (2H, m), 7,55 (1H, brs).

Эталонный пример 802. 5-(Хлорметокси)-8-фтор-2-метоксихинолин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 58.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 4,11 (3H, s), 6,03 (2H, s), 6,96 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,01 (1H, dd, J=8,7 Гц, 3,5 Гц), 7,30 (1H, dd, J=10,3 Гц, 8,7 Гц), 8,32 (1H, dd, J=9,1 Гц, 1,6 Гц).

Эталонный пример 803. 8-Хлор-5-(хлорметокси)-2-метоксихинолин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 58.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 4,14 (3H, s), 6,04 (2H, s), 6,96 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,03 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,70 (1H, d, J=8,5 Гц), 8, 35 (1H, d, J=9,1 Гц).

Эталонный пример 804. 1-трет-Бутил-4-этил-4-{[(8-хлор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-1,4-дикарбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 59.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,19 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,47 (9H, s), 1,57-1,64 (2H, m), 2,30-2,33 (2H, m), 2,94-3,16 (2H, br), 3,85-4,06 (2H, br), 4,10 (2H, brs), 4,13 (3H, s), 4,20 (2H, q, J=7,1 Гц), 6,61 (1H, d, J=8,4 Гц), 6,91 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,60 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,30 (1H, d, J=8,9 Гц).

Эталонный пример 805. Этил-4-{[(8-хлор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбоксилат.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 60.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,19 (3H, t, J=7,2 Гц), 1,65-1,70 (2H, m), 2,33-2,36 (2H, m), 2,82-2,88 (2H, m), 3,05-3,08 (2H, m), 4,10 (2H, s), 4,13 (3H, s), 4,19 (2H, q, J=7,1 Гц), 6,62 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,91 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,60 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,33 (1H, d, J=9,0 Гц).

Эталонный пример 806. 2,4-Дибром-3-фтор-5-метоксианилин.

К раствору 4-бром-3-фтор-5-метоксианилина (456 мг) в ацетонитриле (5 мл) добавляли N-бромсукцинимид (369 мг) при ледяном охлаждении и смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 мин. К реакционному раствору добавляли воду, осадок собирали на фильтре и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (530 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 3,83 (3H, s), 4,26 (2H, brs), 6,15 (1H, d, J=1,8 Гц).

Эталонный пример 807. 5-Бром-2,2,6-трифтор-1,3-бензодиоксол.

К раствору 2,2,6-трифтор-1,3-бензодиоксол-5-амина (5,38 г) в ацетонитриле (90 мл) добавляли трет-бутилнитрит (5,02 мл) при 0°C и смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. К смеси добавляли бромид меди(II) (9,43 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционному раствору добавляли воду, гексан и этилацетат и осадок отфильтровывали с помощью Celite. Органический слой фильтрата промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (4,89 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 6,95 (1H, d, J=7,0 Гц), 7,27 (1H, d, J=5,5 Гц).

Эталонный пример 808. 1-(4-Бром-2-фторфенил)-4-{[трет-бутил-(дифенил)силил]окси}-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 613.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,04 (9H, s), 2,21-2,25 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,42-3,43 (2H, m), 4,64-4,69 (1H, m), 6,62 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,07 (1H, ddd, J=9,0 Гц, 2,0 Гц, 1,0 Гц), 7,14 (1H, dd, J=12,0 Гц, 2,0 Гц), 7,37-7,40 (4H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 7,71-7,73 (4H, m).

Эталонный пример 809. 5-{[1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично эталонному примеру 66.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,95 (4H, m), 2,01 (1H, s), 2,62-2,69 (2H, m), 2,85-2,92 (2H, m), 3,23-3,34 (2H, m), 3,59-3,67 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,81 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 6,53 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,3 Гц), 6,73-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,1 Гц), 7,10-7,16 (2H, m), 7,60 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,12 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 1. 5-{[4-Амино-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К суспензии 5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,44 г) в уксусной кислоте (4 мл) добавляли конц. хлористоводородную кислоту (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Растворитель отгоняли, водный раствор гидроксида натрия добавляли к остатку и нерастворимый осадок собирали на фильтре. Полученное твердое вещество растворяли в дихлорметане, раствор промывали 1н. водным раствором гидроксида натрия и солевым раствором и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. После того как растворитель отгоняли, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (основный силикагель: дихлорметан → дихлорметан/этилацетат) и полученный продукт перекристаллизовывали из этанола. Кристаллы собирали на фильтре и высушивали воздухом (60°C) с получением указанного в заголовке соединения (0,32 г), т.пл. 173-174°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,38 (2H, brs), 1,62-1,71 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,65 (2H, t, J=8,0 Гц)), 3,02 (2H, t, J=8,0 Гц), 3,24-3,36 (2H, m), 3,49-3,60 (2H, m), 3,78 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,91 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,52 (1H, brs), 7,60 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,12 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 2. 2-(4-Амино-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-1-ил)-5-фторбензонитрил.

К N-[1-(2-циано-4-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-ил]ацетамиду (68,0 мг) добавляли уксусную кислоту (2 мл) и 6н. хлористоводородную кислоту (12 мл) и смесь нагревали до температуры флегмы в течение 36 ч. После обеспечения охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли 3н. водный раствор гидроксида натрия для подщелачивания реакционного раствора и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол) и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из гексана/этилацетата с получением указанного в заголовке соединения (30 мг), т.пл. 223,9-225,1°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,70 (2H, brs), 1,68-1,75 (2H, m), 1,95-2,04 (2H, m), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,20-3,30 (4H), 3,77 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,90 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,05 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,5 Гц), 7,19-7,25 (1H, m), 7,25-7,31 (1H, m), 7,50 (1H, brs).

Пример 3. 5-{[4-Амино-1-(2,5-дифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,51-1,54 (2H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,46 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,90 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,11-3,14 (4H, m), 3,71 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,6 Гц), 6,69-6,74 (1H, m), 6,88 (1H, ddd, J=10,7 Гц, 7,4 Гц, 3,2 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,13 (1H, ddd, J=12,6 Гц, 8,9 Гц, 5,4 Гц), 10,02 (1H, s).

Пример 4. 5-{[4-Амино-1-(2,4,5-трихлорфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,53-1,58 (4H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,92 (2H, t,

J=7,6 Гц), 3,04-3,14 (4H, m), 3,74 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,37 (1H, s), 7,75 (1H, s), 10,02 (1H, s).

Пример 5. 5-{[4-Амино-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,47-1,65 (4H, m), 1,73-1,79 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,91 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,95-2,97 (2H, m), 3,38-3,47 (2H, m), 3,71 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,22-7,30 (2H, m), 10,01 (1H, s).

Пример 6. 5-{[4-Амино-1-(2,4,5-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор 5-{[4-амино-1-(2,4,5-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (305 мг) и анизола (0,123 мл) в трифторуксусной кислоте (3 мл) перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали, к остатку добавляли 5н. водный раствор гидроксида натрия и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой высушивали над безводным сульфатом магния. После того как растворитель отгоняли, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол). Полученный продукт кристаллизовали из этанола, осадок собирали на фильтре и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (195 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,40-1,62 (4H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,46 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,91 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,04-3,12 (4H, m), 3,72 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,16 (1H, dt, J=12,7 Гц, 8,4 Гц), 7,45 (1H, dt, J=7,7 Гц, 11,4 Гц), 10,02 (1H, s).

Пример 7 5-({4-Амино-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,52-1,57 (4H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,45 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,89 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,22-3,29 (4H, m), 3,72 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,22 (1H, t, J=8,7 Гц), 7,45 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,51 (1H, dd, J=13,3 Гц, 1,7 Гц), 10,02 (1H, s).

Пример 8. 5-({4-Амино-1-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,56-1,58 (4H, m), 1,81-1,87 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,92 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,17-3,21 (4H, m), 3,74 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,34 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,63 (1H, dd, J=8,6 Гц, 1,8 Гц), 7,75 (1H, d, J=1,9 Гц), 10,02 (1H, s).

Пример 9. 5-{[4-Амино-1-(2,4-дихлорфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фторхинолин-2(1H)-он.

Раствор 1-(2,4-дихлорфенил)-4-{[(8-фтор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-амина (144 мг) в 1М хлористом водороде/этаноле (4 мл) перемешивали при температуре флегмы в течение 6 ч. Реакционный раствор концентрировали, к остатку добавляли водный раствор гидроксида натрия и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния и отгоняли растворитель. Остаток кристаллизовали из этанола и осадок собирали на фильтре и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (40 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,61-1,64 (2H, m), 1,80-1,85 (2H, m), 3,01-3,04 (2H, m), 3,09-3,14 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,52 (1H, d, J=9,8 Гц), 6,68 (1H, dd, J=8,9 Гц, 3,3 Гц), 7,22 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,32-7,37 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=2,5 Гц), 8,22 (1H, dd, J=9,8 Гц, 1,5 Гц).

Пример 10. 5-{[4-Амино-1-(2',4'-дихлор-2,5-дифторбифенил-4-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,53-1,56 (4H, m), 1,81-1,87 (2H, m), 2,46 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,91 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,18-3,26 (4H, m), 3,73 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,98-7,04 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J=13,0 Гц, 7,0 Гц), 7,44 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,52 (1H, dd, J=8,3 Гц, 2,1 Гц), 7,76 (1H, d, J=2,1 Гц), 10, 02 (1H, s).

Пример 11. 5-{[4-Амино-1-(4'-хлор-2,2',5-трифторбифенил-4-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,56-1,58 (2H, m), 1,82-1,88 (2H, m), 2,46 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,91 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,22-3,27 (4H, m), 3,76 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,00-7,04 (2H, m), 7,27 (1H, dd, J=13,1 Гц, 7,0 Гц), 7,40 (1H, dd, J=8,3 Гц, 2,0 Гц), 7,49 (1H, t, J=8,2 Гц), 7,57 (1H, dd, J=10,0 Гц, 2, 0 Гц), 10,02 (1H, s).

Пример 12. 5-{[4-Амино-1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фторхинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 9.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,78-1,87 (2H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 3,08-3,11 (2H, m), 3,19-3,23 (2H, m), 4,07 (2H, s), 6,53 (1H, d, J=9,8 Гц), 6,73 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,3 Гц), 7,10 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,19 (1H, dd, J=8,6

Гц, 2,0 Гц), 7,31-7,38 (2H, m), 8,36 (1H, d, J=9,8 Гц).

Пример 13. 5-{[4-Амино-1-(2,4-дихлорфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,54-1,56 (4H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,48 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,93 (2H, J=7,6 Гц), 3,00-3,03 (2H, m), 3,07-3,11 (2H, m), 3,77 (2H, s), 6,69 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,24 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,35 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,5 Гц), 7,52 (1H, d, J=2,5 Гц), 9,36 (1H, s).

Пример 14. 5-{[4-Амино-1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,52-1,55 (4H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,91 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,08-3,15 (4H, m), 3,75 (2H, s), 6,68 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,09 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,17 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,2 Гц), 7,24 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,30 (1H, dd, J=12,5 Гц, 2,4 Гц), 9,36 (1H, s).

Пример 15. 5-{[4-Амино-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,48-1,53 (4H, m), 1,73-1,78 (2H, m), 2,48 (2H, t, J=7,3 Гц), 2,91-2,97 (4H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 3,74 (2H, s), 6,68 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,23-7,28 (3H, m), 9,36 (1H, s).

Пример 16. 5-{[4-Амино-1-(2,4-дихлорфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-хлорхинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 9.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,62-1,65 (2H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 3,02-3,14 (4H, m), 3,90 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=9,8 Гц), 6,80 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,22 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,36 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,5 Гц), 7,53 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,58 (1H, d, J=8,7 Гц), 8,28 (1H, d, J=9,8 Гц).

Пример 17. 5-{[4-Амино-1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-хлорхинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 9.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,60-1,62 (2H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 3,10-3,17 (4H, m), 3,88 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=9,7 Гц), 6,79 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,10 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,18 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,2 Гц), 7,31 (1H, dd, J=12,5 Гц, 2,4 Гц), 7,58 (1H, d, J=8,7 Гц), 8,25 (1H, d, J=9,8 Гц).

Пример 18. 5-{[4-Амино-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 1. (Этанол) т.пл. 160,9-163,1°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,43-1,50 (2H, m), 1,57 (2H, brs), 1,71-1,82 (2H, m), 2,43 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,84 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,27-3,37 (2H, m), 3,53-3,61 (2H, m), 3,69 (2H, s), 6,54 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,98 (1H, t, J=9,8 Гц), 7,71-7,78 (1H, m), 8,08 (1H, d, J=2,5 Гц), 10,01 (1H, s).

Пример 19. 5-{[4-Амино-1-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 1.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (2H, brs), 1,68-1,72 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,65 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,10-3,19 (4H, m), 3,82 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,19-7,21 (1H, m), 7,65 (1H, brs), 8,01 (1H, d, J=2,9 Гц).

Пример 20. 5-{[4-Амино-1-(2,4-дихлорфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 1.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,34 (2H, brs), 1,68-1,70 (2H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,65 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,02-3,15 (6H, m), 3,78 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,02 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,19 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц), 7,37 (1H, d, J=2,4 Гц), 7,55 (1H, brs).

Пример 21. 5-{[4-Амино-1-(2,5-дихлорфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 1.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,68-1,71 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,67 (2H, dd, J=7,1 Гц, 8,3 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,08-3,19 (4H, m), 3,78 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,91 (1H, d, J=9,6 Гц), 6,95 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,07 (1H, d, J=2,4 Гц), 7,28 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,61 (1H, brs).

Пример 22. 5-({4-Амино-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 1.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66-1,69 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 2,64 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,01 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,19-3,24 (2H, m), 3,39-3,43 (2H, m), 3,76 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,89-6,95 (3H, m), 7,11 (2H, d, J=9,1 Гц), 7,55 (1H, brs).

Пример 23. 5-{[4-Амино-1-(2,4-дихлор-5-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,54-1,56 (4H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,92 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,04-3,13 (4H, m), 3,74 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,24 (1H, d, J=11,3 Гц), 7,70 (1H, d, J=7,9 Гц), 10, 02 (1H, s).

Пример 24. 5-({4-Амино-1-[5-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,51-1,54 (2H, m), 1,63 (2H, brs), 1,77-1,83 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,81-2,83 (2H, m), 2,92 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,12 (2H, t, J=10,0 Гц), 3,75 (2H, s), 6,60 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,13 (1H, dt, J=2,4 Гц, 8,3 Гц), 7,44 (1H, dd, J=10,8 Гц, 2,3 Гц), 7,72 (1H, dd, J=8,8 Гц, 6,4 Гц), 10,02 (1H, s).

Пример 25. 5-{[4-Амино-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,48-1,50 (4H, m), 1,73-1,79 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,87-2,93 (4H, m), 3,38-3,43 (2H, m), 3,71 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,11 (2H, t, J=9,4 Гц), 10,01 (1H, s).

Пример 26. 5-{[4-Амино-1-(2,5-дихлор-4-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 5-{[1-(2,5-дихлор-4-фторфенил)-4-изоцианатопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (144 мг) в уксусной кислоте (4 мл) добавляли 2н. хлористоводородную кислоту (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель отгоняли, водный раствор гидроксида натрия добавляли к остатку и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (основный силикагель: дихлорметан → дихлорметан/этилацетат) и полученный продукт перекристаллизовывали из дихлорметана/этанола. Кристаллы собирали на фильтре и высушивали воздухом (60°C) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,53-1,56 (4H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,92 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,97-3,11 (4H, m), 3,74 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,36 (1H, d, J=7,4 Гц), 7,65 (1H, d, J=9,1 Гц), 10,01 (1H, s).

Пример 27. 5-{[4-Амино-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 26.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,50-1,55 (4H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,46 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,90 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,15-3,16 (4H, m), 3,71 (2H, s), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,11 (1H, dd, J=11,4 Гц, 7,9 Гц), 7,48 (1H, dd, J=12,2 Гц, 7,1 Гц), 10,01 (1H, s).

Пример 28. 5-{[4-Амино-1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 26.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,51-1,54 (4H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,46 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,90 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,08-3,14 (4H, m), 3,71 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,09 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,17 (1H, dd, J=8,8 Гц, 2,2 Гц), 7,30 (1H, dd, J=12,5 Гц, 2,4 Гц), 10,01 (1H, s).

Пример 29. 5-{[4-Амино-1-(2-хлор-4-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,54-1,56 (4H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,92-2,97 (4H, m), 3,05-3,08 (2H, m), 3,74 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,17 (1H, dt, J=2,9 Гц, 8,5 Гц), 7,24 (1H, dd, J=9,0 Гц, 5,7 Гц), 7,38 (1H, dd, J=8,6 Гц, 3,0 Гц), 10,02 (1H, s).

Пример 30. 5-{[4-амино-1-(2,4-дифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,52-1,54 (4H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,46 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,91 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,01-3,11 (4H, m), 3,72 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,96-7,03 (2H, m), 7,09-7,19 (2H, m), 10,01 (1H, s).

Пример 31. 5-{[4-Амино-1-(2-фтор-4-метилфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,52-1,53 (4H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,46 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,91 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,02-3,09 (4H, m), 3,71 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 6,89-7,03 (4H, m), 10,01 (1H, s).

Пример 32. 5-({4-Амино-1-[4-хлор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-

дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,51-1,59 (4H, m), 1,76-1,82 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,75-2,77 (2H, m), 2,92 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,10-3,15 (2H, m), 3,74 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,7 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,64 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,68 (1H, d, J=2,4 Гц), 7,72 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц), 10,02 (1H, s).

Пример 33. 5-{[1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор 8-фтор-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,25 г), 2,3,5-трихлорпиридина (0,186 г) и карбоната калия (0,176 г) в N-метил-2-пирролидоне (NMP) (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч. К раствору добавляли водный раствор хлорида аммония и диэтиловый эфир и нерастворимый осадок собирали на фильтре. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан → дихлорметан/метанол) и перекристаллизовывали из этанола/воды. Осадок собирали на фильтре и высушивали воздухом (60°C) с получением указанного в заголовке соединения (0,29 г), т.пл. 176-178°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,97 (4H, m), 2,05 (1H, s), 2,62-2,69 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=8,0 Гц), 3,24-3,35 (2H, m), 3,61-3,68 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,52 (1H, brs), 7,60 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,13 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 34. 5-Фтор-2-(4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-карбонитрил.

Синтезировали аналогично примеру 33.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83-1,93 (4H, m), 2,07 (1H, s), 2,65 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,01 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,41-3,3,52 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,00-4,08 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,50 (1H, brs), 7,54 (1H, dd, J=7,3 Гц, 3,1 Гц), 8,25 (1H, d, J=3,1 Гц).

Пример 35. 5-{[1-(2,5-Дифторпиридин-3-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор 8-фтор-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,2 г), 2,3,5-трифторпиридина (0,078 мл) и карбоната калия (0,141 г) в N-метил-2-пирролидоне (NMP) (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем при 60°C в течение 8 ч. К раствору добавляли водный раствор хлорида аммония и нерастворимый осадок собирали на фильтре. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат) и дополнительно очищали с помощью тонкослойной хроматографии (дихлорметан/этилацетат). Продукт, полученный из фракций с более низкой полярностью, промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (60 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,98 (4H, m), 2,05 (1H, s), 2,64-2,69 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,12-3,21 (2H, m), 3,35-3,42 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,02-7,08 (1H, m), 7,52-7,58 (2H, m).

Пример 36. 5-{[1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Продукт, полученный из фракций с более высокой полярностью из примера 35, промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (68 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,93 (4H, m), 2,04 (1H, s), 2,62-2,69 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,30-3,39 (2H, m), 3,71-3,79 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,09-7,15 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=2,5 Гц).

Пример 37. 5-Фтор-2-(4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-1-ил)бензонитрил.

Синтезировали аналогично примеру 33.

(Этанол/диэтиловый эфир) т.пл. 206,0-206,9°C.

^{1}H ЯМР (^{1}DMSO-d_6) δ ppm: 1,69-1,76 (2H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,46 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,93 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,17 (2H, m), 3,18-3,25 (2H, m), 3,81 (2H, s), 4,76 (1H, s), 6,59 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,99 (1H, t, J=9,8 Гц), 7,24 (1H, dd, J=9,3 Гц, 4,8 Гц), 7,47 (1H, dt, J=3,0 Гц, 8,8 Гц), 7,69 (1H, dd, J=8,5 Гц, 3,0 Гц), 10,02 (1H, s).

Пример 38. 8-Фтор-5-{[4-гидрокси-1-(хинолин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

(Этанол/этилацетат) т.пл. 198-199°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,90 (4H, m), 2,09 (1H, s), 2,60-2,65 (2H, m), 2,98 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,47-3,55 (2H, m), 3,82 (2H, s), 4,33-4,41 (2H, m), 6,45 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,91 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,04 (1H, d, J=9,2 Гц), 7,20-7,25 (1H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J=8,0 Гц, 1,2 Гц), 7,69 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,89 (1H, d, J=9,1 Гц).

Пример 39. 8-Фтор-5-{[4-гидрокси-1-(изохинолин-1-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

(Этанол/этилацетат) т.пл. 198-199°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-1,99 (2H, m), 2,05-2,14 (3H, m), 2,64-2,69 (2H, m), 3,05 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,44-3,51 (2H, m), 3,64-3,71 (2H, m), 3,93 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,23-7,27 (1H, с наложением сигнала растворителя), 7,49-7,54 (1H, m), 7,55 (1H, brs), 7,59-7,64 (1H, m), 7,76 (1H, d, J=8,1 Гц), 8,08 (1H, d, J=8,5 Гц), 8,15 (1H, d, J=5,8 Гц).

Пример 40. 1-Амино-5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере аргона к суспензии 5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,5 г) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли гидрид натрия (55%-й в масле) (0,050 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К смеси добавляли 2-[(аминоокси)сульфонил]-1,3,5-триметилбензол (0,293 г) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли воду, осадок собирали на фильтре и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат → дихлорметан/метанол) и перекристаллизовывали из этанола/этилацетата. Осадок собирали на фильтре и высушивали воздухом (60°C) с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г).

(Этилацетат/этанол) т.пл. 187-189°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,96 (4H, m), 2,02 (1H, s), 2,66-2,71 (2H, m), 2,91-2,97 (2H, m), 3,26-3,34 (2H, m), 3,61-3,68 (2H, m), 3,86 (2H, s), 5,00 (2H, d, J=2,3 Гц), 6,61 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,4 Гц), 6,98 (1H, dd, J=12,1 Гц, 9,1 Гц), 7,60 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,12 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 41. 5-{[1-(2,5-Дихлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В пробирку для осуществления реакции под действием микроволнового излучения добавляли 8-фтор-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (384 мг), 1-бром-2,5-дихлорбензол (295 мг), трет-бутоксид натрия (151 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (11,96 мг), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP) (24,39 мг) и толуол (3 мл) и пробирку запечатывали. Затем пробирку подвергали воздействию микроволнового излучения при 130°C в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата, органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и перекристаллизовывали из метанола/этилацетата с получением указанного в заголовке соединения (7,5 мг).

(Этилацетат/метанол) т.пл. 191,5°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,07-3,12 (2H, m), 3,22-3,24 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,95 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,07 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,28 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,54 (1H, brs).

Пример 42. 5-{[1-(2,4-Дихлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере аргона раствор 8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (355 мг), 6-(2,4-дихлорфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октана (442 мг) и трикалийфосфата (72,7 мг) в N,N-диметилформамиде:2-пропаноле (1:1) (3,6 мл) перемешивали при 70°C в течение 22 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата, органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток перекристаллизовывали из этилацетата и осадок собирали на фильтре, высушивали с получением указанного в заголовке соединения (427 мг).

(Этилацетат) т.пл. 209,1°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69-1,71 (2H, m), 1,84-1,89 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,93 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,99-3,08 (4H, m), 3,80 (2H, s), 4,74 (1H, brs), 6,60 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,21 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,35 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,52 (1H, d, J=2,5 Гц), 10,01 (1H, brs).

Пример 43. 5-{[1-(2-Хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,90 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,05 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,13 (2H, m), 3,22-3,25 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,98 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,11 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,23 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,37 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,56 (1H, brs).

Пример 44. 5-{[1-(2,5-Дихлор-4-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 207,9°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06-3,09 (2H, m), 3,13-3,15 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,5 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,12 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,21 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,54 (1H, brs).

Пример 45. 5-{[1-(2-Хлор-4-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 208°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,04 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,07-3,09 (2H, m), 3,13-3,15 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,5 Гц, 4,0 Гц), 6,91-6,97 (2H, m), 7,07 (1H, dd, J=9,0 Гц, 5,5 Гц), 7,14 (1H, dd, J=8,0 Гц, 2,5 Гц), 7,56 (1H, brs).

Пример 46. 8-Фтор-5-[(4-гидрокси-1-фенилпиперидин-4-ил)метокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 177,0-177,4°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,94 (4H, m), 2,05 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,01 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,19-3,24 (2H, m), 3,49-3,53 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,85-6,89 (1H, m), 6,92 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,98-6,99 (2H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 7,58 (1H, brs).

Пример 47. 8-Фтор-5-({4-гидрокси-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 200,7°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,93 (4H, m), 2,06 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=8,0 Гц), 3,01 (2H, t, J=8,0 Гц), 3,19-3,24 (2H, m), 3,46-3,49 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,92 (1H, dd, J=9,0 Гц, 1,0 Гц), 6,94 (2H, d, J=9,0 Гц), 7,12 (2H, d, J=9,0 Гц), 7,60 (1H, brs).

Пример 48. 8-Фтор-5-({4-гидрокси-1-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 216,1°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,87 (4H, m), 2,09 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,00 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,29-3,35 (2H, m), 3,63-3,66 (2H, m), 3,83 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,92 (1H, dd, J=9,0 Гц, 1,0 Гц), 6,97 (2H, d, J=9,0 Гц), 7,48 (2H, d, J=9,0 Гц), 7,56 (1H, brs).

Пример 49. 5-{[1-(4-Хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,92 (4H, m), 2,05 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,01 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,17-3,22 (2H, m), 3,45-3,47 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,89 (2H, d, J=9,0 Гц), 6,92 (1H, dd, J=9,0 Гц, 1,0 Гц), 7,21 (2H, d, J=9,0 Гц), 7,57 (1H, brs).

Пример 50. 5-{[1-(3-Хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 169-170°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83-1,91 (4H, m), 2,05 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,00 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,21-3,27 (2H, m), 3,50-3,53 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd,J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,79-6,84 (2H, m), 6,90-6,93 (2H, m), 7,17 (1H, t, J=8,5 Гц), 7,56 (1H, brs).

Пример 51. 8-Фтор-5-{[4-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 178,2-178,8°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,91 (4H, m), 2,11 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=8,0 Гц), 3,01 (2H, t, J=8,0 Гц), 3,24-3,29 (2H, m), 3,52-3,56 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,16-7,18 (1H, m), 7,23-7,25 (1H, m), 7,56 (1H, brs), 8,09-8,10 (1H, m), 8,36-8,37 (1H, m).

Пример 52. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Метанол/дихлорметан) т.пл. 190,6-190,7°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,14 (2H, m), 3,23-3,26 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,5 Гц, 4,0 Гц), 6,91-6,95 (2H, m), 7,05-7,07 (2H, m), 7,56 (1H, brs).

Пример 53. 5-{[1-(2,4-Дихлор-5-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 198,7-198,9°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06-3,09 (2H, m), 3,20-3,22 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,89 (1H, d, J=10,5 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,40 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,52 (1H, brs).

Пример 54. 5-{[1-(2,3-Дихлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 228,7°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,90 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,04 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,13 (2H, m), 3,20-3,23 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,01-7,03 (1H, m), 7,16-7,17 (2H, m), 7,53 (1H, brs).

Пример 55. 5-{[1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 225,5-225,6°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,63-1,65 (2H, m), 1,78-1,81 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,92 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,96-2,99 (2H, m), 3,35-3,40 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,81 (1H, brs), 6,59 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 7,02 (1H, dd, J=9,0 Гц, 1,0 Гц), 7,23-7,29 (2H, m), 10,03 (1H, brs).

Пример 56. 5-({1-[4-Хлор-2-(трифторметил)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 211,3-211,5°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,85 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,89-2,91 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,11-3,14 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,5 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,37 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,49 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,56 (1H, brs), 7,61 (1H, d, J=2,5 Гц).

Пример 57. 5-{[1-(3,4-Дихлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Уксусная кислота-диметилсульфоксид) т.пл. 230,9-231,2°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,60-1,62 (2H, m), 1,77-1,81 (2H, m), 2,43 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,82 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,14 (2H, m), 3,47-3,68 (2H, m), 3,75 (2H, s), 4,89 (1H, brs), 6,57 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,96 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц), 7,01 (1H, dd, J=9,0 Гц, 1,0 Гц), 7,14 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,38 (1H, d, J=9,0 Гц), 10, 02 (1H, brs).

Пример 58. 8-Фтор-5-{[4-гидрокси-1-(тиофен-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 200,4-200,5°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,87 (2H, m), 1,90-1,95 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,01 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,12-3,17 (2H, m), 3,37-3,40 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,25 (1H, dd, J=3,0 Гц, 1,5 Гц), 6,47 (1H, dd, J=9,5 Гц, 4,0 Гц), 6,90 (1H, dd, 5,0 Гц, 1,5 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,24 (1H, dd, J=5,0 Гц, 3,0 Гц), 7,57 (1H, brs).

Пример 59. 5-{[1-(4-Хлор-2-метилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 214-215°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,94 (4H, m), 2,02 (1H, brs), 2,28 (3H, s), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,90-2,93 (2H, m), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,01-3,07 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,5 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,00 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,13 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,16 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,53 (1H, brs).

Пример 60. 8-Фтор-5-({4-гидрокси-1-[2-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 168°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,88 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,10-3,15 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,99 (1H, dt, J=1,5 Гц, 8,0 Гц), 7,08 (1H, dd, J=8,0 Гц, 1,5 Гц), 7,19-7,24 (2H, m), 7,55 (1H, brs).

Пример 61. 5-{[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 212-213°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,84 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,06 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,05-3,09 (2H, m), 3,47-3,52 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,95-6,97 (2H, m), 7,16-7,18 (1H, m), 7,53 (1H, brs).

Пример 62. 5-{[1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 185,1-185,2°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,14 (2H, m), 3,26-3,28 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,79 (1H, dd, J=10,5 Гц, 7,5 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,08 (1H, dd, J=11,5 Гц, 7,0 Гц), 7,54 (1H, brs).

Пример 63. 5-{[1-(2-Бром-4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 204,9°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,04 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,05-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,03 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,25 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,55 (1H, brs), 7,57 (1H, d, J=2,5 Гц).

Пример 64. 5-{[1-(4-Хлор-3-метоксифенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 222,6-222,7°C.

^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,61-1,63 (2H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,43 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,85 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,07-3,12 (2H, m), 3,51-3,53 (2H, m), 3,75 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,74 (1H, brs), 6,52 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 6,57 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,66 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,16 (1H, d, J=8,5 Гц), 10,01 (1H, brs).

Пример 65. 5-{[1-(2,6-Дихлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 203,6-203,8°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,06 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,97-3,02 (2H, m), 3,04 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,63-3,68 (2H, m), 3,89 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,97 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,24 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,30 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,53 (1H, brs).

Пример 66. 5-{[1-(3-Этоксифенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 128,1°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,82-1,84 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,01 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,19-3,24 (2H, m), 3,50-3,52 (2H, m), 3,83 (2H, s), 4,02 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,41 (1H, dd, J=8,0 Гц, 2,0 Гц), 6,47 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,52 (1H, t, J=2,0 Гц), 6,58 (1H, dd, J=8,0 Гц, 2,0 Гц), 6,92 (1H, dd, J=9,0 Гц, 1,0 Гц), 7,16 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,51 (1H, brs).

Пример 67. 5-{[1-(4-Этоксифенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 198,8-199,1°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,85-1,88 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,14 (2H, m), 3,31-3,34 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,99 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,84 (2H, d, J=9,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,96 (2H, d, J=9,0 Гц), 7,57 (1H, brs).

Пример 68. 8-Фтор-5-{[4-гидрокси-1-(2,4,6-трихлорфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 239,4-239,8°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,83 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,06 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,93-2,96 (2H, m), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,61-3,66 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,26 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,56 (1H, brs).

Пример 69. 8-Фтор-5-({4-гидрокси-1-[3-(пропан-2-ил)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 131,1-131,3°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,25 (6H, d, J=7,0 Гц), 1,85-1,87 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,86 (1H, sep, J=7,0 Гц), 3,01 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,18-3,23 (2H, m), 3,48-3,51 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,75 (1H, dd, J=8,0 Гц, 1,0 Гц), 6,81 (1H, dd, 8,0 Гц, 2,0 Гц), 6,86 (1H, dd, J=2,0 Гц, 1,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,20 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,52 (1H, brs).

Пример 70. 8-Фтор-5-({4-гидрокси-1-[4-(пропан-2-ил)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидро-

хинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 194,9-195,0°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (6H, d, J=7,0 Гц), 1,84-1,87 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,85 (1H, sep, J=7,0 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,14-3,20 (2H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,93 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,14 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,52 (1H, brs).

Пример 71. 5-{[1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 225,8-225,9°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,86 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,07 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,23-3,25 (2H, m), 3,67-3,72 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,51 (1H, brs), 8,34 (2H, s).

Пример 72. 4-(4-{[(8-Фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-1-ил)бензонитрил.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 216°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,78-1,84 (2H, m), 1,86-1,88 (2H, m), 2,12 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,00 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,35-3,40 (2H, m), 3,69-3,72 (2H, m), 3,83 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,90 (2H, d, J=9,5 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,50 (2H, d, J=9,5 Гц), 7,57 (1H, brs).

Пример 73. 3-(4-{[(8-Фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-1-ил)бензонитрил.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 175-177°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,88 (4H, m), 2,07 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,01 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,25-3,30 (2H, m), 3,54-3,56 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,08-7,10 (1H, m), 7,15-7,17 (2H, m), 7,31-7,34 (1H, m), 7,55 (1H, brs).

Пример 74. 8-Фтор-5-{[4-гидрокси-1-(4-феноксифенил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 186,9-187,2°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,96 (4H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,15-3,21 (2H, m), 3,41-3,44 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,95-6,98 (6H, m), 7,04 (1H, t, J=7,5 Гц), 7,28-7,31 (2H, m), 7,53 (1H, brs).

Пример 75. 5-({1-[2-Хлор-5-(трифторметокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 190,4-190,5°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,91 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,04 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,13 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,85 (1H, dd, J=8,5 Гц, 1,0 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,94 (1H, d, J=1,0 Гц), 7,37 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,52 (1H, brs).

Пример 76. 8-Фтор-5-({4-гидрокси-1-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 163,0-163,3°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (6H, d, J=7,0 Гц), 1,86-1,95 (4H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,86-2,89 (2H, m), 3,04 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,10-3,13 (2H, m), 3,48 (1H, sep, J=7,0 Гц), 3,89 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,09-7,12 (1H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,26-7,28 (1H, m), 7, 51 (1H, brs).

Пример 77. 5-{[1-(2-Хлор-5-нитрофенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 204,8-205,4°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-1,94 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,06 (1H, brs), 2,67 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,04 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,17-3,23 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 3,89 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,52 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,53 (1H, brs), 7,84 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц), 7,95 (1H, d, J=2,5 Гц).

Пример 78. 5-{[1-(2-Этилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 178,6-179,3°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,25 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,86-1,95 (4H, m), 2,05 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,71 (2H, q, J=7,5 Гц), 2,91-2,93 (2H, m), 3,04 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,07-3,12 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,05-7,13 (1H, m), 7,13-7,18 (2H, m), 7,23-7,25 (1H, m), 7, 61 (1H, brs).

Пример 79. 8-Фтор-5-({4-гидрокси-1-[3-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 159,4-159,5°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,90 (4H, m), 2,06 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,00 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,25-3,31 (2H, m), 3,55-3,58 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,07 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,11 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,16 (1H, s), 7,35 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,57 (1H, brs).

Пример 80. 5-{[1-(4-Хлор-3-метилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 216,1-216,3°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,59-1,61 (2H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,42 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,83 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,04-3,09 (2H, m), 3,47-3,49 (2H, m), 3,74 (2H, s), 4,72 (1H, brs), 6,56 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,80 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц), 6,94 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,17 (1H, d, J=9,0 Гц), 10,01 (1H, brs).

Пример 81. Этил-2-хлор-5-(4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-1-ил)бензоат.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 148°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,86-1,88 (4H, m), 2,04 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,01 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,21-3,27 (2H, m), 3,50-3,52 (2H, m), 3,84 (2H, s), 4,40 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,47 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,99 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц), 7,29 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,32 (1H, d, J=3,0 Гц), 7,53 (1H, brs).

Пример 82. 5-{[1-(2-Хлор-4-метилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,28 (3H, s), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,04-3,09 (2H, m), 3,17-3,19 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,01 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,03 (1H, dd, J=8,5 Гц, 1,5 Гц), 7,20 (1H, d, J=1,5 Гц), 7,54 (1H, brs).

Пример 83. 8-Фтор-5-{[4-гидрокси-1-(4-метилфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 181°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,87 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,28 (3H, s), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,01 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,13-3,19 (2H, m), 3,42-3,45 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,90 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,92 (2H, t, J=9,0 Гц), 7,08 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,51 (1H, brs).

Пример 84. 5-{[1-(4-Хлор-2-нитрофенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Метанол/дихлорметан) т.пл. 188-189°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,86 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,12 (2H, m), 3,23-3,28 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,15 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,45 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,51 (1H, brs), 7,80 (1H, d, J=2,5 Гц).

Пример 85. 5-{[1-(4-Этокси-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 196,0-196,1°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,98 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,61-6,67 (2H, m), 6,91-6,99 (2H, m), 7,52 (1H, brs).

Пример 86. 8-Фтор-5-{[1-(2-фтор-4-пропоксифенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 185,1-185,9°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,75-1,82 (2H, m), 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,85 (2H, s),

3,85-3,88 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,62-6,67 (2H, m), 6,91-6,99 (2H, m), 7,52 (1H, brs).

Пример 87. 5-{[1-(4-Бром-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 204,8-205,0°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,87-6,95 (2H, m), 7,18-7,20 (2H, m), 7,57 (1H, brs).

Пример 88. 5-({1-[2-Хлор-4-(пропан-2-ил)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 176,5-176,9°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (6H, d, J=6,5 Гц), 1,86-1,89 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,84 (1H, sep, J=6,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,21 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,04 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,09 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц), 7,24 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,51 (1H, brs).

Пример 89. 5-{[1-(2,4-Дихлор-6-метилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 251,6-251,9°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,86 (3,2H, m), 1,94-2,00 (0,8H, m), 2,02 (0,6H, brs), 2,15 (0,4H, brs), 2,31 (1,8H, s), 2,35 (1,2H, s), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,72-2,74 (1,2H, m), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,07-3,10 (0,8H, m), 3,28-3,33 (0,8H, m), 3,75-3,80 (1,2H, m), 3,85 (1,2H, s), 3,93 (0,8H, s), 6,48-6,52 (1H, m), 6,91-6,95 (1H, m), 7,05 (0,4H, d, J=2,5 Гц), 7,10 (0,6H, d, J=2,5 Гц), 7,17 (0,6H, d, J=2,5 Гц), 7,21 (0,4H, d, J=2,5 Гц), 7,58 (1H, brs).

Пример 90. 5-{[1-(2-Хлор-4-пропилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 197,5-197,6°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,93 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,59-1,64 (2H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,04 (1H, brs), 2,51 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,01-7,05 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,57 (1H, brs).

Пример 91. 5-{[1-(2-Хлор-4-этилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 167,8-168,0°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,87-1,89 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,58 (2H, q, J=7,5 Гц), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,03 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,06 (1H, dd, J=8,0 Гц, 2,0 Гц), 7,22 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,54 (1H, brs).

Пример 92. 5-{[1-(4-Бутокси-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 193,2-193,5°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,97 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,44-1,50 (2H, m), 1,72-1,77 (2H, m), 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,90 (2H, t, J=6,5 Гц), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,61-6,67 (2H, m), 6,91-6,98 (2H, m), 7,57 (1H, brs).

Пример 93. 8-Фтор-5-({1-[2-фтор-4-(пропан-2-илокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 191,9-192,2°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,32 (6H, d, J=6,0 Гц), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,44 (1H, sep, J=6,0 Гц), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,60-6,66 (2H, m), 6,91-6,96 (2H, m), 7,54 (1H, brs).

Пример 94. 5-{[1-(2,4-Дихлор-6-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 238,8-239,1°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,84 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,06 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц),

3,01-3,04 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,45-3,50 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,00 (1H, dd, J=11,5 Гц, 2,0 Гц), 7,20 (1H, dd, J=2,0 Гц, 0,5 Гц), 7,56 (1H, brs).

Пример 95. 5-{[1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 239,3-239,6°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,84 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,05 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,97-3,01 (2H, m), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,44-3,49 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,75 (1H, ddd, J=11,5 Гц, 8,5 Гц, 3,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,96 (1H, ddd, J=8,5 Гц, 5,0 Гц, 3,0 Гц), 7,55 (1H, brs).

Пример 96. 5-({1-[2-Хлор-4-(трифторметокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 181,8-181,9°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,90 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,05 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,13 (2H, m), 3,19-3,21 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,03-7,13 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,58 (1H, brs).

Пример 97. 5-({1-[2,4-Дихлор-5-(трифторметокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 254,8-254,9°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69-1,71 (2H, m), 1,84-1,90 (2H, m), 2,46 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,92 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02-3,07 (2H, m), 3,12-3,15 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,76 (1H, brs), 6,59 (1H, dd, J=9,5 Гц, 4,0 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,26 (1H, s), 7, 84 (1H, s), 10,02 (1H, brs).

Пример 98. 8-Фтор-5-({1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 174,2-174,3°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,11-3,16 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,91-7,02 (4H, m), 7,53 (1H, brs).

Пример 99. 8-Фтор-5-{[1-(2-фтор-4-метоксифенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 201,3-201,9°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,18 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,85 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,62-6,68 (2H, m), 6,91-7,00 (2H, m), 7,53 (1H, brs).

Пример 100. 8-Фтор-5-{[4-гидрокси-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,85 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,07 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=8,0 Гц), 2,99-3,06 (4H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,59-6,67 (2H, m), 6,93 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,64 (1H, brs).

Пример 101. 8-Хлор-5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 222,9-223,0°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,05-7,07 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 102. 8-Хлор-5-{[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 181,0-181,2°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,07-3,09 (2H, m), 3,45-3,49 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,85-6,91 (2H, m), 7,19 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,74 (1H, brs).

Пример 103. 5-({1-[4-(Бензилокси)-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 193°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,05-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,85 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,69-6,75 (2H, m), 6,91-6,99 (2H, m), 7,31-7,43 (5H, m), 7,54 (1H, brs).

Пример 104. 8-Фтор-5-({1-[2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 174°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,18 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,72-3,74 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,06-4,08 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,65-6,71 (2H, m), 6,91-6,98 (2H, m), 7,56 (1H, brs).

Пример 105. 5-({1-[4-Хлор-2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 208°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,97 (4H, m), 2,04 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,12-3,17 (2H, m), 3,27-3,29 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,91-6,95 (2H, m), 7,15 (1H, d, J=11,5 Гц), 7,55 (1H, brs).

Пример 106. 5-{[1-(4-Этокси-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 174,1-174,5°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,43 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,86-1,88 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03-3,09 (2H, m), 3,14-3,19 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,05 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,48 (1H, dd, J=9,5 Гц, 3,5 Гц), 6,73 (1H, dd, J=13,0 Гц, 8,0 Гц), 6,82 (1H, dd, J=13,0 Гц, 8,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,56 (1H, brs).

Пример 107. 5-{[1-(2-Бром-5-этокси-4-нитрофенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,36 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,71-1,73 (2H, m), 1,87-1,92 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,93 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,14-3,18 (2H, m), 3,29-3,37 (2H, m), 3,82 (2H, s), 4,27 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,80 (1H, brs), 6,60 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,87 (1H, s), 7,01 (1H, t, J=9,0 Гц), 8,14 (1H, s), 10,02 (1H, brs).

Пример 108. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,65-1,70 (2H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 2,44-2,50 (2H, m), 2,88 (2H, t, J=7,2 Гц), 2,98-3,22 (4H, m), 3,79 (2H, s), 4,77 (1H, s), 6,75 (1H, dd, J=12,9 Гц, 6,3 Гц), 7,07-7,20 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J=12,6 Гц, 2,4 Гц), 10,31 (1H, s).

Пример 109. 5-({1-[4-(Этоксиметил)-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 154,2-154,5°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,24 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,06 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,14 (2H, m), 3,26-3,28 (2H, m), 3,53 (2H, q, J=7,0 Гц), 3,85 (2H, s), 4,42 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,99-7,07 (3H, m), 7, 63 (1H, brs).

Пример 110. 5-{[1-(2,6-Дифтор-4-метоксифенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 195,7-196,4°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,98-3,01 (2H, m), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,41-3,45 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,85 (2H, s), 6,40-6,46 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,51 (1H, brs).

Пример 111. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Метанол/этилацетат) т.пл. 231,6-232,9°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68-1,75 (2H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 1,41 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,87 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,00-3,70 (2H, m), 3,08-3,15 (2H, m), 3,75 (2H, s), 4,06 (1H, s), 6,41-6,46 (2H, m), 6,84-6,89 (1H, m), 6,91-6,99 (3H, m), 9,54 (1H, s).

Пример 112. 7-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Метанол/этилацетат) т.пл. 207,8-208,7°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,60-1,67 (2H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 2,40 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,77 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,98-3,05 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,73 (2H, s), 4,73 (1H, s), 6,47 (1H, d, J=2,5 Гц), 6,50 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,04-7,12 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J=9,0, 2,0 Гц), 7,29 (1H, dd, J=12,5 Гц, 2,5 Гц), 10, 01 (1H, s).

Пример 113. 8-Фтор-5-({1-[2-фтор-4-(гидроксиметил)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 5-({1-[4-(этоксиметил)-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (591 мг) в тетрагидрофуране (THF) (12 мл) добавляли 5н. хлористоводородную кислоту (6 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Затем к реакционному раствору добавляли воду и этилацетат, смесь перемешивали и осадок собирали на фильтре. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из этилацетата. Осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (165 мг).

(Этилацетат) т.пл. 202,4-202,6°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,66-1,68 (2H, m), 1,84-1,90 (2H, m), 2,46 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,92 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,99-3,03 (2H, m), 3,11-3,14 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,41 (2H, d, J=5,5 Гц), 4,69 (1H, brs), 5,15 (1H, t, J=5,5 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,99-7,04 (4H, m), 10,02 (1H, brs).

Пример 114. 8-Хлор-5-{[1-(4-этокси-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 169,0-169,2°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,43 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,86-1,88 (2H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,04-3,09 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,87 (2H, s), 4,05 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,73 (1H,dd, J=13,0 Гц, 8,0 Гц), 6,82 (1H, dd, J=13,0 Гц, 8,0 Гц), 7,19 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 115. 8-Хлор-5-({1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 149,7-149,9°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,11-3,16 (2H, m), 3,25-3,28 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,95-7,02 (3H, m), 7,20 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 116. 8-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,67-1,77 (2H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 2,42-2,52 (2H, m), 2,86 (2H, t, J=7,3 Гц), 3,00-3,09 (2H, m), 3,11-3,19 (2H, m), 3,80 (2H, s), 5,18 (1H, brs), 6,75-6,85 (2H, m), 6,85-6,91 (1H, m), 7,09 (1H, t, J=9,3 Гц), 7,16-7,20 (1H, m), 7,28-7,35 (1H, m), 9,71 (1H, brs).

Пример 117. 8-Хлор-5-{[1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 190,3-190,4°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,14 (2H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,79 (1H, dd, J=11,0 Гц, 7,5 Гц), 7,08 (1H, dd, J=12,0 Гц, 7,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 118. 8-Хлор-5-{[1-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 171,1-171,3°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,98-3,02 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,41-3,45 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,88 (2H, s), 6,43 (2H, d, J=11,0 Гц), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,19 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,74 (1H, brs).

Пример 119. 6-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Метанол/этилацетат) т.пл. 219,1-220,0°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,60-1,66 (2H, m), 1,81-1,89 (2H, m), 2,37-2,42 (2H, m), 2,82 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,98-3,05 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,74 (2H, s), 4,68 (1H, s), 6,72-6,78 (2H, m), 6,80-6,83 (1H, m), 7,07 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,15 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,0 Гц), 7,29 (1H, dd, J=12,5 Гц, 2,5 Гц), 9,92 (1H, s).

Пример 120. 5-{[1-(4-Этокси-2,3,5,6-тетрафторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 208,9-209,3°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,82-1,84 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,12 (2H, m), 3,49-3,53 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,21 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,54 (1H, brs).

Пример 121. 8-Хлор-5-{[1-(4-этокси-2,3,5,6-тетрафторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 174,4-174,5°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,82-1,84 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,12 (2H, m), 3,49-3,53 (2H, m), 3,87 (2H, s), 4,21 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 122. 5-{[1-(4-Хлор-5-этокси-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 239,8-239,9°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,45 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,87-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,14 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,86 (2H, s), 4,07 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,61 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,06 (1H, d, J=11,5 Гц), 7,54 (1H, brs).

Пример 123. 8-Фтор-5-[(1-{2-фтор-4-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 128,7-130,7°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,57-3,59 (2H, m), 3,71-3,72 (2H, m), 3,83-3,85 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,08-4,10 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,64-6,70 (2H, m), 6,91-6,98 (2H, m), 7,53 (1H, brs).

Пример 124. 8-Хлор-5-{[1-(4-хлор-5-этокси-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 228,1-229,0°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,45 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,14 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,07 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,60 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,07 (1H, d, J=11,5 Гц), 7,20 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 125. 5-{[1-(4-Хлор-2-фтор-5-метилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Дихлорметан) т.пл. 208,6-208,8°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,31 (3H, s), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,13 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,85 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,04 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,55 (1H, brs).

Пример 126. 8-Хлор-5-{[1-(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Дихлорметан/метанол) т.пл. 212,2-213,1°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 1,98 (1H, brs), 2,31 (3H, s), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,13 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,85 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,04 (1H, d, J=12,0), 7,19 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 127. 5-{[1-(4-Хлор-2-фтор-6-метилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 258,8-259,0°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,88 (4H, m), 2,06 (1H, brs), 2,29 (3H, s), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,86-2,87 (2H, m), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,36-3,47 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,90 (1H, dd, J=11,5 Гц, 2,5 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,97 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,53 (1H, brs).

Пример 128. 5-{[1-(4-Этокси-2-фтор-5-метоксифенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 190,8-191,1°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,44 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,86-1,89 (2H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,13 (2H, m), 3,17-3,19 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,86 (2H, s), 4,03 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,65 (1H, d, J=7,5 Гц), 6,67 (1H, d, J=13,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,52 (1H, brs).

Пример 129. 5-{[1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фторхинолин-2(1H)-он.

Раствор 1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-{[(8-фтор-2-метоксихинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-ола (0,34 г) в 1н. растворе хлористого водорода/этанола (14 мл) нагревали до температуры флегмы в течение 9 ч. После обеспечения охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры растворитель отгоняли и к остатку добавляли этанол-воду, нерастворимый осадок собирали на фильтре и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из уксусной кислоты/воды. Осадок собирали на фильтре, высушивали (60°C, воздух) с получением указанного в заголовке соединения (0,27 г), т.пл. 297°C.

^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,67-1,75 (2H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,95-3,04 (2H, m), 3,35-3,44 (2H, m), 3,90 (2H, s), 4,86 (1H, s), 6,54 (1H, d, J=9,8 Гц), 6,68 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,4 Гц), 7,23-7,31 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J=10,8 Гц, 9,0 Гц), 8,23 (1H, dd, J=9,8 Гц, 1,5 Гц), 11,73 (1H, s).

Пример 130. 5-{[1-(4-Бром-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,63-1,67 (2H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,86 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,96-3,03 (2H, m), 3,10-3,14 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,75 (1H, s), 6,75 (1H, dd, J=12,9 Гц, 6,3 Гц), 6,99-7,05 (1H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 7,40 (1H, m), 10,30 (1H, s).

Пример 131. 5-{[1-(2,4-Дихлор-5-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,66-1,71 (2H, m), 1,78-1,82 (2H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,88-2,92 (2H, m), 2,96-3,12 (4H, m), 3,80 (2H, s), 4,78 (1H, s), 6,76 (1H, dd, J=12,6 Гц, 6,3 Гц), 7,25 (1H, d, J=11,4 Гц), 7,71 (1H, d, J=6,9 Гц), 10,32 (1H, s).

Пример 132. 5-{[1-(4-Этокси-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,28 (3H, t, J=7,2 Гц), 1,63-1,67 (2H, m), 1,76-1,83 (2H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,84-2,98 (6H, m), 3,78 (2H, s), 3,96 (2H, q, J=7,2 Гц), 4,62 (1H, s), 6,65-6,77 (3H, m), 6,96-7,03 (1H, m), 10,21 (1H, s).

Пример 133. 8-Фтор-5-{[1-(2-фтор-4-гидроксифенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор 5-({1-[4-(бензилокси)-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (5,14 г) и 10%-го палладия на углероде (содержащего воду) (1 г) в этаноле (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч в атмосфере водорода. Нерастворимые материалы отфильтровывали с помощью Celite и растворитель отгоняли из фильтрата. Остаток промывали этилацетатом/метанолом и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (590 мг).

^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,62-1,65 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,45 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,91 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,92-2,94 (4H, m), 3,75 (2H, s), 4,62 (1H, brs), 6,49-6,53 (2H, m), 6,57 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,89-6,93 (1H, m), 6,99 (1H, t, J=9,0 Гц), 9,36 (1H, brs), 10,00 (1H, brs).

Пример 134. 4-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}хинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,73-1,82 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 3,02-3,20 (4H, m), 3,96 (2H, s), 4,92 (1H, brs), 7,08-7,14 (2H, m), 7,16-7,21 (2H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,30-7,34 (1H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,93-7,97 (1H, m), 11,35 (1H, brs).

Пример 135. 5-{[1-(4-Этокси-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 207,9-208,8°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,80-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,98-3,03 (2H, m), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,41-3,45 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,95 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,38-6,44 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,52 (1H, brs).

Пример 136. 8-Фтор-5-({1-[2-фтор-4-(2-фторэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 186,5-186,7°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,05-3,11 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,13-4,20 (2H, m), 4,68-4,79 (2H, m), 6,49

(1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,65-6,71 (2H, m), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,98 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,55 (1H, brs).

Пример 137. 8-Хлор-5-{[1-(4-этокси-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 180,6-181,0°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,80-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,97-3,01 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,41-3,45 (2H, m), 3,87 (2H, s), 3,95 (2H, q, J=7,0 Гц), 6,38-6,44 (2H, m), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,19 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,74 (1H, brs).

Пример 138. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}хинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Метанол/этилацетат) т.пл. 275,7-277,0°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,73-1,79 (2H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 3,02-3,10 (2H, m), 3,13-3,21 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,87 (1H, s), 6,44 (1H, d, J=9,5 Гц), 6,71 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,87 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,10 (1H, t, J=8,5 Гц), 7,17 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц), 7,31 (1H, dd, J=12,5 Гц, 2,0 Гц), 7,39 (1H, t, J=8,5 Гц), 8,20 (1H, d, J=10,0 Гц), 11,72 (1H, s).

Пример 139. 8-Хлор-5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 218°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,89 (2H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,61-2,67 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,26-3,35 (2H, m), 3,61-3,68 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,19 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,60 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,75 (1H, brs), 8,13 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 140. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фторхинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 129.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 255-256°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,71-1,80 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 3,01-3,10 (2H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 3,91 (2H, s), 4,87 (1H, s), 6,54 (1H, d, J=9,8 Гц), 6,67 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,4 Гц), 7,11 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,18 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,1 Гц), 7,29-7,36 (2H, m), 8,22 (1H, dd, J=1,5 Гц, 9,8 Гц), 11,73 (1H, s).

Пример 141. 5-{[1-(1-Бензотиофен-5-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол/дихлорметан) т.пл. 209,5-210,2°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,91 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,04 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,22-3,27 (2H, m), 3,50-3,53 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,13 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,23 (1H, d, J=5,5 Гц), 7,36 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,41 (1H, d, J=5,5 Гц), 7,54 (1H, brs), 7,74 (1H, d, J=8,5 Гц).

Пример 142. 5-{[1-(1-Бензотиофен-5-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/дихлорметан) т.пл. 193,8-194,5°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,91 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,01 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,22-3,27 (2H, m), 3,51-3,53 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,13 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,19 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,24 (1H, d, J=5,5 Гц), 7,36 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,41 (1H, d, J=5,5 Гц), 7,74 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 143. 8-Фтор-5-({1-[2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06-3,11 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,86 (2H, s), 4,28-4,33 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,66-6,69 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J=13,0 Гц, 3,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,99 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,51 (1H, brs).

Пример 144. 8-Фтор-5-{[4-гидрокси-1-(хиноксалин-6-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-1,94 (4H, m), 2,13 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,01 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,41-3,47 (2H, m), 3,79-3,81 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,34 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,53 (1H, brs), 7,57 (1H, dd, J=9,5 Гц, 2,5 Гц), 7,94 (1H, d, J=9,5 Гц), 8,60 (1H, d, J=2,0 Гц), 8,69 (1H, d, J=2,0 Гц).

Пример 145. Гидрохлорид 7-амино-5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она.

Раствор 7-амино-8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (310 мг), 6-(4-хлор-2-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октана (764 мг) и гидроксида натрия (63,2 мг) в N,N-диметилформамиде/2-пропаноле (1:1) (4 мл) перемешивали при 70-80°C в течение 30 мин. После обеспечения охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры к смеси добавляли воду и этилацетат и нерастворимый осадок собирали на фильтре. Полученное твердое вещество растворяли в этаноле/6н. хлористоводородной кислоте. Раствор обрабатывали с использованием активированного угля, нерастворимые материалы отфильтровывали и отгоняли растворитель в фильтрате. Остаток промывали этанолом и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (120 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,39 (2H, t, J=6,9 Гц), 2,78 (2H, t, J=6,9 Гц), 2,99-3,16 (4H, m), 3,67 (2H, s), 4,16-4,22 (4H, brs), 6,19 (1H, d, J=6,3 Гц), 7,06-7,18 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J=12,6 Гц, 2,4 Гц), 9,84 (1H, s).

Пример 146. 5-{[1-(1-Бензофуран-5-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/дихлорметан) т.пл. 215,7-216,0°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,65-1,68 (2H, m), 1,85-1,91 (2H, m), 2,42 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,87 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,04-3,08 (2H, m), 3,37-3,39 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,69 (1H, brs), 6,58 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,82 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,03 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,0 Гц), 7,15 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,42 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,87 (1H, d, J=2,0 Гц), 10,01 (1H, brs).

Пример 147. 5-({1-[4-(Дифторметокси)-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/дихлорметан) т.пл. 201,6-202,0°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,14 (2H, m), 3,22-3,25 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,45 (1H, t, J=73,8 Гц), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,86-6,90 (2H, m), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,99 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,51 (1H, brs).

Пример 148. 5-[(1-{4-[(4-Хлорбензил)окси]-2-фторфенил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере азота суспензию 8-фтор-5-{[1-(2-фтор-4-гидроксифенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (182 мг), карбоната калия (124 мг) и 4-хлорбензилбромида (120 мг) в N,N-диметилформамиде (2,7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем при 60°C в течение 1,5 ч. К реакционному раствору добавляли воду и этилацетат, осадок собирали на фильтре и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из этилацетата. Осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (126 мг).

(Этилацетат) т.пл. 200,0-200,1°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,05-3,10 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,98 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,66-6,69 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,99 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,33-7,37 (4H, m), 7,49 (1H, brs).

Пример 149. 8-Хлор-5-{[4-гидрокси-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 175,6-176,1°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,00-3,04 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,44-3,48 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,60-6,66 (2H, m), 7,19 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,74 (1H, brs).

Пример 150. 8-Фтор-5-[(1-{2-фтор-4-[(4-фторбензил)окси]фенил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 148.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06-3,10 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,97 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,5 Гц, 4,0 Гц), 6,67-6,70 (1H, m), 6,72 (1H, dd, J=13,5 Гц, 2,5 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,5 Гц), 6,97 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,07 (2H, t, J=8,5 Гц), 7,39 (2H, dd, J=8,5 Гц, 5,5 Гц), 7,52 (1H, brs).

Пример 151. 8-Хлор-5-({1-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 193,0-194,7°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,66-1,72 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 2,44 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,88 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,27-3,34 (2H, m), 3,78-3,90 (2H, m), 3,82 (2H, s), 4,85 (1H, s), 6,68 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,22 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,15 (1H, d, J=2,0 Гц), 8,43-8,46 (1H, m), 9,36 (1H, s).

Пример 152. 8-Фтор-5-{[1-(2-фтор-4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}фенил)-4-гидроксипипе-

ридин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 148.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 199,9-200,5°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,04-3,11 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,68-6,70 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,98 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,24 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,45 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,49 (1H, brs).

Пример 153. 8-Хлор-5-{[1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

(Этилацетат) т.пл. 174,4-175,8°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,60-1,67 (2H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,43 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,85 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,22-3,31 (2H, m), 3,73-3,82 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,82 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,21 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,77 (1H, dd, J=12,5 Гц, 2,0 Гц), 8,07 (1H, d, J=2,0 Гц), 9,35 (1H, s).

Пример 154. 8-Фтор-5-{[1-(2-фтор-4-{[4-(трифторметил)бензил]окси}фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 148.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 207,4-210,3°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,05-3,11 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,67-6,70 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,98 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,53 (1H, brs), 7,53 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,65 (2H, d, J=8,0 Гц).

Пример 155. 5-[(1-{4-[(2,4-Дихлорбензил)окси]-2-фторфенил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 148.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 175,9-177,1°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06-3,11 (2H, m), 3,16-3,19 (2H, m), 3,85 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,68-6,70 (1H, m), 6,74 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,98 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,28 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц), 7,42 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,47 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,52 (1H, brs).

Пример 156. 8-Фтор-5-{[4-гидрокси-1-(хинолин-6-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-1,99 (4H, m), 2,05 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,31-3,36 (2H, m), 3,67-3,69 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,09 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,31 (1H, dd, J=8,5 Гц, 4,5 Гц), 7,52-7,54 (2H, m), 7,97-8,00 (2H, m), 8,71-8,72 (1H, m).

Пример 157. 5-{[1-(2,4-Дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 201,7-201,9°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,07-3,12 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,79-6,84 (2H, m), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,96-7,01 (1H, m), 7,57 (1H, brs).

Пример 158. 8-Хлор-5-{[1-(2,4-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 200,0-200,3°C.

^{1}H ЯМР (^{1}DMSO-d_6) δ ppm: 1,67-1,69 (2H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,48 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,93 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,97-3,03 (2H, m), 3,06-3,08 (2H, m), 3,81 (2H, s), 4,73 (1H, brs), 6,69 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,98-7,00 (1H, m), 7,09-7,19 (2H, m), 7,23 (1H, d, J=9,0 Гц), 9,36 (1H, brs).

Пример 159. 5-({1-[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

(Этилацетат) т.пл. 172,5-172,7°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,64-1,71 (2H, m), 1,80-1,99 (2H, m), 2,43 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,86 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,25-3,34 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,80-3,87 (2H, m), 4,00 (1H, s), 6,57 (1H, dd, J=9,5 Гц, 4,0 Гц), 6,98 (1H, t, J=9,9 Гц), 8,15 (1H, d, J=2,5 Гц), 8,54 (1H, d, J=1,0 Гц), 10,01 (1H, s).

Пример 160. 5-({1-[4-Хлор-2-фтор-5-(2-фторэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,66-1,68 (2H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,46 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,91 (2H, t,

J=7,5 Гц), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,30-4,38 (2H, m), 4,68-4,80 (2H, m), 4,74 (1H, brs), 6,58 (1H, dd, J=9,5 Гц, 4,0 Гц), 6,80 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,31 (1H, d, J=12,5 Гц), 10,02 (1H, brs).

Пример 161. 8-Хлор-5-({1-[4-хлор-2-фтор-5-(2-фторэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 223,0-223,3°C.

^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,66-1,69 (2H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,93 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,82 (2H, s), 4,30-4,38 (2H, m), 4,68-4,80 (2H, m), 4,76 (1H, brs), 6,69 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,80 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,24 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,31 (1H, d, J=12,0 Гц), 9,36 (1H, brs).

Пример 162. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-7-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,60-1,72 (2H, m), 1,78-1,93 (2H, m), 2,19 (3H, d, J=1,8 Гц), 2,43 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,86 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,97-3,20 (4H, m), 3,76 (2H, s), 4,66 (1H, s), 6,50 (1H, d, J=5,7 Гц), 7,06-7,18 (2H, m), 7,26-7,31 (1H, m), 9,89 (1H, s).

Пример 163. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-этокси-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,32 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,61-1,73 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 2,39-2,47 (2H, m), 2,79-2,88 (2H, m), 2,98-3,20 (4H, m), 3,80 (2H, s), 4,10 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,67 (1H, s), 6,42 (1H, d, J=6,6 Гц), 7,06-7,18 (2H, m), 7,27-7,32 (1H, m), 9,93 (1H, s).

Пример 164. 5-({1-[4-Хлор-2-фтор-5-(пропан-2-илокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 216,7-217,0°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,36 (6H, d, J=6,0 Гц), 1,87-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,13 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,43 (1H, sep, J=6,0 Гц), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,64 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,06 (1H, d, J=11,5 Гц), 7,53 (1H, brs).

Пример 165. 5-[(1-{4-Хлор-5-[(4-хлорбензил)окси]-2-фторфенил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 205,1-205,7°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,88 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06-3,11 (2H, m), 3,20-3,22 (2H, m), 3,84 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,60 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,09 (1H, d, J=11,5 Гц), 7,36 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,39 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,52 (1H, brs).

Пример 166. 8-Хлор-5-({1-[4-хлор-2-фтор-5-(пропан-2-илокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 173,3-173,5°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,36 (6H, d, J=6,0 Гц), 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,07-3,13 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,43 (1H, sep, J=6,0 Гц), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,64 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,06 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 167. 5-({1-[4-Хлор-2-фтор-5-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 200,6-201,0°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,10-3,15 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,34-4,39 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,70 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,09 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,55 (1H, brs).

Пример 168. 7-Хлор-5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,60-1,90 (4H, m), 2,41-2,55 (2H, m), 2,93 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,98-3,20 (4H, m), 3,82 (2H, s), 4,70 (1H, s), 6,80 (1H, d, J=5,7 Гц), 7,05-7,20 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J=12,6 Гц, 2,4 Гц), 10,19 (1H, s).

Пример 169. 5-{[1-(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-

дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,59-1,66 (1H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 2,43 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,85 (2H, t, J=7,8 Гц), 3,23-3,31 (2H, m), 3,34 (2H, s), 3,73-3,81 (4H, m), 4,80 (1H, brs), 6,56 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,5 Гц), 6,99 (1H, t, J=9,6 Гц), 7,76-7,81 (1H, m), 8,05-8,08 (1H, m), 10,01 (1H, brs).

Пример 170. 5-{[1-(3,5-Дихлор-1-оксидопиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (403 мг) в хлороформе (30 мл) добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (75%-ную) (660 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. К реакционному раствору добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток перекристаллизовывали из дихлорметана/метанола, осадок собирали на фильтре и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (120 мг), т.пл. 141,0-141,7°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,70-1,79 (2H, m), 1,80-1,95 (2H, m), 2,40-2,57 (2H, m), 2,83-2,95 (2H, m), 3,05-3,20 (3H, m), 3,74 (2H, s), 4,82 (2H, s), 6,50-6,63 (1H, m), 6,92-7,01 (1H, m), 8,16 (1H, s), 8,22 (1H, s), 10,01 (1H, s).

Пример 171. 5-({1-[4-Хлор-2-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 170,6-170,8°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,27 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,76-3,78 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,13-4,14 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,68 (1H, d, J=7,5 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,06 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,54 (1H, brs).

Пример 172. 5-[(1-{4-Хлор-5-[2-(диметиламино)этокси]-2-фторфенил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 162,9-164,1°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,37 (6H, s), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,77 (2H, t, J=6,0 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,27 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,09 (2H, t, J=6,0 Гц), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,64 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,06 (1H, d, J=11,5 Гц), 7,51 (1H, brs).

Пример 173. 5-{[1-(4-Хлор-2-фтор-5-пропоксифенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 200,7-201,4°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,07 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,81-1,89 (4H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,14 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,86 (2H, s), 3,95 (2H, t, J=6,5 Гц), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,60 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,07 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,56 (1H, brs).

Пример 174. 5-[(1-{4-Хлор-2-фтор-5-[2-(4-фторфенокси)этокси]фенил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 159,2-160,0°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,13 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,30-4,36 (4H, m), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,70 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,90-6,95 (3H, m), 6,97-7,01 (2H, m), 7,08 (1H, d, J=11,5 Гц), 7,53 (1H, brs).

Пример 175. 8-Хлор-5-({1-[4-хлор-2-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 143,5-145,1°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 1,98 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,14 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,48 (3H, s), 3,76-3,78 (2H, m), 3,87 (2H, s), 4,13-4,15 (2H, m), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,68 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,06 (1H, d, J=11,5 Гц), 7,20 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 176. 8-Фтор-5-[(1-{2-фтор-4-[2-(4-фторфенокси)этокси]фенил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере азота суспензию 8-фтор-5-{[1-(2-фтор-4-гидроксифенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (185 мг), карбоната калия (126 мг), 1-(2-бромэтокси)-4-

фторбензола (110 мг) и йодида натрия (75 мг) в N,N-диметилформамиде (1,9 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем при 60°C в течение 10 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата/метанола, органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол) и полученный продукт перекристаллизовывали из этилацетата. Осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (99 мг), т.пл. 199,3-199,5°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06-3,11 (2H, m), 3,16-3,19 (2H, m), 3,86 (2H, s), 4,26 (4H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,67-6,69 (1H, m), 6,72 (1H, dd, J=13,5 Гц, 3,0 Гц), 6,88-6,90 (2H, m), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,96-7,00 (3H, m), 7,49 (1H, brs).

Пример 177. 5-{[1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,64-1,69 (2H, m), 1,78-1,82 (2H, m), 2,43-2,49 (2H, m), 2,84-2,89 (2H, m), 3,05-3,11 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 3,79 (2H, s), 4,75 (1H, s), 6,74 (1H, dd, J=12,6 Гц, 6,3 Гц), 7,11 (1H, dd,J=11,1 Гц, 7,5 Гц), 7,46 (1H, dd, J=12,0 Гц, 6,9 Гц), 10,24 (1H, s).

Пример 178. 5-{[1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 1,72-1,78 (2H, m), 2,43-2,49 (2H, m), 2,85-2,90 (2H, m), 2,94-2,99 (2H, m), 3,18-3,25 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,70 (1H, s), 6,74 (1H, dd, J=12,6 Гц, 6,3 Гц), 7,25 (2H, dd, J=15 Гц, 5,4 Гц), 10,24 (1H, s).

Пример 179. 5-{[1-(4-Хлор-2-фтор-5-пропилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 196,5-196,6°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,97 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,58-1,66 (2H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,61-2,67 (4H, m), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,13 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,83 (1H, d, J=9,5 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,04 (1H, d, J=11,5 Гц), 7,50 (1H, brs).

Пример 180. 5-({1-[4-Хлор-2-фтор-5-(пропан-2-ил)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол/дихлорметан) т.пл. 225,3-225,7°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (6H, d, J=7,0 Гц), 1,87-1,90 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,04 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,10-3,16 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,33 (1H, sep, J=7,0 Гц), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,90 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,04 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,55 (1H, brs).

Пример 181. 5-({1-[4-(Дифторметокси)-2,6-дифторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 172,6-172,7°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,84 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,04-3,07 (2H, m), 3,45-3,50 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,45 (1H, t, J=73,0 Гц), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,66-6,72 (2H, m), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,52 (1H, brs).

Пример 182. 5-{[1-(2,4-Дифтор-5-метилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,22 (3H, s), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06-3,10 (2H, m), 3,17-3,19 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,76 (1H, dd, J=12,0 Гц, 9,5 Гц), 6,82 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,54 (1H, brs).

Пример 183. 8-Хлор-5-{[1-(2,4-дифтор-5-метилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 195,0-195,2°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,98 (1H, brs), 2,22 (3H, s), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06-3,11 (2H, m), 3,17-3,19 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,76 (1H, dd, J=12,0 Гц, 9,5 Гц), 6,82 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,19 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 184. 8-Хлор-5-({1-[4-(дифторметокси)-2,6-дифторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 143,6-143,7°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,84 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,05-3,07 (2H, m), 3,45-3,49 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,45 (1H, t, J=73,0 Гц), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,66-6,72 (2H, m), 7,19 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 185. 5-{[1-(4-Хлор-2-фтор-5-метоксифенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 232,4-232,5°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,11-3,16 (2H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,86 (2H, s), 3,88 (3H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,60 (1H, d, J=7,5 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,08 (1H, d, J=11,5 Гц), 7,54 (1H, brs).

Пример 186. 5-{[1-(5,6-Диметилпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 197,9-199,6°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,52-1,60 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,38 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,79 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,07-3,15 (2H, m), 3,72 (2H, s), 3,92-4,00 (2H, m), 4,70 (1H,s), 6,51-6,57 (2H, m), 6,96 (1H, t, J=9,8 Гц), 7,22 (1H, d, J=8,5 Гц), 9,99 (1H, s).

Пример 187. 8-Хлор-5-{[1-(5,6-диметилпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 169,6-171,0°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,53-1,60 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,40 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,81 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,16 (2H, m), 3,76 (2H, s), 3,92-3,98 (2H, m), 4,73 (1H,s), 6,55 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,64 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,19 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,22 (1H, d, J=8,5 Гц), 9,34 (1H, s).

Пример 188. 8-Хлор-5-{[1-(3-хлор-5-этоксипиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 169,0-170,4°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,30 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,62-1,68 (2H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 2,46 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,91 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,05-3,13 (2H, m), 3,23-3,37 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,03 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,69 (1H,s), 6,67 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,21 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,51 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,96 (1H, d, J=2,5 Гц), 9, 34 (1H, s).

Пример 189. 5-{[1-(4-Хлор-5-этил-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/дихлорметан) т.пл. 201,3-202,4°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,64-2,71 (4H, m), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,85 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,04 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,56 (1H, brs).

Пример 190. 8-Хлор-5-{[1-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 228,7-228,9°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,67-1,70 (2H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,93 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06-3,11 (2H, m), 3,18-3,21 (2H, m), 3,82 (2H, s), 3,85 (3H, s), 4,76 (1H, brs), 6,69 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,75 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,24 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=12,0 Гц), 9,36 (1H, brs).

Пример 191. 5-{[1-(3-Хлор-5-этоксипиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 187,9-190,2°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,30 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,62-1,68 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 2,44 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,90 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06-3,14 (2H, m), 3,25-3,33 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,04 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,67 (1H,s), 6,57 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,98 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,52 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,98 (1H, d, J=2,5 Гц), 10,01 (1H, s).

Пример 192. 5-{[1-(5-Бром-3-фторпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 197,4-203,9°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,66-1,73 (2H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,45 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,91 (2H, t,

J=7,5 Гц), 3,04-3,11 (2H, m), 3,13-3,20 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,77 (1H,s), 6,58 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,98 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,78 (1H, d, J=2,0 Гц), 8,16 (1H, d, J=2,0 Гц), 10,02 (1H, s).

Пример 193. 5-{[1-(5-Бром-3-фторпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 231,2-233,5°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,67-1,74 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,43 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,92 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,04-3,11 (2H, m), 3,15-3,21 (2H, m), 3,84 (2H, s), 4,79 (1H,s), 6,65 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,23 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,77 (1H, d, J=2,2 Гц), 8,16 (1H, d, J=2,2 Гц), 9,37 (1H, s).

Пример 194. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,60-1,74 (2H, m), 1,75-1,92 (2H, m), 2,43 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,82 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,96-3,20 (4H, m), 3,81 (2H, s), 4,74 (1H, s), 6,29 (1H, dd, J=9,9 Гц, 2,1 Гц), 6,52 (1H, dd, J=9,9 Гц, 2,1 Гц), 7,05-7,19 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J=12,6 Гц, 2,1 Гц), 10,11 (1H, s).

Пример 195. 8-Хлор-5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,61-1,89 (4H, m), 2,42-2,53 (2H, m), 2,89 (2H, t, J=7,4 Гц), 2,96-3,20 (4H, m), 3,84 (2H, s), 4,78 (1H, s), 6,84 (1H, d, J=11,4 Гц), 7,04-7,20 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J=12,5 Гц, 2,3 Гц), 9,68 (1H, brs).

Пример 196. 5-{[1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,58-1,87 (4H, m), 2,43 (2H, t, J=7,9 Гц), 2,83 (2H, t, J=7,9 Гц), 2,92-3,03 (2H, m), 3,28-3,46 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,73 (1H, s), 6,29 (1H, dd, J=9,9 Гц, 2,4 Гц), 6,52 (1H, dd, J=9,9 Гц, 2,4 Гц), 7,20-7,33 (2H, m), 10,11 (1H, brs).

Пример 197. 8-Хлор-5-{[4-гидрокси-1-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 213,4-213,5°C.

^{1}HЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06-3,12 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,83 (1H, d, J=7,0 Гц), 6,86 (1H, d, J=10,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 198. 5-{[1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

(Этилацетат) т.пл. 192,0-192,3°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,55-1,62 (2H, m), 1,65-1,74 (2H, m), 2,40 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,80 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,17-3,27 (2H, m), 3,74 (2H, s), 4,00-4,07 (2H, m), 4,80 (1H, s), 6,54 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,89 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,97 (1H, t, J=9,8 Гц), 7,55 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,0 Гц), 8,09 (1H, d, J=3,0 Гц), 10, 01 (1H, s).

Пример 199. 8-Хлор-5-({1-[2-хлор-4-(метилсульфанил)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 160,7-160,9°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,46 (3H, s), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,89 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,03 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,15 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,30 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 200. 5-{[1-(5-Хлор-1-оксидопиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 5-{[1-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (183 мг) в хлороформе (33 мл) добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (75%-ную) (156 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. К реакционному раствору добавляли водный раствор карбоната натрия для экстрагирования продукта. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли, остаток перекристаллизовывали из этилацетата и осадок собирали на фильтре и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (55 мг), т.пл. 189,0-189,5°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,56-1,67 (2H, m), 2,40-2,60 (2H, m), 2,57-2,67 (2H, m), 2,73-2,84 (2H, m), 2,94 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,84 (2H, s), 4,20-4,30 (2H, m), 5,01 (1H, s), 6,56-6,66 (1H, m), 6,97-7,06 (1H, m), 8,16-8,25 (1H, m), 8,51-8,59 (1H, m), 8, 61 (1H, s), 10,04 (1H, s).

Пример 201. 8-Хлор-5-{[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68-1,85 (4H, m), 2,42-2,54 (2H, m), 2,82-3,04 (4H, m), 3,28-3,42 (2H, m), 3,83 (2H, s), 4,76 (1H, s), 6,84 (1H, d, J=11,7 Гц), 7,20-7,33 (2H, m), 9,67 (1H, brs).

Пример 202. 8-Фтор-5-{[4-гидрокси-1-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 226,6-226,7°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06-3,12 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,84 (1H, d, J=7,0 Гц), 6,86 (1H, d, J=10,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,55 (1H, brs).

Пример 203. 5-({1-[2-Хлор-4-(метилсульфанил)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 207,4-207,6°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,46 (3H, s), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,04 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,15 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,5 Гц), 7,30 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,52 (1H, brs).

Пример 204. 8-Хлор-5-{[1-(5-этокси-2,4-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 182,1-182,4°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06-3,12 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,08 (2H, q, 7,0 Гц), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,68 (1H, t, J=8,5 Гц), 6,85 (1H, t, J=11,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,76 (1H, brs).

Пример 205. 8-Хлор-5-{[1-(2,4-дифтор-5-метоксифенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 191,4-191,7°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,13 (2H, m), 3,19-3,22 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,68 (1H, t, J=8,5 Гц), 6,86 (1H, t, J=11,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,76 (1H, brs).

Пример 206. 5-{[1-(2,4-Дихлор-5-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-8-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68-1,72 (2H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 2,03 (3H, s), 2,40 (2H, t, J=7,2 Гц), 2,83 (2H, t, J=7,2 Гц), 2,96-3,11 (4H, m), 3,79 (2H, s), 4,72 (1H, s), 6,54 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,23 (1H, d, J=11,4 Гц), 7,68 (1H, d, J=7,8 Гц), 9,54 (1H, s).

Пример 207. 5-{[1-(4-Бром-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-8-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,86 (2H, m), 2,03 (3H, s), 2,39 (2H, t, J=7,2 Гц), 2,81 (2H, t, J=7,2 Гц), 3,01-3,20 (4H, m), 3,77 (2H, s), 4,70 (1H, s), 6,54 (1H, d, J=12,0 Гц), 6,99-7,05 (1H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 7,36-7,41 (1H, m), 9,53 (1H, s).

Пример 208. 5-{[1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-8-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,60-1,72 (2H, m), 1,74-1,81 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,41 (2H, t, J=7,2 Гц), 2,83 (2H, t, J=7,2 Гц), 2,90-2,98 (2H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,69 (1H, s), 6,54 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,25 (2H, d, J=9,0 Гц), 9,54 (1H, s).

Пример 209. 5-({1-[4-(Дифторметокси)-2,6-дифторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,59-1,65 (2H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 2,42-2,48 (2H, m), 2,84-2,93 (4H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,70 (1H, s), 6,74 (1H, dd, J=12,9 Гц, 6,3 Гц), 6,95-7,05 (2H, m), 7,22 (1H, s), 10,27 (1H, s).

Пример 210. 5-{[1-(4-Этокси-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,29 (3H, t, J=7,2 Гц), 1,59-1,64 (2H, m), 1,72-1,79 (2H, m), 2,44-2,48 (2H, m), 2,79-2,91 (4H, m), 3,32-3,36 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,98 (2H, q, J=7,2 Гц), 4,66 (1H, s), 6,65 (2H, d, J=11,4 Гц), 6,75 (1H, dd, J=12,9 Гц, 6,3 Гц), 10,28 (1H, s).

Пример 211. 8-Хлор-5-{[1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,61-1,73 (2H, m), 1,74-1,89 (2H, m), 2,41-2,53 (2H, m), 2,82-2,94 (2H, m), 2,97-3,12 (2H, m), 3,13-3,27 (2H, m), 3,84 (2H, s), 4,80 (1H, s), 6,83 (1H, d, J=11,4 Гц), 7,12 (1H, dd, J=11,4 Гц, 7,8 Гц), 7,48 (1H, dd, J=12,0 Гц, 7,2 Гц), 9,66 (1H, brs).

Пример 212. 8-Хлор-5-{[1-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,63-1,90 (4H, m), 2,42-2,53 (2H, m), 2,83-2,95 (2H, m), 2,96-3,18 (4H, m), 3,86 (2H, s), 4,79 (1H, s), 6,84 (1H, d, J=11,7 Гц), 7,25 (1H, d, J=13,8 Гц), 7,70 (1H, d, J=7,8 Гц), 9,66 (1H, brs).

Пример 213. 5-{[1-(4-Бром-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,61-1,90 (4H, m), 2,41-2,58 (2H, m), 2,83-2,94 (2H, m), 2,97-3,21 (4H, m), 3,84 (2H, s), 4,77 (1H, s), 6,84 (1H, d, J=11,4 Гц), 6,99-7,10 (1H, m), 7,25-7,34 (1H, m), 7,35-7,46 (1H, m), 9,65 (1H, brs).

Пример 214. 8-Хлор-7-фтор-5-{[4-гидрокси-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,58-1,84 (4H, m), 2,43-2,54 (2H, m), 2,82-2,98 (4H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,83 (2H, s), 4,73 (1H, s), 6,84 (1H, d, J=11,7 Гц), 7,03-7,20 (2H, m), 9,66 (1H, brs).

Пример 215. 7,8-Дифтор-5-({1-[2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,64-1,69 (2H, m), 1,79-1,83 (2H, m), 2,42-2,48 (2H, m), 2,85-2,91 (2H, m), 2,96-3,02 (4H, m), 3,79 (2H, s), 4,66-4,76 (3H, m), 6,72-6,84 (2H, m), 6,94-7,19 (2H, m), 10,28 (1H, s).

Пример 216. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (135 мг) в N,N-диметилформамиде-тетрагидрофуране (1:1) (2 мл) добавляли гидрид натрия (60%-й в масле) (15 мг) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин и затем добавляли метилиодид (0,024 мл) к смеси, которую затем перемешивали при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (основный силикагель; гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (44 мг).

^{1}H ЯМР (метанол-d_4) δ ppm: 1,76-1,81 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 2,89-2,94 (2H, m), 3,04-3,12 (2H, m), 3,17-3,22 (3H, m), 3,39 (3H, s), 4,07 (2H, s), 6,77 (1H, dd, J=12,3 Гц, 6,3 Гц), 7,01-7,11 (3H, m).

Пример 217. 8-Хлор-5-({1-[2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 148,6-148,7°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,98 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06-3,11 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,28-4,33 (2H, m), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,66-6,69 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J=13,0 Гц, 3,0 Гц), 6,99 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,20 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 218. 5-{[1-(4-Бром-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 223,1-223,2°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,65-1,67 (2H, m), 1,81-1,86 (2H, m), 2,46 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,91 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,99-3,04 (2H, m), 3,12-3,14 (2H, m), 3,79 (2H, s), 4,76 (1H, brs), 6,67 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,03 (1H, t, J=8,5 Гц), 7,22 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,27 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц), 7,39 (1H, dd, J=12,0 Гц, 2,0 Гц), 9,35 (1H, brs).

Пример 219. 5-{[1-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 217,7-217,9°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,83 (2H, m), 1,85-1,91 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,10 (2H, m), 3,45-3,49 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,00-7,05 (2H, m), 7,53 (1H, brs).

Пример 220. 5-{[1-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 195,3-195,4°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,83 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,10 (2H, m), 3,45-3,49 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,00-7,05 (2H, m), 7,19 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 221. 5-[(1-{4-Хлор-2-фтор-5-[2-(4-фторфенокси)этил]фенил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 156,0-156,1°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,15 (4H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,11-4,14 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,81-6,83 (2H, m), 6,91-6,97 (4H, m), 7,08 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,52 (1H, brs).

Пример 222. 5-{[1-(5-Этил-2,4-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 186,7-186,8°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,61 (2H, q, J=7,5 Гц), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,07-3,12 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,76 (1H, dd, J=12,0 Гц, 9,5 Гц), 6,84 (1H, dd, J=9,0 Гц, 8,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,54 (1H, brs).

Пример 223. 5-{[1-(2,4-Дифтор-5-пропилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 184,7-184,8°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,56-1,64 (2H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,55 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06-3,12 (2H, m), 3,17-3,20 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,76 (1H, dd, J=12,0 Гц, 9,5 Гц), 6,82 (1H, dd, J=9,5 Гц, 8,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,55 (1H, brs).

Пример 224. 8-Хлор-5-{[1-(2,4-дифтор-5-пропилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 156,9-157,0°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,54-1,64 (2H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,98 (1H, brs), 2,55 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06-3,12 (2H, m), 3,17-3,20 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,76 (1H, dd, J=11,5 Гц, 9,5 Гц), 6,81 (1H, dd, J=9,5 Гц, 8,0 Гц), 7,20 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 225. 8-Хлор-5-{[1-(5-этил-2,4-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 178,8-178,9°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,61 (2H, q, J=7,5 Гц), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,07-3,12 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,76 (1H, dd, J=11,5 Гц, 9,5 Гц), 6,84 (1H, dd, J=9,0 Гц, 8,0 Гц), 7,20 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 226. 8-Хлор-5-({1-[4-(этилсульфанил)-2,6-дифторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 157,4-157,5°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,32 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,80-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,90 (2H, q, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,10 (2H, m), 3,44-3,49 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,78-6,84 (2H, m), 7,19 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 227. 8-Фтор-5-{[1-(2-фтор-4-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метокси}фенил)-4-

гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 148.

(Этилацетат) т.пл. 194,9-195,1°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,05-3,11 (2H, m), 3,16-3,19 (2H, m), 3,85 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,68-6,71 (1H, m), 6,76 (1H, dd, J=13,5 Гц, 2,5 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 6,98 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,53 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,66 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,96 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц), 8,86 (1H, brs).

Пример 228. 5-({1-[2,6-Дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 189,8-189,9°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,87-1,92 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,98-3,02 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,42-3,47 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,26-4,31 (2H, m), 6,46-6,52 (3H, m), 6,93 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,52 (1H, brs).

Пример 229. 8-Хлор-5-({1-[2,6-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 178,6-178,7°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,98-3,02 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,42-3,47 (2H, m), 3,87 (2H, s), 4,26-4,31 (2H, m), 6,46-6,52 (2H, m), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,19 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 230. 8-Хлор-5-({1-[4-хлор-2-фтор-5-(2-метоксиэтил)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,95 (2H, t, J=7,0 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,58 (2H, t, J=7,0 Гц), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,90 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,05 (1H, d, J=11,5 Гц), 7,20 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 231. 8-Хлор-7-фтор-5-{[4-гидрокси-1-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т. пл. 249,4-250,5°C (разлож.).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68-1,70 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,48 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,90 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,99-3,08 (4H, m), 3,84 (2H, s), 4,83 (1H, brs), 6,84 (1H, d, J=11,5 Гц), 7,28 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,47 (1H, d, J=10,5 Гц), 9,67 (1H, brs).

Пример 232. 7,8-Дифтор-5-{[4-гидрокси-1-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2 (1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

Белый порошок (уксусная кислота/вода) (5:2) т. пл. 258,9-259,0°C (разлож.).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,67-1,69 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,88 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,99-3,07 (4H, m), 3,80 (2H, s), 4,81 (1H, brs), 6,74 (1H, dd, J=12,5 Гц, 6,0 Гц), 7,27 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,47 (1H, d, J=11,0 Гц), 10,30 (1H, brs).

Пример 233. 5-{[1-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 200,5-200,8°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,82 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 1,94 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,98 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,10 (2H, m), 3,44-3,49 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,46 (1H, d, J=10,5 Гц), 7,00-7,06 (2H, m), 7,76 (1H, brs).

Пример 234. 5-{[1-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 233,1-233,2°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,82 (2H, m), 1,85-1,91 (2H, m), 1,96 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,97 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,08-3,10 (2H, m), 3,44-3,49 (2H, m), 3,81 (2H, s), 6,41 (1H, dd, J=12,0 Гц, 6,5 Гц), 7,00-7,06 (2H, m), 7,58 (1H, brs).

Пример 235. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-8-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (^{1}DMSO-d_6) δ ppm: 1,64-1,72 (2H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 2,04 (3H, d, J=1,5 Гц), 2,43 (2H, t, J=7,2 Гц), 2,83 (2H, t, J=7,2 Гц), 2,98-3,06 (2H, m), 3,11-3,20 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,72 (1H, s), 6,54 (1H, d,

J=12,0 Гц), 7,05-7,18 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J=12,0 Гц, 2,4 Гц), 9,56 (1H, s).

Пример 236. 5-{[1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-8-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,60-1,74 (2H, m), 1,78-1,83 (2H, m), 2,04 (3H, d, J=2,9 Гц), 2,40 (2H, t, J=7,2 Гц), 2,82 (2H, t, J=7,2 Гц), 3,04-3,08 (2H, m), 3,17-3,23 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,71 (1H, s), 6,54 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,12 (1H, dd, J=9,0 Гц, 7,8 Гц), 7,48 (1H, dd, J=12,0 Гц, 7,2 Гц), 9,56 (1H, s).

Пример 237. 5-({1-[2,6-Дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,82 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 1,96 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,98 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,99-3,02 (2H, m), 3,42-3,46 (2H, m), 3,81 (2H, s), 4,26-4,31 (2H, m), 6,41 (1H, dd, J=11,5 Гц, 6,0 Гц), 6,47-6,52 (2H, m), 7,56 (1H, brs).

Пример 238. 8-Хлор-5-({1-[2,6-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,82 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 1,96 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,98 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,00-3,02 (2H, m), 3,42-3,46 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,26-4,31 (2H, m), 6,47 (1H, d, J=10,5 Гц), 6,47-6,52 (2H, m), 7,77 (1H, brs).

Пример 239. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-этил-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 0,98 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,66 (2H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 2,37-2,43 (2H, m), 2,59-2,62 (2H, m), 2,82 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,01-3,06 (2H, m), 3,11-3,13 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,71 (12H, s), 6,53 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,08-7,15 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J=12,0 Гц, 2,4 Гц), 9,58 (1H, s).

Пример 240. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-7-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К смеси 5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (350 мг) и анизола (0,12 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл), реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин и реакционный раствор концентрировали. К остатку добавляли воду и осадок собирали на фильтре. Продукт кристаллизовали из метанола, полученные кристаллы собирали на фильтре и высушивали воздухом (60°C) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,58-1,70 (2H, m), 1,80-1,87 (2H, m), 2,41 (2H, t, J=6,9 Гц), 2,82 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,98-3,05 (2H, m), 3,10-3,15 (2H, m), 3,72 (2H, s), 4,68 (1H, s), 6,53 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,05-7,18 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J=12,0 Гц, 2,4 Гц), 9,6910 (12H, brs), 9,89 (1H, s).

Пример 241. 8-Бром-5-{[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К суспензии 5-{[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (400 мг) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли бром (0,049 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 40 мин. Растворитель отгоняли, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (основный силикагель; дихлорметан) и промывали ацетонитрилом с получением указанного в заголовке соединения (237 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,60-1,83 (4H, m), 2,42-2,56 (2H, m), 2,83-3,03 (4H, m), 3,27-3,42 (2H, m), 3,84 (2H, m), 4,76 (1H, brs), 6,84 (1H, d,J=11,1 Гц), 7,20-7,32 (2H, m), 9,24 (1H, brs).

Пример 242. 5-{[1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-8-йод-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К суспензии 5-{[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (1,0 г) в уксусной кислоте (25 мл) добавляли N-йодсукцинимид (0,536 г) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Растворитель отгоняли, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (основный силикагель/дихлорметан) и промывали ацетонитрилом с получением указанного в заголовке соединения (382 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,59-1,83 (4H, m), 2,42-2,53 (2H, m), 2,83-3,03 (4H, m), 3,25-3,41 (2H, m), 3,84 (2H, s), 4,76 (1H, s), 6,78 (1H, d, J=10,5 Гц), 7,20-7,32 (2H, m), 8,58 (1H, brs).

Пример 243. 5-{[1-(2,2-Дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 198,4-198,5°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,93 (4H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,13-3,19 (2H, m), 3,34-3,37 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,63 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц), 6,75 (1H, d, J=2,5 Гц), 6,91-6,95 (2H, m), 7,54 (1H, brs).

Пример 244. 5-{[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-8-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Суспензию 5-(бензилокси)-7-фтор-8-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (290 мг), карбоната калия (300 мг) и 20%-го гидроксида палладия на углероде (300 мг) в 2-пропаноле (9 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере водорода. После того как нерастворимые материалы отфильтровывали, растворитель отгоняли. К остатку добавляли 6-(4-хлор-2-фторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан (377 мг), гидроксид натрия (156 мг) и N,N-диметилформамид/2-пропанол (1:1) (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 7 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (основный силикагель; гексан/этилацетат → этилацетат) с получением 5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-8-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (110 мг). Полученный продукт растворяли в трифторуксусной кислоте (1 мл), раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 мин и реакционный раствор концентрировали. К остатку добавляли воду, осадок собирали на фильтре и промывали этанолом с получением указанного в заголовке соединения (80 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,62-1,7568 (2H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 2,41 (2H, m), 2,82 (2H, m), 2,97-3,16 (4H, m), 3,71 (2H, s), 6,53 (1H, d, J=12,0 Гц), 7,05-7,18 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J=12,0 Гц, 2,4 Гц), 9,11 (2H, s).

Пример 245. 8-Фтор-5-{[4-гидрокси-1-(1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор 8-фтор-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,25 г), 2-хлор-1-метил-1H-бензимидазола (0,156 г) и триэтиламина (0,355 мл) в N-метил-2-пирролидоне (NMP) (0,3 мл) перемешивали при 95°C в течение 48 ч. К реакционному раствору добавляли воду и этилацетат и нерастворимый осадок собирали на фильтре. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (основный силикагель; дихлорметан/метанол) и перекристаллизовывали из этанола/воды. Осадок собирали на фильтре и высушивали воздухом (60°C) с получением указанного в заголовке соединения (0,14 г).

(Этанол/вода) т.пл. 229-230°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,65-1,72 (2H, m), 1,89-2,00 (2H, m), 2,44 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,91 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,24-3,36 (2H, m), 3,37-3,45 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,80 (2H, s), 4,80 (1H, s), 6,60 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,05-7,11 (2H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,37-7,42 (1H, m), 10,02 (1H, s).

Пример 246. 5-{[1-(1,3-Бензоксазол-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор 8-фтор-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,25 г), 2-хлорбензоксазола (0,107 мл) и карбоната калия (0,141 г) в N,N-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. К раствору добавляли воду и этилацетат и нерастворимый осадок собирали на фильтре. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол) и перекристаллизовывали из этанола/воды.

Осадок собирали на фильтре и высушивали при пониженном давлении (100°C) с получением указанного в заголовке соединения (0,22 г).

(Этанол/вода) т.пл. 207-208°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,66-1,73 (2H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 2,40 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,86 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,41-3,50 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,97-4,04 (2H, m), 4,93 (1H, s), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,97-7,04 (2H, m), 7,14 (1H, dt, J=1,1 Гц, 7,7 Гц), 7,27 (1H, d, J=7,1 Гц), 7,39 (1H, d, J=7,8 Гц), 10,01 (1H, s).

Пример 247. 5-{[1-(6-Хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 246.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 249-250°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,65-1,74 (2H, m), 1,74-1,83 (2H, m), 2,41 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,87 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,41-3,51 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,95-4,04 (2H, m), 4,94 (1H, s), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,19 (1H, dd, J=8,3 Гц, 2,0 Гц), 7,26 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,56 (1H, d, J=2,0 Гц), 10, 01 (1H, s).

Пример 248. 5-{[1-(2-Бром-4-хлор-6-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,63 (2H, d, J=12,4 Гц), 1,82-1,88 (2H, m), 2,46 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,88-2,95 (4H, m), 3,38 (2H, t, J=11,7 Гц), 3,77 (2H, s), 4,71 (1H, s), 6,59 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,0 Гц), 7,01 (1H, t, J=11,1 Гц), 7,48 (1H, dd, J=11,9 Гц, 2,4 Гц), 7,61 (1H, m), 10,02 (1H, s).

Пример 249. 5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

(2-Пропанол) т.пл. 202,6-204,8°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,67-1,75 (1H, m), 1,88-1,99 (1H, m), 2,44 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,77-2,90 (2H, m), 2,93-3,05 (1H, m), 3,07-3,16 (1H, m), 3,53-3,64 (2H, m), 3,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,76-3,84 (1H, m), 4,01 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,55 (1H, brs), 4,92 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,57 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,4 Гц), 8,02 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,26 (1H, d, J=2,4 Гц), 10,00 (1H, brs).

Пример 250. 5-{[(3S*,4S*)-1-(2,4-Дихлорфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К смеси 5-{[(3S*,4S*)-1-(2,4-дихлорфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (40 мг) и анизола (0,05 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл), реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч и реакционный раствор концентрировали. Остаток растворяли в метаноле, нейтрализовали водным раствором гидроксида натрия, метанол отгоняли и нерастворимый осадок собирали на фильтре. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат → дихлорметан/метанол) и полученный продукт промывали дихлорметаном/гексаном с получением указанного в заголовке соединения (14 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,71-1,79 (1H, m), 1,90-2,01 (1H, m), 2,47 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,78-2,85 (1H, m), 2,86-2,95 (2H, m), 2,95-3,04 (2H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 3,71 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,77-3,85 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,52 (1H, brs), 4,91 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,6 Гц), 7,18 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,35 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц), 7,54 (1H, d, J=2,4 Гц), 10,01 (1H, brs).

Пример 251. 5-{[(3R,4R)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,70-1,73 (1H, m), 1,90-1,97 (1H, m), 2,44 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,80-2,87 (2H, m), 2,97 (1H, t, J=11,3 Гц), 3,11 (1H, dt, J=2,3 Гц, 12,6 Гц), 3,55-3,62 (2H, m), 3,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,78-3,82 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,57 (1H, s), 4,94 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 8,02 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,26 (1H, d, J=2,3 Гц), 10,02 (1H, s).

Пример 252. 5-{[(3S,4S)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,70-1,73 (1H, m), 1,90-1,97 (1H, m), 2,44 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,80-2,87 (2H, m), 2,97 (1H, t, J=11,3 Гц), 3,11 (1H, dt, J=2,3 Гц, 12,6 Гц), 3,55-3,62 (2H, m), 3,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,78-3,82 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,57 (1H, s), 4,94 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 8,02 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,26 (1H, d, J=2,3 Гц), 10,02 (1H, s).

Пример 253. 5-{[(3S*,4S*)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 250.

(2-Пропанол) т.пл. 191,9-193,5°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69-1,78 (1H, m), 1,88-2,00 (1H, m), 2,46 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,80-2,92 (3H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,05-3,21 (2H, m), 3,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,74-3,84 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,55 (1H, brs), 4, 90-4, 95 (1H, m), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,08 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,17 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,0 Гц), 7,32 (1H, d, J=12,5 Гц, 2,4 Гц), 10,01 (1H, brs).

Пример 254. 2-[(3R,4R)-4-{[(8-Фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил]-5-иодпиридин-3-карбонитрил.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-2,01 (2H, m), 2,63 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,74 (1H, s), 2,79 (1H, d, J=7,8 Гц), 2,91-3,00 (2H, m), 3,30 (1H, dd, J=12,9 Гц, 10,2 Гц), 3,43-3,49 (1H, m), 3,96-4,02 (3H, m), 4,17-4,30 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,56 (1H, brs), 7,98 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,47 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 255. 2-[(3S,4S)-4-{[(8-Фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил]-5-иодпиридин-3-карбонитрил.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-2,01 (2H, m), 2,63 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,74 (1H, s), 2,79 (1H, d, J=7,8 Гц), 2,91-3,00 (2H, m), 3,30 (1H, dd, J=12,9 Гц, 10,2 Гц), 3,43-3,49 (1H,m), 3,96-4,02 (3H, m), 4,17-4,30 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,56 (1H, brs), 7,98 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,47 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 256. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 5-{[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (285 мг) в ацетоне-воде (3: 1) (3 мл) добавляли 4%-й водный раствор тетраоксида осмия (428 мг) и 4,8M водный раствор N-метилморфолин-N-оксида (NMO) (0,28 мл) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. К реакционному

раствору добавляли тетрагидрофуран (THF) (2 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. К смеси добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и осадок собирали на фильтре. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат) и перекристаллизовывали из этилацетата. Осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (157 мг).

(Этилацетат) т.пл. 199-201°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69 (1H, d, J=13,0 Гц), 1,91 (1H, dt, J=4,3 Гц, 13,0 Гц), 2,45-2,50 (2H, m), 2,84-2,98 (4H, m), 3,21 (1H, t, J=10,8 Гц), 3,30-3,35 (1H, m), 3,68 (1H, d, 8,8 Гц), 3,71-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,55 (1H, s), 4,88 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,25-7,30 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Пример 257. 8-Хлор-5-{[(3S*,4S*)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 8-хлор-5-{[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (415 мг) в тетрагидрофуране (8 мл)/воде (2 мл) добавляли оксид осмия, Immobilized Catalyst I (содержание: 7%) (172 мг) и 4,8M водный раствор N-метилморфолин-N-оксида (NMO) (0,394 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем при 50°C в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия, раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и осадок собирали на фильтре. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат) и перекристаллизовывали из этилацетата. Осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (145 мг). т.пл. 195-198°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,70 (1H, d, J=13,0 Гц), 1,90 (1H, dt, J=4,5 Гц, 13,0 Гц), 2,47-2,51 (2H, m), 2,87-2,98 (4H, m), 3,21 (1H, t, J=10,8 Гц), 3,29-3,35 (1H, m), 3,70-3,75 (2H, m), 4,05 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,57 (1H, s), 4,89 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,68 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,25 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,27-7,30 (2H, m), 9,38 (1H, s).

Пример 258. 5-{[(3S*,4S*)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 257.

(Этилацетат) т.пл. 215-217°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69 (1H, d, J=12,9 Гц), 1,87 (1H, dt, J=4,7 Гц, 12,9 Гц), 2,45-2,50 (2H, m), 2,80-2,90 (3H, m), 2,96 (1H, dd, J=10,8 Гц, 4,7 Гц), 3,20 (1H, t, J=10,8 Гц), 3,30-3,34 (1H, m), 3,68-3,73 (2H, m), 4,02 (1H, d, J=9,5 Гц), 4,56 (1H, s), 4,89 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,74 (1H, dd, J=12,7 Гц, 6,2 Гц), 7,25-7,31 (2H, m), 10,31 (1H, s).

Пример 259. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор 5-{[(3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (1,0 г), анизола (0,1 мл) в трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 4 ч, к нему добавляли метанол (10 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан → дихлорметан/этилацетат) и перекристаллизовывали из этанола.

Осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (417 мг, > 99% э.и.).

(Этанол) т.пл. 184-185°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69-1,78 (1H, m), 1,88-2,00 (1H, m), 2,46 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,80-2,92 (3H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,05-3,21 (2H, m), 3,69 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,75-3,84 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,56 (1H, brs), 4,90-4,96 (1H, m), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,08 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,17 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,0 Гц), 7,32 (1H, d, J=12,8 Гц, 2,4 Гц), 10,01 (1H, brs).

Пример 260. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор бис(дигидрохинидинил)фталазина ($(DHQD)_2PHAL$) (44,2 мг) и дигидрата осмата (VI) калия (5,23 мг) в ацетоне-воде (2:1) (24 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, при ледяном охлаждении добавляли к нему 4,8M водный раствор N-метилморфолин-N-оксида (0,296 мл) и 5-{[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (400 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Экстракт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат) и остаток перекристаллизовывали из уксусной кислоты/воды. Осадок собирали на фильтре и высушивали при пониженном давлении (60°C) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, > 99% э.и.), т.пл. 193-195°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69 (1H, d, J=13,1 Гц), 1,91 (1H, dt, J=4,7 Гц, 13,1 Гц), 2,45-2,51 (2H, m), 2,86-2,91 (3H, m), 2,96 (1H, dd, J=10,7 Гц, 5,9 Гц), 3,21 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,30-3,34 (1H, m), 3,67 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,70-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,54 (1H, s), 4,88 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,57 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,2 Гц), 7,25-7,30 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Пример 261. 5-{[(3S,4S)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Указанное в заголовке соединение получали с помощью процедур, аналогичных указанным в примере 260, с использованием $(DHQ)_2PHAL$ вместо $(DHQD)_2PHAL$.

(Уксусная кислота) т.пл. 190-193°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J=13,1 Гц), 1,90 (1H, dt, J=4,8 Гц, 13,1 Гц), 2,45-2,50 (2H, m), 2,84-2,91 (3H, m), 2,96 (1H, dd, J=10,9 Гц, 5,8 Гц), 3,21 (1H, t, J=10,9 Гц), 3,30-3,34 (1H, m), 3,67 (1H, d, 8,8 Гц), 3,72-3,74 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,55 (1H, s), 4,88 (1H, d, J=5,6 Гц), 6,57 (1H, dd, J=9,4 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,25-7,31 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Пример 262. 5-{[(3R*,4R*)-3,4-Дигидрокси-1-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

(Этанол) т.пл. 197,4-197,5°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,96-2,04 (2H, m), 2,53 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,65 (1H, brs), 2,91 (1H, t, J=10,0 Гц), 2,99-3,10 (4H, m), 3,26-3,30 (1H, m), 3,99 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,03-4,07 (1H, m), 4,04 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,52 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,82 (1H, d, J=7,0 Гц), 6,87 (1H, d, J=10,0 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,56 (1H, brs).

Пример 263.

8-Хлор-5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 260.

(Уксусная кислота) т.пл. 197-199°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,70 (1H, d, J=13,0 Гц), 1,90 (1H, dt, J=4,8 Гц, 13,0 Гц), 2,47-2,52 (2H, m), 2,88-2,98 (4H, m), 3,21 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,31-3,35 (1H, m), 3,70-3,76 (2H, m), 4,05 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,58 (1H, s), 4,90 (1H, d, J=6,0 Гц), 6,68 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,24-7,29 (3H, m), 9,38 (1H, s).

Пример 264. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 260.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 199-201°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69 (1H, d, J=12,8 Гц), 1,87 (1H, dt, J=4,8 Гц, 12,8 Гц), 2,46-2,51 (2H, m), 2,82-2,90 (3H, m), 2,96 (1H, dd, J=10,6 Гц, 5,0 Гц), 3,20 (1H, t, J=10,6 Гц), 3,29-3,34 (1H, m), 3,68-3,73 (2H, m), 4,01 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,57 (1H, s), 4,89 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,73 (1H, dd, J=12,6 Гц, 6,1 Гц), 7,25-7,30 (2H, m), 10,31 (1H, s).

Пример 265. 5-{[(3S,4S)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69-1,77 (1H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 2,46 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,80-2,92 (3H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,05-3,21 (2H, m), 3,69 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,75-3,84 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,54 (1H, brs), 4,88-4,95 (1H, m), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,08 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,17 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,0 Гц), 7,32 (1H, d, J=12,8 Гц, 2,4 Гц), 10,00 (1H, brs).

Пример 266. 5-{[(3S*,4S*)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 257.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,73 (1H, d, J=13,1 Гц), 1,95 (1H, dt, J=5,2 Гц, 13,1 Гц), 2,46 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,81-2,92 (3H, m), 2,97 (1H, t, J=11,0 Гц), 3,09-3,19 (2H, m), 3,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,79 (1H, brs), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,57 (1H, brs), 4,94 (1H, brs), 6,57 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,00-7,05 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J=8,7 Гц, 1,6 Гц), 7,42 (1H, dd, J=12,3 Гц, 2,3 Гц), 10,03 (1H, s).

Пример 267. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор бис(дигидрохинидинил)фталазина ($(DHQD)_2PHAL$) (30,3 мг), дигидрата осмата(VI) калия (5,74 мг) и метансульфонамида (111 мг) в ацетоне-воде (1:1) (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, добавляли к нему при ледяном охлаждении 4,8М водный раствор N-метилморфолин-N-оксида (43,4 мг) и 5-{[1-(4-бром-2-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (350 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 дней. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Полученный экстракт фильтровали с

помощью силикагеля и фильтрат концентрировали. К остатку добавляли уксусную кислоту и воду, осадок отфильтровывали, добавляли к фильтрату воду и осадок собирали на фильтре. Получаемый в результате осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 97% э.и.).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,73 (1H, d, J=13,1 Гц), 1,95 (1H, dt, J=4,4 Гц, 13,1 Гц), 2,46 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,81-3,00 (4H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,17 (1H, dd, J=10,8 Гц, 4,5 Гц), 3,68 (1H, d, J=8,7 Гц), 3,77-3,82 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,7 Гц), 4,57 (1H, s), 4,94 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,57 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,7 Гц), 7,00-7,05 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J=8,3 Гц, 1,9 Гц), 7,42 (1H, dd, J=12,3 Гц, 2,3 Гц), 10,03 (1H, s).

Пример 268. 5-{[(3R,4R)-3,4-Дигидрокси-1-(2,2,6-трифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,98-2,01 (2H, m), 2,53-2,54 (1H, m), 2,63-2,66 (3H,m), 2,89-3,29 (5H, m), 3,26-3,29 (1H, m), 3,99 (1H, d, J=9,1 Гц), 4,03-4,08 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J=3,9 Гц, 9,1 Гц), 6,82 (1H, t, J=7,0 Гц), 6,87 (1H, d, J=10,3 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,55 (1H, brs).

Пример 269. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 257.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 190-192°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,74 (1H, d, J=13,1 Гц), 1,94 (1H, dt, J=4,9 Гц, 13,1 Гц), 2,45-2,50 (2H, m), 2,81-3,00 (4H, m), 3,10 (1H, d, J=9,6 Гц), 3,17 (1H, dd, J=10,7 Гц, 4,9 Гц), 3,73 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,78-3,80 (1H, m), 4,05 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,60 (1H, s), 4,96 (1H, brs), 6,68 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,25 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,29 (1H, dd, J=8,6 Гц, 1,6 Гц), 7,42 (1H, dd, J=12,2 Гц, 2,3 Гц), 9,37 (1H, s).

Пример 270. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 257.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 214-216°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,73 (1H, d, J=12,9 Гц), 1,91 (1H, dt, J=4,4 Гц, 12,9 Гц), 2,46 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,81-3,00 (4H, m), 3,10 (1H, d, J=11,6 Гц), 3,17 (1H, dd, J=10, 6 Гц, 4,5 Гц), 3,73 (1H, d, J=9,0 Гц), 3,74-3,79 (1H, m), 4,01 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,59 (1H, s), 4,96 (1H, d, J=6, 1 Гц), 6,73 (1H, dd, J=12,7 Гц, 6,2 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,29 (1H, dd, J=8,6 Гц, 1,6 Гц), 7,42 (1H, dd, J=12,3 Гц, 2,3 Гц), 10,31 (1H, s).

Пример 271. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 260.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 183-184°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,74 (1H, d, J=13,2 Гц), 1,94 (1H, dt, J=4,6 Гц, 13,2 Гц), 2,45-2,49 (2H, m), 2,82-3,00 (4H, m), 3,10 (1H, d, J=10,1 Гц), 3,17 (1H, dd, J=11,0 Гц, 4,4 Гц), 3,73 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,78 (1H, brs), 4,05 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,60 (1H, brs), 4,96 (1H, brs), 6,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,25 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,29 (1H, dd, J=8,6 Гц, 1,5 Гц), 7,42 (1H, dd, J=12,2 Гц, 2,3 Гц), 9,37 (1H, s).

Пример 272. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,46 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,78-2,89 (3H, m), 2,94-3,00 (1H, m), 3,09-3,11 (1H, m), 3,16-3,19 (1H, m), 3,72 (1H, d, J=9,0 Гц), 3,75-3,79 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,59 (1H, brs), 4,95 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,73 (1H, dd, J=12,5 Гц, 5,5 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,28-7,30 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J=12,0 Гц, 2,5 Гц), 10,31 (1H, brs).

Пример 273. 8-Хлор-5-{[(3R,4R)-1-(2-хлор-4-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,91-1,97 (1H, m), 2,47-2,50 (2H,m), 2,81 (1H, t, J=10,5 Гц), 2,85-2,96 (4H, m), 3,04 (1H, dd, J=10,4 Гц, 4,8 Гц), 3,76 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,79-3,83 (1H, m), 4,05 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,54 (1H, s), 4,91 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,69 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,15-7,26 (3H, m), 7,40 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,9 Гц), 9,37 (1H, s).

Пример 274. 8-Хлор-5-{[(3S,4S)-1-(2-хлор-4-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,91-1,97 (1H, m), 2,47-2,50 (2H,m), 2,81 (1H, t, J=10,5 Гц), 2,85-2,96 (4H, m), 3,04 (1H, dd, J=10,4 Гц, 4,8 Гц), 3,76 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,79-3,83 (1H, m), 4,05 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,54 (1H, s), 4,91 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,69 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,15-7,26 (3H, m), 7,40 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,9 Гц,), 9,37 (1H, s).

Пример 275. 8-Хлор-5-{[(3R,4R)-1-(2-хлор-4-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

(Этанол/вода) т.пл. 175,7-177,0°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,96-2,07 (2H, m), 2,61-2,64 (3H, m), 2,70 (1H, s), 2,93-3,07 (5H, m), 3,23-3,26 (1H, m), 4,02 (2H, s), 4,03-4,08 (1H, m), 6,51 (1H, d, J=10,6 Гц), 6,94-6,98 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J=8,9 Гц, 5,4 Гц), 7,15 (1H, dd, J=8,2 Гц, 2,9 Гц), 7,79 (1H, brs).

Пример 276. 8-Хлор-5-{[(3R*,4R*)-1-(2-хлор-4-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,96-2,07 (2H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,61-2,64 (3H,m), 2,93-3,07 (5H, m), 3,23-3,26 (1H, m), 4,02 (2H, s), 4,03-4,08 (1H, m), 6,51 (1H, d, J=10,6 Гц), 6,94-6,98 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J=8,9 Гц, 5,4 Гц), 7,15 (1H, dd, J=8,2 Гц, 2,9 Гц), 7,76 (1H, brs).

Пример 277. 8-Хлор-5-{[(3R*,4R*)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 257.

(Этилацетат) т.пл. 201-204°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,70 (1H, d, J=13,0 Гц), 1,83-1,91 (1H, m), 2,47-2,50 (2H, m), 2,80-2,96 (4H, m), 3,21 (1H, t, J=10,8 Гц), 3,29-3,34 (1H, m), 3,68-3,73 (1H, m), 3,76 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,05 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,59 (1H, s), 4,90 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,81 (1H, d, J=11,5 Гц), 7,24-7,31 (2H, m), 9,70 (1H, s).

Пример 278. 8-Хлор-5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 260.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 192-194°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,70 (1H, d, J=13,5 Гц), 1,83-1,91 (1H, m), 2,47-2,51 (2H, m), 2,81-2,98 (4H, m), 3,21 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,30-3,36 (1H, m), 3,68-3,73 (1H, m), 3,76 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,05 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,60 (1H, s), 4,91 (1H, d, J=6,2 Гц), 6,81 (1H, d, J=11,4 Гц), 7,24-7,31 (2H, m), 9,69 (1H, s).

Пример 279. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

(Этанол) т.пл. 199,0-199,7°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,71-1,74 (1H, m), 1,91-1,99 (1H, m), 2,45 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,81-2,92 (3H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 3,13-3,16 (1H, m), 3,22-3,25 (1H, m), 3,69 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,76-3,81 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,59 (1H, s), 4,96 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,11 (1H, dd, J=11,3 Гц, 7,9 Гц), 7,50 (1H, dd, J=12,2 Гц, 7,1 Гц), 10,02 (1H, s).

Пример 280. 5-{[(3R,4R)-1-(2,4-Дихлорфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,47 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,79-3,11 (6H, m), 3,71 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,79-3,83 (1H, m), 4,03 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,53 (1H, s), 4,92 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,19 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,36 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,5 Гц), 7,54 (1H, d, J=2,5 Гц), 10,03 (1H, s).

Пример 281. 5-{[(3R,4R)-1-(2,4-Дихлор-5-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,47 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,80-3,05 (5H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,71 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,79-3,83 (1H, m), 4,03 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,56 (1H, s), 4,96 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,24 (1H, d, J=11,2 Гц), 7,71 (1H, d, J=7,8 Гц), 10,03 (1H, s).

Пример 282. 5-{[(3R,4R)-1-(2,5-Дихлор-4-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

(Этанол/вода) т.пл. 216,0-216,3°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,73-1,75 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,47 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,80-3,09 (6H, m), 3,71 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,79-3,83 (1H, m), 4,03 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,54 (1H, s), 4,93 (1H, d, J=6,3 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,03 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,34 (1H, d, J=7,3 Гц), 7,66 (1H, d, J=9,1 Гц), 10,03 (1H, s).

Пример 283. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Этокси-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,30 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,70-1,72 (1H, m), 1,91-1,97 (1H, m), 2,47 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,77-3,05 (6H, m), 3,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,77-3,81 (1H, m), 3,97 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,47 (1H, s), 4,86 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 6,68 (1H, dd, J=8,7

Гц, 2,4 Гц), 6,77 (1H, dd, J=14,1 Гц, 2,8 Гц), 6,98-7,04 (2H, m), 10,02 (1H, s).

Пример 284. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 260.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,74 (1H, d, J=13,6 Гц), 1,87-1,95 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,82-3,00 (4H, m), 3,10 (1H, d,J=11,1 Гц), 3,17 (1H, dd,J=11,1 Гц, 3,9 Гц), 3,75-3,78 (2H, m), 4,07 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,60 (1H, brs), 4,95 (1H, brs), 6,80 (1H, d, J=11,4 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,29 (1H, dd, J=7,4 Гц, 1,2 Гц), 7,42 (1H, dd, J=12,2 Гц, 2,3 Гц), 9,66 (1H, s).

Пример 285. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 257.

(Этилацетат) т.пл. 194°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,74 (1H, d, J=13,6 Гц), 1,87-1,95 (1H, m), 2,46-2,49 (2H, m), 2,82-3,00 (4H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,17 (1H, dd, J=11,1 Гц, 4,5 Гц), 3,74-3,78 (2H, m), 4,06 (1H, d, J=9,1 Гц), 4,60 (1H, s), 4,95 (1H, d, J=6,2 Гц), 6,80 (1H, d, J=11,4 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,29 (1H, dd, J=8,6 Гц, 1,6 Гц), 7,42 (1H, dd, J=12,3 Гц, 2,3 Гц), 9,66 (1H, s).

Пример 286. 5-{[(3R,4R)-1-(2-Хлор-4-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 192,2-193,2°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 2,46-2,49 (2H, m), 2,78-3,05 (6H, m), 3,74-3,81 (2H, m), 4,02 (1H, d, J=9,1 Гц), 4,53 (1H, s), 4,91 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,76 (1H, dd, J=12,6 Гц, 6,2 Гц), 7,15-7,23 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,9 Гц), 10,03 (1H, s).

Пример 287. 5-{[(3R*,4R*)-1-(2-Хлор-4-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 2,46-2,49 (2H, m), 2,78-3,05 (6H, m), 3,74-3,81 (2H, m), 4,02 (1H, d, J=9,1 Гц), 4,53 (1H, s), 4,91 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,76 (1H, dd, J=12,6 Гц, 6,2 Гц), 7,15-7,23 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,9 Гц), 10,03 (1H, s).

Пример 288. 5-{[(3R,4R)-1-(3-Бром-6-хлорхинолин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89-1,96 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,63 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,93 (1H, brs), 2,94-3,06 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,68-3,75 (1H, m), 3,78-4,00 (2H, m), 4,04-4,10 (2H, m), 4,11-4,16 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,8 Гц), 7,55 (1H, brs), 7,57 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,4 Гц), 7,62 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,75 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,21 (1H, s).

Пример 289. 5-{[(3R,4R)-1-(6-Хлорхинолин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83-1,91 (1H, m), 1,94-2,00 (1H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,81 (1H, brs), 2,85-2,91 (2H, m), 3,07 (1H, brs), 3,34 (1H, dd, J=13,0 Гц, 10,0 Гц), 3,39-3,47 (1H, m), 3,93-4,00 (3H, m), 4,21-4,28 (1H, m), 4,44-4,51 (1H, m), 6,46 (1H, dd, J=9,2 Гц, 4,0 Гц), 6,90 (1H, t, J=9,3 Гц), 7,05 (1H, d, J=9,2 Гц), 7,47 (1H, dd, J=8,9 Гц, 2,6 Гц), 7,58 (1H, d, J=2,4 Гц), 7,59-7,64 (2H, m), 7,82 (1H, d, J=9,2 Гц).

Пример 290. 8-Хлор-5-{[(3R,4R)-1-(2,4-дихлорфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

(Этанол/вода) т.пл. 184,1-185,1°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,75-1,77 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,47-2,49 (2H, m), 2,80-3,12 (6H, m), 3,76 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,79-3,83 (1H, m), 4,06 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,55 (1H, s), 4,93 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,69 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,19 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,25 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,36 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,5 Гц), 7,53 (1H, d, J=2,5 Гц), 9,35 (1H, s).

Пример 291. 8-Хлор-5-{[(3R,4R)-1-(2,5-дихлор-4-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 237,7-238,6°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,91-1,97 (1H, m), 2,47-2,49 (2H, m), 2,80-3,09 (6H, m), 3,75 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,79-3,83 (1H, m), 4,06 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,55 (1H, s), 4,93 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,69 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,25 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,34 (1H, d, J=7,4 Гц,), 7,66 (1H, d, J=9,1 Гц), 9,36 (1H, s).

Пример 292. 8-Хлор-5-{[(3R,4R)-1-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

(Этанол/вода) т.пл. 180,2-180,6°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,91-1,97 (1H, m), 2,47-2,49 (2H, m), 2,80-3,18 (6H, m), 3,76 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,79-3,83 (1H, m), 4,06 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,57 (1H, s), 4,95 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,69 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,22-7,26 (2H, m), 7,71 (1H, d, J=7,8 Гц), 9,35 (1H, s).

Пример 293. 5-{[(3R,4R)-1-(2-Хлор-4-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,46-2,49 (2H, m), 2,79-3,06 (6H, m), 3,72 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,79-3,84 (1H, m), 4,03 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,49 (1H, s), 4,88 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,59 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,15-7,19 (1H, m), 7,22 (1H, dd, J=9,0 Гц, 5,7 Гц), 7,39 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,9 Гц), 10,01 (1H, s).

Пример 294. 8-Хлор-5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 1,90-1,96 (1H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 2,82-3,25 (6H, m), 3,73 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,76-3,80 (1H, m), 4,05 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,62 (1H, s), 4,98 (1H, d, J=6,3 Гц), 6,67 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,12 (1H, dd, J=11,3 Гц, 7,9 Гц), 7,25 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,50 (1H, dd, J=12,2 Гц, 7,1 Гц), 9,37 (1H, s).

Пример 295. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 1,87-1,93 (1H, m), 2,47 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,77-3,25 (6H, m), 3,71-3,78 (2H, m), 4,02 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,62 (1H, s), 4,98 (1H, d, J=6,3 Гц), 6,73 (1H, dd, J=12,6 Гц, 6,1 Гц), 7,11 (1H, dd, J=11,3 Гц, 7,9 Гц), 7,50 (1H, dd, J=12,2 Гц, 7,1 Гц), 10,31 (1H, s).

Пример 296. 5-Хлор-2-[(3R,4R)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил]бензонитрил.

Синтезировали аналогично примеру 33.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,98-2,03 (1H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,73 (1H, brs), 2,79-2,83 (1H, m), 2,96-3,07 (3H, m), 3,15-3,23 (1H, m), 3,31-3,37 (1H, m), 3,46-3,52 (1H, m), 3,98-4,04 (2H, m), 4,09-4,15 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,01 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,46 (1H, dd, J=8,9 Гц, 2,6 Гц), 7,53 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,58 (1H, brs).

Пример 297. 5-{[(3R,4R)-1-(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,94 (2H, m), 2,60-2,67 (2H, m), 2,73 (1H, brs), 2,77-2,80 (1H, m), 2,89-3,00 (2H, m), 3,19-3,27 (1H, m), 3,30-3,37 (1H, m), 3,79-3,85 (1H, m), 3,95-4,03 (4H, m), 6,50 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,29 (1H, dd, J=12,0 Гц, 2,2 Гц), 7,57 (1H, brs), 7,97 (1H, dd, J=2,2 Гц, 0,5 Гц).

Пример 298. 3,5-Дифтор-2-[(3R,4R)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил]бензонитрил.

Синтезировали аналогично примеру 33.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,97-2,03 (2H, m), 2,51-2,55 (1H, m), 2,61-2,68 (3H, m), 2,95-3,04 (3H, m), 3,11-3,18 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,97-4,08 (3H, m), 6,52 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,9 Гц), 6,84-6,88 (1H, m), 6,89-6,97 (2H, m), 7,53 (1H, brs).

Пример 299. 4-Хлор-5-фтор-2-[(3R,4R)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил]бензонитрил.

Синтезировали аналогично примеру 33.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,98-2,12 (2H, m), 2,62-2,67 (2H, m), 2,69-2,73 (2H, m), 2,94-3,06 (3H, m), 3,18 (1H, dt, J=11,6 Гц, 3,1 Гц), 3,26-3,32 (1H, m), 3,41-3,47 (1H, m), 4,09-4,15 (3H, m), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,12 (1H, d, J=6,3 Гц), 7,36 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,55 (1H, brs).

Пример 300. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Хлорфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,67-1,70 (1H, m), 1,87-1,93 (1H, m), 2,39-2,42 (2H, m), 2,70-2,99 (4H, m), 3,47-3,50 (2H, m), 3,66 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,70-3,75 (1H, m), 4,01 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,57 (1H, s), 4,89 (1H, d, J=6,6 Гц), 6,55 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,93-6,97 (2H, m), 6,98-7,03 (1H, m), 7,20-7,23 (2H, m), 10,01 (1H, s).

Пример 301. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 257.

(Этилацетат) т.пл. 191-193°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69 (1H, d, J=13,4 Гц), 1,87-1,94 (1H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,84-2,99 (4H, m), 3,20 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,30-3,35 (1H, m), 3,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,71-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8

Гц), 4,53 (1H, s), 4,87 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,57 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,35-7,40 (2H, m), 10,02 (1H, s).

Пример 302. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 260.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 197-198°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69 (1H, d, J=13,4 Гц), 1,87-1,94 (1H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,82-2,99 (4H, m), 3,20 (1H, t, J=10,9 Гц), 3,28-3,33 (1H, m), 3,68 (1H, d, J=8,7 Гц), 3,70-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,7 Гц), 4,53 (1H, s), 4,87 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,57 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,35-7,40 (2H, m), 10,01 (1H, s).

Пример 303. 5-{[(3R*,4R*)-1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 257.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 215-218°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J=13,3 Гц), 1,91-1,99 (1H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,75-2,95 (4H, m), 3,20-3,37 (2H, m), 3,69 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,74-3,79 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,49 (1H, s), 4,82 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,26-7,36 (2H, m), 10, 02 (1H, s).

Пример 304. 5-{[(3R,4R)-1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 260.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 188-189°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J=13,3 Гц), 1,90-1,99 (1H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,75-2,95 (4H, m), 3,21-3,37 (2H, m), 3,69 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,74-3,80 (1H, m), 4,03 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,49 (1H, s), 4,82 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,59 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,26-7,35 (2H, m), 10,01 (1H, s).

Пример 305. 5-{[(3R*,4R*)-3,4-Дигидрокси-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 257.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 198-199°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,65-1,72 (1H, m), 1,86-1,96 (1H, m), 2,48 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,77-2,97 (4H, m), 3,21 (1H, t, J=10,6 Гц), 3,28-3,38 (1H, m), 3,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,70-3,78 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,51 (1H, s), 4,84 (1H, d, J=6,6 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,08-7,18 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Пример 306. 5-{[(3R,4R)-3,4-Дигидрокси-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 260.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 191-192°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,65-1,72 (1H, m), 1,86-1,96 (1H, m), 2,48 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,77-2,97 (4H, m), 3,21 (1H, t, J=10,6 Гц), 3,28-3,38 (1H, m), 3,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,70-3,78 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,51 (1H, s), 4,84 (1H, d, J=6,6 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,08-7,18 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Пример 307. 3,5-Дихлор-2-[(3R,4R)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил]бензонитрил.

Синтезировали аналогично примеру 33.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,94-2,01 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,56-2,60 (1H, m), 2,61-2,69 (3H, m), 2,95-3,13 (3H, m), 3,28-3,34 (1H, m), 3,47-3,54 (1H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 3,99-4,05 (2H, m), 4,07-4,14 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,3 Гц), 7,47 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,52 (1H, brs), 7, 56 (1H, d, J=2,5 Гц).

Пример 308. 8-Фтор-5-({(3R,4R)-1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

(Этанол/вода) т.пл. 161,6-161,9°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,46 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,82-3,21 (6H, m), 3,69 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,78-3,81 (1H, m), 4,03 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,57 (1H, s), 4,95 (1H, d, J=5,9 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,7 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,15-7,18 (2H, m), 7,31-7,33 (1H, m), 10,03 (1H, s).

Пример 309. 8-Фтор-5-{[(3R,4R)-1-(2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

(Этанол) т.пл. 177,7-178,0°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,46 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,82-3,20 (6H, m), 3,69 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,79-3,83 (1H, m), 4,03 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,52 (1H, s), 4,91 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,93-7, 14 (5H, m), 10, 03 (1H, s).

Пример 310. 5-({(3R*,4R*)-1-[2,6-Дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 257.

(Этилацетат-диизопропиловый эфир) т.пл. 201-202°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J=13,6 Гц), 1,86-1,94 (1H, m), 2,46-2,51 (2H, m), 2,76-2,95 (4H, m), 3,18-3,34 (2H, m), 3,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,70-3,75 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,47 (1H, s), 4,73-4,81 (3H, m), 6,58 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 6,84-6,91 (2H, m), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 10,01 (1H, s).

Пример 311. 5-({(3R,4R)-1-[2,6-Дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 260.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 187°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J=13,6 Гц), 1,86-1,94 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,76-2,93 (4H, m), 3,18-3,32 (2H, m), 3,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,70-3,75 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,47 (1H, s), 4,73-4,81 (3H, m), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,85-6,91 (2H, m), 7,02 (1H, t, J=9,8 Гц), 10,01 (1H, s).

Пример 312. 5-{[(3R*,4R*)-1-(2,4-Дихлор-6-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 257.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J=13,5 Гц), 1,91-1,98 (1H, m), 2,44-2,50 (2H, m), 2,86-2,95 (4H, m), 3,23-3,36 (2H, m), 3,69 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,75-3,80 (1H, m), 4,03 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,53 (1H, s), 4,86 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,59 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,03 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,43-7,47 (2H, m), 10, 03 (1H, s).

Пример 313. 5-{[(3R,4R)-1-(2,4-Дихлор-6-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 260.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J=13,3 Гц), 1,91-1,99 (1H, m), 2,47 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,82-2,95 (4H, m), 3,20-3,36 (2H, m), 3,69 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,75-3,80 (1H, m), 4,03 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,53 (1H, s), 4,87 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,59 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,03 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,43-7,47 (2H, m), 10, 03 (1H, s).

Пример 314. 5-({(3R*,4R*)-1-[4-(Дифторметокси)-2,6-дифторфенил]-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 257.

(Этилацетат-диизопропиловый эфир) т.пл. 167-169°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J=13,3 Гц), 1,87-1,95 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,83-2,93 (4H, m), 3,18-3,35 (2H, m), 3,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,71-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,51 (1H, s), 4,84 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,57 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,00-7,06 (3H, m), 7,24 (1H, t, J=73,5 Гц), 10, 02 (1H, s).

Пример 315. 5-({(3R,4R)-1-[4-(Дифторметокси)-2,6-дифторфенил]-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 260.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 166°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69 (1H, d, J=13,5 Гц), 1,87-1,95 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,83-2,93 (4H, m), 3,19-3,35 (2H, m), 3,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,71-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,51 (1H, s), 4,85 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,57 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,00-7,06 (3H, m), 7,24 (1H, t, J=73,5 Гц), 10, 02 (1H, s).

Пример 316. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Этокси-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 257.

(Этилацетат-диизопропиловый эфир) т.пл. 199-202°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,29 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,67 (1H, d, J=13,5 Гц), 1,86-1,93 (1H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,72-2,93 (4H, m), 3,17-3,32 (2H, m), 3,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,69-3,75 (1H, m), 3,97-4,04 (3H, m), 4,45 (1H, s), 4,78 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,64-6,68 (2H, m), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 10, 01 (1H, s).

Пример 317. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Этокси-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 260.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 176-178°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,29 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,67 (1H, d, J=13,4 Гц), 1,86-1,93 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,72-2,93 (4H, m), 3,17-3,32 (2H, m), 3,67 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,69-3,75 (1H, m), 3,97-4,02 (3H, m), 4,45 (1H, s), 4,78 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,64-6,68 (2H, m), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 10, 01 (1H, s).

Пример 318. 5-{[(3R,4R)-1-(2-Хлорфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

(Этанол/вода) т.пл. 161,3-161,4°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,74-1,76 (1H, m), 1,94-2,00 (1H, m), 2,47 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,80-3,14 (6H,

m), 3,72 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,80-3,85 (1H, m), 4,03 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,50 (1H, s), 4,89 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,59 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 7,01-7,05 (2H, m), 7,18 (1H, d, J=7,3 Гц), 7,28-7,31 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J=7,9 Гц, 0,9 Гц), 10,03 (1H, s).

Пример 319. 5-{[(3R,4R)-1-(2,4-Дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

(Этанол/вода) т.пл. 175,2-176,1°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,72-1,74 (1H, m), 1,92-1,97 (1H, m), 2,47 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,80-3,11 (6H, m), 3,69 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,78-3,82 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,53 (1H, s), 4,91 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,97-7,21 (4H, m), 10,03 (1H, s).

Пример 320. 5-{[(3R,4R)-1-(2,6-Дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68-1,70 (1H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,84-2,99 (4H, m), 3,21-3,25 (1H, m), 3,32-3,38 (1H, m), 3,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,72-3,77 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,51 (1H, s), 4,85 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 6,99-7,08 (4H, m), 10,03 (1H, s).

Пример 321. 5-{[(3R,4R)-3,4-Дигидрокси-1-фенилпиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

(Этанол/вода) т.пл. 202,8-203,5°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,39-2,42 (2H, m), 2,72-2,86 (3H, m), 2,92-2,98 (1H, m), 3,46-3,51 (2H, m), 3,67 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,72-3,77 (1H, m), 4,01 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,53 (1H, s), 4,86 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,74 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,94 (2H, d, J=8,0 Гц), 6,99-7,03 (1H, m), 7,20 (2H, dd, J=7,3 Гц, 8,7 Гц), 10, 01 (1H, s).

Пример 322. 5-({(3R,4R)-3,4-Дигидрокси-1-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

(Этанол/вода) т.пл. 196,0-197,1°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,38-2,41 (2H, m), 2,71-3,02 (4H, m), 3,50-3,53 (2H, m), 3,66 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,71-3,75 (1H, m), 4,01 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,58 (1H, s), 4,91 (1H, d, J=6,6 Гц), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 6,99-7,03 (3H, m), 7,18 (2H, d, J=8,6 Гц), 10,02 (1H, s).

Пример 323. 5-({(3R,4R)-1-[4-(Дифторметокси)фенил]-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

(Этанол/вода) т.пл. 163,1-164,6°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,88-1,95 (1H, m), 2,40-2,43 (2H, m), 2,75-2,86 (3H, m), 2,92-2,97 (1H, m), 3,43-3,51 (2H, m), 3,66 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,72-3,77 (1H, m), 4,01 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,54 (1H, s), 4,87 (1H, d, J=6,6 Гц), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,90-7,22 (6H, m), 10,01 (1H, s).

Пример 324. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

(Этилацетат) т.пл. 192,6-193,4°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,70-1,77 (1H, m), 1,87-1,95 (1H, m), 2,45 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,77-2,90 (3H, m), 2,93-3,01 (1H, m), 3,06-3,13 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,71 (1H, d, J=9,0 Гц)), 3,74-3,80 (1H, m), 4,01 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,59 (1H, s), 4,95 (1H, d, J=6,0 Гц), 6,71 (1H, dd, J=12,5 Гц, 6,0 Гц), 7,06 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,16 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц), 7,31 (1H, dd, J=12,5 Гц, 2,5 Гц), 10,31 (1H, s).

Пример 325. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 204,5-204,6°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,67-1,70 (1H, m), 1,84-1,90 (1H, m), 2,48 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,80-2,91 (3H, m), 2,95-2,98 (1H, m), 3,17-3,22 (1H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 3,68-3,72 (1H, m), 3,71 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,01 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,56 (1H, brs), 4,89 (1H, d, J=5,5 Гц), 6,73 (1H, dd, J=12,5 Гц, 6,0 Гц), 7,35-7,40 (2H, m), 10, 31 (1H, brs).

Пример 326. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 203,6-203,7°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,49 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,85-2,92 (3H, m), 2,94-2,98 (1H, m), 3,18-3,23 (1H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 3,70-3,75 (1H, m), 3,72 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,05 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,57 (1H, brs), 4,89 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,68 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,25 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,35-

7,41 (2H, m), 9,37 (1H, brs).

Пример 327. 8-Хлор-5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,79-3,18 (6H, m), 3,75-3,79 (2H, m), 4,06 (1H, d, J=9,1 Гц), 4,61 (1H, s), 4,96 (1H, d, J=6,3 Гц), 6,81 (1H, d, J=11,5 Гц), 7,08 (1H, t, J=9,2 Гц), 7,17 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,2 Гц), 7,32 (1H, dd, J=12,5 Гц, 2,5 Гц), 9,69 (1H, s).

Пример 328. 8-Хлор-5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 259.

(Этилацетат/этанол) т.пл. 185,0-186,4°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,70-1,77 (1H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,46 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,81-2,93 (3H, m), 2,93-3,02 (1H, m), 3,06-3,13 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,72 (1H, d, J=9,0 Гц)), 3,74-3,83 (1H, m), 4,04 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,59 (1H, s), 4,94 (1H, d, J=6,0 Гц), 6,67 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,06 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,17 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,5 Гц), 7,24 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,31 (1H, dd, J=12,5 Гц, 2,5 Гц), 9,37 (1H, s).

Пример 329. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 199,0-199,6°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-2,00 (2H, m), 2,37 (1H, d, J=7,5 Гц), 2,58 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,95-2,98 (2H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,23-3,30 (2H, m), 3,34-3,39 (1H, m), 3,94-3,98 (1H, m), 4,00 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,03 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,50 (1H, d, J=10,5 Гц), 7,02-7,07 (2H, m), 7,56 (1H, brs).

Пример 330. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 257.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 220,5-221,3°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68-1,76 (1H, m), 1,86-1,96 (1H, m), 2,45 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,76-2,90 (3H, m), 2,93-3,00 (1H, m), 3,05-3,13 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,71 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,73-3,79 (1H, m), 3,98-4,05 (1H, m), 4,59 (1H, s), 4,95 (1H, d, J=6,0 Гц), 6,71 (1H, dd, J=12,6 Гц, 6,1 Гц), 7,06 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,16 (1H, dd, J=8,1 Гц, 2,1 Гц), 7,31 (1H, dd, J=12,5 Гц, 2,4 Гц), 10,31 (1H, s).

Пример 331. 5-{[(3R,4R)-1-(1,3-Бензоксазол-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 246.

(Этанол/этилацетат) т.пл. 190-191°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,76-1,82 (1H, m), 1,84-1,93 (1H, m), 2,36 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,71-2,86 (2H, m), 3,19-3,27 (1H, m), 3,30-3,41 (1H, m), 3,69-3,76 (2H, m), 3,93-4,02 (2H, m), 4,03 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,80 (1H, s), 5,17 (1H, d, J=6, 1 Гц), 6,56 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 6,97-7,04 (2H, m), 7,15 (1H, dt, J=1,1 Гц, 7,7 Гц), 7,28 (1H, d, J=7,3 Гц), 7,40 (1H, d, J=7,8 Гц), 10,00 (1H, s).

Пример 332. 5-{[(3R,4R)-3,4-Дигидрокси-1-(1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 245.

(Этанол) т.пл. 138-147°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69-1,75 (1H, m), 2,01-2,10 (1H, m), 2,41 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,79-2,91 (2H, m), 3,11 (1H, t, J=11,3 Гц), 3,20-3,29 (1H, m), 3,36-3,44 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,70 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,92-4,01 (1H, m), 4,04 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,62 (1H, s), 4,96 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,05-7,11 (2H, m), 7,29-7,35 (1H, m), 7,37-7,42 (1H, m), 10,02 (1H, s).

Пример 333. 5-{[(3R,4R)-1-(6-Хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 246.

(Этанол) т.пл. 219-220°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,76-1,83 (1H, m), 1,83-1,93 (1H, m), 2,38 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,73-2,88 (2H, m), 3,24 (1H, t, J=11,5 Гц), 3,35-3,43 (1H, m), 3,67-3,77 (2H, m), 3,91-4,00 (2H, m), 4,03 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,82 (1H, s), 5,19 (1H, d, J=6,0 Гц), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,19 (1H, dd, J=8,4 Гц, 2,0 Гц), 7,26 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,58 (1H, d, J=2,0 Гц), 10,01 (1H, s).

Пример 334. 8-Хлор-5-{[(3R*,4R*)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 257.

(Этилацетат) т.пл. 195,5-195,6°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,95-2,02 (2H, m), 2,42 (2H, d, J=7,0 Гц), 2,59 (1H, s), 2,62 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,91-3,02 (3H, m), 3,02-3,09 (1H, m), 3,15-3,21 (1H, m), 3,99-4,08 (3H, m), 6,57 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,90-6,94 (1H, m), 7,04-7,08 (2H, m), 7,19 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,75 (1H, brs).

Пример 335. 5-{[(3R,4R)-1-(1H-Бензимидазол-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 245.

(Этанол/вода) т.пл. 279-281°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69-1,77 (1H, m), 1,82-1,92 (1H, m), 2,31 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,66-2,80 (2H, m), 3,08 (1H, t, J=11,5 Гц), 3,18-3,27 (1H, m), 3,69 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,69-3,76 (1H, m), 3,83-3,91 (1H, m), 3,97 (1H, dd, J=12,3 Гц, 4,8 Гц), 4,02 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,68 (1H, s), 5,05 (1H, d, J=6,7 Гц), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,88-6,95 (2H, m), 7,00 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,15-7,21 (2H, m), 9,99 (1H, s), 11,46 (1H, brs).

Пример 336. 8-Фтор-5-{[(3R*,4R*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 182,4-182,5°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,89-1,96 (1H, m), 2,42 (2H, t, J=8,0 Гц), 2,75-2,84 (3H, m), 2,90-2,94 (1H, m), 3,37-3,41 (2H, m), 3,66 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,73-3,78 (1H, m), 4,01 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,53 (1H, brs), 4,86 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,56 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,95-7,06 (5H, m), 10,02 (1H, brs).

Пример 337. 8-Фтор-5-{[(3R,4R)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат) т.пл. 185,2-185,3°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,89-1,96 (1H, m), 2,42 (2H, t, J=8,0 Гц), 2,75-2,84 (3H, m), 2,90-2,94 (1H, m), 3,37-3,41 (2H, m), 3,66 (1H, d, J=9,0 Гц), 3,73-3,78 (1H, m), 4,01 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,53 (1H, brs), 4,86 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,56 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,95-7,06 (5H, m), 10,02 (1H, brs).

Пример 338. 8-Бром-5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,71-1,78 (1H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,48 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,81-2,94 (3H, m), 2,95-3,02 (1H, m), 3,07-3,13 (1H, m), 3,14-3,21 (1H, m), 3,73 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,76-3,83 (1H, m), 4,05 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,60 (1H, brs), 4,94-4,98 (1H, m), 6,65 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,08 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,17 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,2 Гц), 7,32 (1H, dd, J=12,5 Гц, 2,2 Гц), 7,40 (1H, d, J=8,7 Гц), 8,95 (1H, brs).

Пример 339. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 257.

(Этилацетат) т.пл. 195-198°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,70 (1H, d, J=13,5 Гц), 1,86-1,93 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,85-2,99 (4H, m), 3,18-3,34 (2H, m), 3,70-3,75 (2H, m), 4,06 (1H, d, J=8,7 Гц), 4,56 (1H, s), 4,88 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,68 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,25 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,34-7,41 (2H, m), 9,36 (1H, s).

Пример 340. 5-{[(3R*,4R*)-1-(2-Бром-4-хлор-6-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 5-{[(3R*,4R*)-1-(2-бром-4-хлор-6-фторфенил)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,16 г) в тетрагидрофуране (THF) (3,2 мл) добавляли 1,0M раствор фторида тетра-н-бутиламмония (TBAF) в тетрагидрофуране (THF) (0,304 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционному раствору добавляли воду и осадок собирали на фильтре. Полученные кристаллы промывали ацетоном, кристаллы собирали на фильтре и высушивали при пониженном давлении (60°C) с получением указанного в заголовке соединения (0,11 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J=13,4 Гц), 1,73-1,80 (1H, m), 1,87-2,06 (1H, m), 2,47 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,73-2,85 (1H, m), 2,85-2,99 (2H, m), 3,16-3,28 (1H, m), 3,28-3,40 (1H, m), 3,68 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,75-3,86 (1H, m), 4,03 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,51 (1H, s), 4,84 (1H, d, J=6,6 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=6,3 Гц), 7,49 (1H, dd, J=11,5 Гц, 2,4 Гц), 7,59-7,65 (1H, m), 10,02 (1H, brs).

Пример 341. 8-Бром-5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,66-1,74 (1H, m), 1,85-1,94 (1H, m), 2,49 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,85-2,95 (4H, m), 3,08-3,15 (1H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 3,69-3,76 (2H, m), 4,05 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,58 (1H, brs), 4,88-4,92 (1H, m), 6,65 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,24-7,31 (2H, m), 7,40 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,95 (1H, brs).

Пример 342. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 257.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,66-1,77 (1H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 2,45 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,74-2,94 (3H, m), 2,96-3,07 (1H, m), 3,09-3,20 (1H, m), 3,20-3,26 (1H, m), 3,69 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,74-3,86 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,59 (1H, s), 4,96 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,57 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц),

7,11 (1H, dd, J=11,3 Гц, 7,9 Гц), 7,50 (1H, dd, J=10,6 Гц, 7,1 Гц), 10,02 (1H, brs).

Пример 343. 5-{[(3R,4R)-1-(5,6-Дифтор-1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 245.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68-1,74 (1H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 2,41 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,79-2,90 (2H, m), 3,11 (1H, t, J=11,4 Гц), 3,19-3,28 (1H, m), 3,36-3,44 (2H, m), 3,59 (3H, s), 3,70 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,90-3,97 (1H, m), 4,03 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,63 (1H, s), 4,96 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,43 (1H, dd, J=11,3 Гц, 7,5 Гц), 7,51 (1H, dd, J=10,8 Гц, 7,4 Гц), 10,01 (1H, s).

Пример 344. 5-({(3R,4R)-3,4-Дигидрокси-1-[1-(метоксиметил)-1H-бензимидазол-2-ил]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 245.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,68-1,75 (1H, m), 1,99-2,09 (1H, m), 2,40 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,79-2,91 (2H, m), 3,13 (1H, t, J=11,4 Гц), 3,23-3,32 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,50-3,60 (2H, m), 3,70 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,89-3,97 (1H, m), 4,03 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,62 (1H, s), 4,96 (1H, d, J=6,6 Гц), 5,33 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,08-7,15 (2H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,43-7,47 (1H, m), 10,01 (1H, s).

Пример 345. 8-Фтор-5-{[(3R,4R)-1-(2-фтор-4-гидроксифенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

В атмосфере азота раствор 5-{[(3R,4R)-1-(4-бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (707 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (13,4 мг), ди-трет-бутил-[3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфана (14,07 мг) и гидроксида калия (386 мг) в 1,4-диоксане-воде (1:1) (1,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 ч. К реакционному раствору добавляли 2н. хлористоводородную кислоту и осадок собирали на фильтре. Полученное твердое вещество промывали водой и этилацетатом и высушивали в вакууме (100°C) с получением указанного в заголовке соединения (411 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,77-1,80 (1H, m), 2,13-2,18 (1H, m), 2,48 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,88-2,98 (2H, m), 3,10-3,30 (4H, m), 3,71 (1H, d, J=9,0 Гц), 3,98-4,04 (1H, m), 4,05 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,59 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,63-6,64 (1H, m), 6,67-6,70 (1H, m), 7,03 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,27-7,35 (1H, m), 10,04 (1H, brs).

Пример 346. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Суспензию 5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,4 г), (3R,4R)-6-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-4-ола (0,614 г) и бикарбоната калия (0,021 мл) в N,N-диметилформамиде:2-пропаноле (1:4) (3 мл) перемешивали при 70°C в течение 21 ч. К реакционному раствору добавляли воду и диизопропиловый эфир, нерастворимый осадок собирали на фильтре и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из уксусной кислоты/воды. Осадок собирали на фильтре и высушивали при пониженном давлении (70°C) с получением указанного в заголовке соединения (0,73 г, 98% э.и.), т.пл. 211-212°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,65-1,72 (1H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 2,43 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,77-2,94 (3H, m), 2,94-3,00 (1H, m), 3,21 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,29-3,44 (1H, m, с наложением сигнала H_2O), 3,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,71-3,79 (1H, m), 4,04 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,54 (1H, s), 4,88 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,49 (1H, d, J=8,1 Гц), 6,59 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,09 (1H, t, J=8,1 Гц), 7,23-7, 32 (2H, m), 10,04 (1H, s).

Пример 347. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 346.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 226-227°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69-1,78 (1H, m), 1,91-2,01 (1H, m), 2,42 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,75-2,90 (3H, m), 2,94-3,03 (1H, m), 3,06-3,14 (1H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 3,69 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,78-3,85 (1H, m), 4,04 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,57 (1H, s), 4,95 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,49 (1H, d, J=8,1 Гц), 6,59 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,03 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,08 (1H, t, J=8,1 Гц), 7,30 (1H, dd, J=8,6 Гц, 1,8 Гц), 7,42 (1H, dd, J=12,3 Гц, 2,3 Гц), 10,03 (1H, s).

Пример 348. 5-{[(3R,4R)-1-(2,6-Дифтор-4-гидроксифенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 345.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,64-1,67 (1H, m), 1,85-1,92 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,66-2,72 (1H, m), 2,75-2,79 (1H, m), 2,83-2,97 (2H, m), 3,16-3,21 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,67 (1H, d, J=11,0 Гц), 3,68-3,74 (1H, m), 4,00 (1H, d, J=11,0 Гц), 4,43 (1H, brs), 4,76 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,37-6,44 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J=11,5 Гц, 4,5 Гц), 7,02 (1H, t, J=11,5 Гц), 10,00 (1H, brs), 10,02 (1H, brs).

Пример 349. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 346.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 233°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,65-1,72 (1H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 2,43 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,77-2,94 (3H,

m), 2,94-3,00 (1H, m), 3,21 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,29-3,44 (1H, m, с наложением сигнала H_2O), 3,68 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,71-3,79 (1H, m), 4,04 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,54 (1H, s), 4,88 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,49 (1H, d, J=8,1 Гц), 6,59 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,09 (1H, t, J=8,1 Гц), 7,23-7, 32 (2H, m), 10,04 (1H, s).

Пример 350. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 346.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69-1,78 (1H, m), 1,91-2,01 (1H, m), 2,42 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,75-2,90 (3H, m), 2,94-3,03 (1H, m), 3,06-3,14 (1H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 3,69 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,78-3,85 (1H, m), 4,04 (1H, d, J=8,8 Гц), 4,57 (1H, s), 4,95 (1H, d, J=6,4 Гц), 6,49 (1H, d, J=8,1 Гц), 6,59 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,03 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,08 (1H, t, J=8,1 Гц), 7,30 (1H, dd, J=8,6 Гц, 1,8 Гц), 7,42 (1H, dd, J=12,3 Гц, 2,3 Гц), 10,03 (1H, s).

Пример 351. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-6,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор 6,8-дифтор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (23 мг), (3R,4R)-6-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-4-ола (31,8 мг) и карбоната калия (3,19 мг) в 2-пропанол-воде (5:1) (0,5 мл) нагревали до температуры флегмы в течение 2 ч. Реакционный раствор очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (38 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,95 (2H, m), 2,60 (1H, d, J=6,5 Гц), 2,64 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,81 (1H, brs), 3,01-3,05 (1H, m), 3,08 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,26 (2H, d, J=7,0 Гц), 3,33-3,39 (1H, m), 3,99 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,00-4,04 (1H, m), 4,12 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,85 (1H, t, J=10,0 Гц), 6,86-6,92 (2H, m), 7,53 (1H, brs).

Пример 352. 5-{[(3R,4R)-1-(2,6-Дифтор-4-метоксифенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К суспензии 5-{[(3R,4R)-1-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (244 мг) и карбоната калия (230 мг) в N,N-диметилформамиде (2,4 мл) добавляли метилиодид (0,313 мл) и реакционную смесь перемешивали при 90-100°C в течение 8 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и продукт полученный из фракций с более высокой полярностью перекристаллизовывали из этилацетата/гексана. Осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (78 мг).

т.пл. 167,1-167,3°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,66-1,68 (1H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,47 (2H, t, J=8,0 Гц), 2,72-2,74 (1H, m), 2,80-2,83 (1H, m), 2,84-2,95 (2H, m), 3,18-3,22 (1H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,67 (1H, d, J=9,0 Гц), 3,70-3,74 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,01 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,46 (1H, brs), 4,79 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,66-6,72 (2H, m), 7,02 (1H, t, J=9,0 Гц), 10, 03 (1H, brs).

Пример 353. 5-{[(3R,4R)-1-(2,6-Дифтор-4-метоксифенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Фракции с более низкой полярностью из примера 352 высушивали в вакууме (100°C) с получением указанного в заголовке соединения (68 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-1,95 (2H, m), 2,56-2,60 (2H, m), 2,73 (1H, d, J=8,0 Гц), 2,74 (1H, brs), 2,85-2,99 (3H, m), 3,18-3,24 (2H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,42 (3H, d, J=7,0 Гц), 3,75 (3H, s), 3,95-3,98 (1H, m), 4,00 (1H, d, J=9,5 Гц), 4,07 (1H, d, J=9,5 Гц), 6,40-6,46 (2H, m), 6,63 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,0 Гц), 6,95 (1H, dd, J=12,5 Гц, 9,0 Гц).

Пример 354. 5-{[(3R,4R)-1-(2,6-Дифтор-4-пропоксифенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 148.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 194,8-195,0°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 0,95 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,66-1,73 (3H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,48 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,71-2,74 (1H, m), 2,79-2,83 (1H, m), 2,84-2,95 (2H, m), 3,18-3,22 (1H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,67 (1H, d, J=9,0 Гц), 3,70-3,74 (1H, m), 3,90 (2H, t, J=6,5 Гц), 4,01 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,46 (1H, brs), 4,79 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,64-6,70 (2H, m), 7,02 (1H, t, J=9,0 Гц), 10,03 (1H, brs).

Пример 355. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Бутокси-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 148.

(Этилацетат/гексан) т.пл. 185,8-186,2°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 0,92 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,37-1,44 (2H, m), 1,63-1,69 (3H, m), 1,86-1,91 (1H, m), 2,48 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,71-2,74 (1H, m), 2,79-2,82 (1H, m), 2,85-2,96 (2H, m), 3,18-3,22 (1H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,67 (1H, d, J=8,5 Гц), 3,70-3,74 (1H, m), 3,93 (2H, t, J=6,5 Гц), 4,01 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,46 (1H, brs), 4,79 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,58 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,64-6,70 (2H, m), 7,02 (1H, t, J=9,0 Гц), 10,

03 (1H, brs).

Пример 356. 5-{[(3R*,4S*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор трет-бутил-(1S*,6S*)-6-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (392 мг) в трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч и реакционный раствор концентрировали. К остатку добавляли 2,3,5-трихлорпиридин (219 мг), карбонат калия (691 мг) и N-метил-2-пирролидон (NMP) (5 мл), смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч, к ней добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат), промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (188 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,45-1,43 (1H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,45 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,89-2,99 (2H, m), 3,16-3,27 (2H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,60-3,70 (3H, m), 3,80 (1H, d, J=9,4 Гц), 3,94 (1H, d, J=9,4 Гц), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,99 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,94 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,3 Гц), 9,99 (1H, brs).

Пример 357. 5-{[(3R*,4S*)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К смеси 5-{[(3R*,4S*)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (360 мг) и анизола (0,117 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл), реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч и отгоняли растворитель. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (THF) (5 мл) и к нему добавляли фторид тетра-н-бутиламмония (TBAF) (1M раствор в тетрагидрофуране (THF)) (1,07 мл) при 0°C. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат) и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (65 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,52-1,59 (1H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 2,45 (2H, t, J=7,9 Гц), 2,94 (2H, t, J=8,0 Гц), 3,01-3,08 (1H, m), 3,09-3,17 (2H, m), 3,20-3,26 (1H, m), 3,68 (1H, brs), 3,85 (1H, d, J=9,4 Гц), 3,96 (1H, d, J=9,4 Гц), 4,82 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,8 Гц), 7,06 (1H, t, J=9,3 Гц), 7,14 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,3 Гц), 7,29 (1H, dd, J=12,6 Гц, 2,4 Гц), 10,01 (1H, brs).

Пример 358. 5-{[(3R*,4S*)-1-(2,4-Дихлорфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 357.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,73-1,79 (1H, m), 2,07-2,05 (1H, m), 2,44 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,95-3,05 (2H, m), 3,06-3,16 (2H, m), 3,22-3,27 (1H, m), 3,30 (1H, d, J=9,9 Гц), 3,35-3,39 (1H, m), 3,78-3,83 (1H, m), 3,89 (1H, d, J=8,9 Гц), 4,21 (1H, d, J=8,9 Гц), 6,55 (1H, dd, J=9,2 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,08 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,23 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц), 7,40 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,66 (1H, brs).

Пример 359. 5-{[(3R*,4S*)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 5-({(3R*,4S*)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидрокси-3-[(4-метоксибензил)окси]пиперидин-4-ил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (68 мг) и анизола (0,026 мл) в дихлорметане (0,7 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,8 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 28,5 ч. К реакционному раствору добавляли воду, нейтрализовали с помощью 5н. водного раствора гидроксида натрия и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат), промывали гексаном/этилацетатом и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (19 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,49-1,52 (1H, m), 1,99-2,05 (1H, m), 2,45 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,94 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,95-3,00 (2H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,52-3,54 (1H, m), 3,60-3,62 (1H, m), 3,83 (1H, d, J=9,5 Гц), 3,95 (1H, d, J=9,5 Гц), 4,70 (1H, d, J=5,0 Гц), 4,82 (1H, brs), 6,57 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,22-7,28 (2H, m), 10,01 (1H, brs).

Пример 360. 5-{[(3R,4S)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 359.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,49-1,52 (1H, m), 1,99-2,05 (1H, m), 2,45 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,94 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,95-3,00 (2H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,52-3,54 (1H, m), 3,60-3,62 (1H, m), 3,83 (1H, d, J=9,5 Гц), 3,95 (1H, d, J=9,5 Гц), 4,69 (1H, d, J=5,5 Гц), 4,82 (1H, brs), 6,57 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,22-7,28 (2H, m), 10,01 (1H, brs).

Пример 361. 5-{[(3S,4R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 359.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 206,0-206,1°С.

^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,49-1,52 (1Н, m), 1,99-2,05 (1Н, m), 2,45 (2Н, t, J=7,5 Гц), 2,94 (2Н, t, J=7,5 Гц), 2,95-3,00 (2Н, m), 3,28-3,35 (1Н, m), 3,52-3,54 (1Н, m), 3,60-3,62 (1Н, m), 3,83 (1Н, d, J=9,5 Гц), 3,95 (1Н, d, J=9,5 Гц), 4,69 (1Н, d, J=5,5 Гц), 4,82 (1Н, brs), 6,57 (1Н, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 7,00 (1Н, t, J=9,0 Гц), 7,22-7,28 (2Н, m), 9,99 (1Н, brs).

Пример 362. 5-{[(3S,4R)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-он.

Синтезировали аналогично примеру 359.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 198,6-198,8°С.

^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,54-1,57 (1Н, m), 2,00-2,06 (1Н, m), 2,45 (2Н, t, J=7,5 Гц), 2,94 (2Н, t, J=7,5 Гц), 3,02-3,06 (1Н, m), 3,10-3,15 (2Н, m), 3,22-3,24 (1Н, m), 3,67-3,70 (1Н, m), 3,85 (1Н, d, J=9,5 Гц), 3,96 (1Н, d, J=9,5 Гц), 4,82 (1Н, brs), 4,82 (1Н, d, J=4,5 Гц), 6,57 (1Н, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 7,00 (1Н, t, J=9,0 Гц), 7,06 (1Н, t, J=9,0 Гц), 7,13-7,15 (1Н, m), 7,28 (1Н, dd, J=12,5 Гц, 2,0 Гц), 10,01 (1Н, brs).

Пример 363. 5-{[(3R,4S)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 194,7-194,8°С.

^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,54-1,56 (1Н, m), 2,00-2,06 (1Н, m), 2,45 (2Н, t, J=7,5 Гц), 2,94 (2Н, t, J=7,5 Гц), 3,03-3,07 (1Н, m), 3,10-3,16 (2Н, m), 3,22-3,24 (1Н, m), 3,67-3,70 (1Н, m), 3,84 (1Н, d, J=9,5 Гц), 3,96 (1Н, d, J=9,5 Гц), 4,82 (1Н, brs), 4,83 (1Н, d, J=6,0 Гц), 6,57 (1Н, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,98-7,03 (2Н, m), 7,25-7,27 (1Н, m), 7,38 (1Н, dd, J=12,5 Гц, 2,0 Гц), 10, 01 (1Н, brs).

Пример 364. 5-{[(3R,4S)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этанол/вода) т.пл. 185,8-186,0°С.

^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,54-1,57 (1Н, m), 2,01-2,06 (1Н, m), 2,47 (2Н, t, J=7,5 Гц), 2,96 (2Н, t, J=7,5 Гц), 3,03-3,07 (1Н, m), 3,11-3,17 (2Н, m), 3,22-3,25 (1Н, m), 3,68-3,70 (1Н, m), 3,88 (1Н, d, J=9,5 Гц), 3,99 (1Н, d, J=9,5 Гц), 4,86 (1Н, brs), 4,86 (1Н, brs), 6,67 (1Н, d, J=9,0 Гц), 7,01 (1Н, t, J=9,5 Гц), 7,23 (1Н, d, J=9,0 Гц), 7,23-7,27 (1Н, m), 7,38 (1Н, dd, J=12,5 Гц, 2,0 Гц), 9,35 (1Н, brs).

Пример 365. 5-{[(3R*,4S*)-1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2 (1Н)-он.

Синтезировали аналогично примеру 357.

(Этанол/вода) т.пл. 184-185°С.

^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,49-1,59 (1Н, m), 1,95-2,06 (1Н, m), 2,45 (2Н, t, J=7,7 Гц), 2,94 (2Н, t, J=7,7 Гц), 3,03-3,15 (1Н, m), 3,15-3,35 (3Н, m), 3,62-3,70 (1Н, m), 3,83 (1Н, d, J=9,3 Гц), 3,95 (1Н, d, J=9,3 Гц), 4,85 (1Н, s), 4,89 (1Н, d, J=5,4 Гц), 6,56 (1Н, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1Н, t, J=9,7 Гц), 7,09 (1Н, dd, J=11,3 Гц, 7,9 Гц), 7,45 (1Н, dd, J=12,3 Гц, 7,2 Гц), 10,01 (1Н, s).

Пример 366. 5-{[(3S*,4R*)-1-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-он.

Синтезировали аналогично примеру 359.

(Этанол) т.пл. 209-210°С.

^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,46-1,54 (1Н, m), 1,97-2,06 (1Н, m), 2,45 (2Н, t, J=7,7 Гц), 2,90-2,96 (2Н, m), 2,96-3,03 (2Н, m), 3,27-3,35 (1Н, m), 3,49-3,56 (1Н, m), 3,59-3,64 (1Н, m), 3,82 (1Н, d, J=9,4 Гц), 3,95 (1Н, d, J=9,4 Гц), 4,69 (1Н, d, J=5,5 Гц), 4,81 (1Н, s), 6,57 (1Н, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,00 (1Н, t, J=9,7 Гц), 7,31-7,38 (2Н, m), 10,01 (1Н, s).

Пример 367. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фторхинолин-2(1Н)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 247,4-247,5°С.

^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,79-1,82 (1Н, m), 1,88-1,94 (1Н, m), 2,92-2,94 (1Н, m), 2,97-3,00 (1Н, m), 3,22-3,30 (2Н, m), 3,74-3,77 (1Н, m), 3,88 (1Н, d, J=8,5 Гц), 4,12 (1Н, d, J=8,5 Гц), 4,66 (1Н, brs), 4,91 (1Н, brs), 6,57 (1Н, d, J=9,5 Гц), 6,67 (1Н, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 7,25-7,31 (2Н, m), 7,34 (1Н, t, J=9,0 Гц), 8,10 (1Н, d, J=9,5 Гц), 11,74 (1Н, brs).

Пример 368. 8-Хлор-5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}хинолин-2(1Н)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 228,8-229,5°С.

^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,80-1,83 (1Н, m), 1,87-1,93 (1Н, m), 2,92-2,94 (1Н, m), 2,97-3,00 (1Н, m), 3,22-3,28 (2Н, m), 3,74-3,75 (1Н, m), 3,93 (1Н, d, J=9,0 Гц), 4,14 (1Н, d, J=9,0 Гц), 4,70 (1Н, brs), 4,93 (1Н, brs), 6,60 (1Н, d, J=10,0 Гц), 6,80 (1Н, d, J=9,0 Гц), 7,25-7,31 (2Н, m), 7,59 (1Н, d, J=9,0 Гц), 8,15 (1Н, d,

J=10,0 Гц), 10,92 (1H, brs).

Пример 369. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фторхинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,83-1,86 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,88 (1H, t, J=11,0 Гц), 3,00 (1H, t, J=11,0 Гц), 3,12-3,15 (1H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,81-3,85 (1H, m), 3,88 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,12 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,73 (1H, brs), 5,02 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,55 (1H, d, J=10,0 Гц), 6,68 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 7,34 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,30-7,37 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J=7,5 Гц, 2,0 Гц), 8,10 (1H, d, J=10,0 Гц), 11,76 (1H, brs).

Пример 370. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фторхинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 224,5°C (разлож.).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,83-1,86 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,88 (1H, t, J=11,0 Гц), 3,00 (1H, t, J=11,0 Гц), 3,12-3,15 (1H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,81-3,85 (1H, m), 3,88 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,12 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,73 (1H, brs), 5,02 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,55 (1H, d, J=10,0 Гц), 6,68 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 7,34 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,30-7,37 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J=7,5 Гц, 2,0 Гц), 8,10 (1H, d, J=10,0 Гц), 11,76 (1H, brs).

Пример 371. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фторхинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 232°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,77-1,84 (1H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,88-2,96 (1H, m), 2,96-3,02 (1H, m), 3,24 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,30-3,45 (1H, m, с наложением сигнала H_2O), 3,72-3,79 (1H, m), 3,88 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,11 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,69 (1H, s), 4,93 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,57 (1H, d, J=9,8 Гц), 6,67 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,4 Гц), 7,24-7,32 (2H, m), 7,35 (1H, dd, J=10,8 Гц, 9,0 Гц), 8,10 (1H, dd, J=9,8 Гц, 1,4 Гц), 11,76 (1H, s).

Пример 372. 5-({[1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор 5-амино-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,20 г), 6-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октана (0,432 г) в уксусной кислоте (4 мл) перемешивали при 60°C в течение 7 ч. Реакционный раствор концентрировали, к остатку добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и этилацетат, нерастворимые материалы отфильтровывали и фильтрат экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (основный силикагель; дихлорметан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (55,2 мг).

(Этанол) т.пл. 193-194°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,71 (1H, s), 1,79-1,94 (4H, m), 2,68 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,82 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,16 (2H, d, J=2,9 Гц), 3,21-3,30 (2H, m), 3,56-3,64 (2H, m), 3,72-3,81 (1H, m), 6,33 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,2 Гц), 6,89 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,51 (1H, brs), 7,60 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,12 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 373. 5-({[1-(2,4-Дихлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 372.

(Этилацетат/этанол) т.пл. 226-227°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,70 (1H, s), 1,81-1,88 (2H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,68 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,82 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,98-3,07 (2H, m), 3,12-3,21 (4H, m), 3,72-3,79 (1H, m), 6,35 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,3 Гц), 6,89 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,01 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,20 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,5 Гц), 7,37 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,52 (1H, brs).

Пример 374. 5-({[1-(2,5-Дихлор-4-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 372.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67 (1H, s), 1,81-1,88 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,68 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,83 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,97-3,05 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,17 (2H, brs), 3,75 (1H, brs), 6,35 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,2 Гц), 6,90 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,11 (1H, d, J=7,2 Гц), 7,21 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,50 (1H, brs).

Пример 375. 5-({[1-(2-Хлор-4-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 372.

(Уксусная кислота/этилацетат) т.пл. 214-215°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,70 (1H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,69 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,83 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,97-3,05 (2H, m), 3,08-3,15 (2H, m), 3,17 (2H, brs), 3,77 (1H, brs), 6,35 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,3 Гц), 6,90 (1H, t, J=9,5 Гц), 6,92-6,98 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J=9,0 Гц, 5,5 Гц), 7,14 (1H, dd, J=8,3 Гц, 3,0 Гц), 7,51 (1H, brs).

Пример 376. 5-({[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 372.

(Уксусная кислота/этилацетат) т.пл. 225-226°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,70 (1H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 1,87-1,97 (2H, m), 2,68 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,82 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,02-3,10 (2H, m), 3,15 (2H, s), 3,19-3,25 (2H, m), 3,78 (1H, brs), 6,34 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,3 Гц), 6,86-6,95 (2H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 7,53 (1H, brs).

Пример 377. 5-[{[1-(2,4-Дихлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}(метил)амино]-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

(Этанол) т.пл. 156-157°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,52-1,59 (2H, m), 1,68-1,76 (2H, m), 2,61 (1H, s), 2,62-2,67 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,92-3,00 (2H, m), 3,04-3,14 (6H, m), 6,90 (1H, dd, J=8,9 Гц, 4,8 Гц), 6,95-7,00 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,5 Гц), 7,34 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,53 (1H, brs).

Пример 378. 5-({[1-(2,4-Дихлор-5-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,65-1,75 (4H, brs), 2,43-2,50 (2H, m), 2,75 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,90-3,10 (6H, m), 4,49-4,55 (1H, m), 4,70 (1H, s), 6,29 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,2 Гц), 6,81-6,92 (1H, m), 7,24 (1H, d, J=11,4 Гц), 7,70 (1H, d, J=7,8 Гц), 9,82 (1H, s).

Пример 379. 5-({[1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,60-1,80 (4H, m), 2,40-2,60 (2H, m), 2,74 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,87-3,22 (6H, m), 4,40-4,60 (1H, m), 4,72 (1H, brs), 6,28 (1H, dd, J=9,4 Гц, 3,9 Гц), 6,88 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,12 (1H, dd, J=11,8 Гц, 7,4 Гц), 7,49 (1H, dd, J=11,8 Гц, 7,4 Гц), 9,82 (1H, s).

Пример 380.

5-({[1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,57-1,77 (4H, m), 2,40-2,57 (2H, m), 2,74 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,89-3,08 (4H, m), 3,20-3,45 (2H, m), 4,40-4,55 (1H, m), 4,68 (1H, brs), 6,29 (1H, dd, J=9, 5 Гц, 4,1 Гц), 6,88 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,19-7,35 (2H, m), 9,82 (1H, s).

Пример 381. 5-({[1-(2,4-Дихлор-6-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,62-1,74 (4H, m), 2,41-2,55 (2H, m), 2,69-2,79 (2H, m), 2,83-2,95 (2H, m), 3,03 (2H, d, J=5,4 Гц), 3,25-3,45 (2H, m), 4,42-4,55 (1H, m), 4,71 (1H, brs), 6,30 (1H, dd, J=9,2 Гц, 4,1 Гц), 6,89 (1H, t, J=9,2 Гц), 7,38-7,50 (2H, m), 9, 82 (1H, s).

Пример 382. 5-({[1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (^{1}DMSO-d_6) δ ppm: 1,62-1,72 (3H, m), 2,25-2,30 (1H, m), 2,40-2,55 (2H, m), 2,69-2,78 (2H, m), 2,79-2,88 (2H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 4,41-4,52 (1H, m), 4,66 (1H, s), 6,30 (1H, dd, J=9,2 Гц, 4,1 Гц), 6,82-6,95 (1H, m), 7,20-7,40 (2H, m), 9,82 (1H, s).

Пример 383. 8-Фтор-5-({[4-гидрокси-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метил}амино)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,57 (1H, brs), 1,76-1,82 (2H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 2,68 (2H, t, J=8,0 Гц), 2,82 (2H, t, J=7,9 Гц), 3,00-3,06 (2H, m), 3,15 (2H, s), 3,33-3,41 (2H, m), 3,78 (1H, brs), 6,34 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,3 Гц), 6,59-6,67 (2H, m), 6,89 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,51 (1H, brs).

Пример 384. 5-({[1-(2-Хлор-4-пропилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 0,87 (3H, t, J=7,4 Гц), 1,55 (2H, q, J=7,4 Гц), 1,64-1,78 (4H, m), 2,41-2,57 (2H, m), 2,70-2,79 (2H, m), 2,90-3,09 (6H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 4,42-4,52 (1H, m), 4,65 (1H, s), 6,30 (1H, dd, J=9,2 Гц, 4,4 Гц), 6,81-6,97 (1H, m), 7,04-7,28 (3H, m), 9,82 (1H, s).

Пример 385. 5-({[1-(2-Хлор-4-этилфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,14 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,65-1,78 (4H, m), 2,40-2,60 (2H, m), 2,69-2,79 (2H, m), 2,90-3,09 (6H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 4,42-4,55 (1H, m), 4,65 (1H, s), 6,30 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,2 Гц), 6,59 (1H, t, J=9,0 Гц), 7,05-7,28 (3H, m), 9,83 (1H, s).

Пример 386. 5-[({1-[2-Хлор-4-(трифторметокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)амино]-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,65-1,75 (4H, brs), 2,43-2,50 (2H, m), 2,75 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,90-3,10 (6H, m), 4,49-4,55 (1H, m), 4,70 (1H, s), 6,31 (1H, dd, J=8,7 Гц, 4,2 Гц), 6,85-6,93 (1H, m), 7,26-7,35 (2H, m), 7,51 (1H, s), 9,82 (1H, s).

Пример 387. 8-Фтор-5-[({1-[2-фтор-4-(пропан-2-илокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил) амино]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,21 (6H, d, J=6 Гц), 1,65-1,75 (4H, brs), 2,43-2,50 (2H, m), 2,73 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,90-2,96 (4H, m), 3,01 (1H, d, J=5,4 Гц), 4,46-4,53 (2H, m), 4,65 (1H, s), 4,69 (1H, s), 6,27 (1H, dd, J=9,3 Гц, 4,2 Гц), 6,66 (1H, dd,J=11,1 Гц, 2,7 Гц), 6,75 (1H, dd, J=14,1 Гц, 2,7 Гц), 6,88 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,98 (1H, d, J=9,0 Гц), 9,84 (1H, s).

Пример 388. 5-({[1-(4-Этокси-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,28 (3H, t, J=6,9 Гц), 1,65-1,75 (4H, brs), 2,43-2,50 (2H, m), 2,73 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,90-2,96 (4H, m), 3,11 (1H, d, J=5,4 Гц), 3,95 (2H, t, J=6,9 Гц), 4,47-4,50 (1H, m), 4,69 (1H, s), 6,27 (1H, dd, J=9,3 Гц, 4,2 Гц), 6,66 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,7 Гц), 6,75 (1H, dd, J=14,1 Гц, 2,7 Гц), 6,88 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,00 (1H, d, J=9,0 Гц), 9,84 (1H, s).

Пример 389. 8-Фтор-5-[({1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил) амино]-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор N-[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]ацетамида (100 мг), 6-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октана (110 мг) и трикалийфосфата (31,0 мг) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч, к нему добавляли 5н. водный раствор гидроксида натрия (1,5 мл) и реакционный раствор перемешивали при 90°C в течение 3 ч (реакционный раствор 1). Отдельно раствор N-[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]ацетамида (100 мг), 6-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-1-окса-6-азаспиро[2.5]октана (110 мг) и трикалийфосфата (31,0 мг) в N,N-диметилформамиде/2-пропаноле (1:1) (0,8 мл) перемешивали при 100°C в течение 18 ч, к нему добавляли 5н. водный раствор гидроксида натрия (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч (реакционный раствор 2). Объединяли реакционные растворы 1 и 2, к которым добавляли воду, и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток растворяли в этаноле (2 мл), к раствору добавляли раствор гидроксида натрия (370 мг) в воде (1,5 мл) и реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли воду и осадок собирали на фильтре и перекристаллизовывали из метанола с получением 8-фтор-5-[({1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)амино]-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она. К продукту добавляли анизол (70 мг) и трифторуксусную кислоту (2 мл), реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 2 ч и отгоняли растворитель. К остатку добавляли воду, раствор нейтрализовали с помощью разбавленного водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток промывали диэтиловым эфиром, полученное твердое вещество перекристаллизовывали из этанола. Осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (120 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,06 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,61-1,72 (4H, m), 2,41-2,56 (2H, m), 2,68-2,80 (2H, m), 2,90-3,16 (6H, m), 4,36 (2H, t, J=5,1 Гц), 4,42-4,53 (1H, m), 4,68 (1H, s), 6,29 (1H, dd, J=9,4, 4,1 Гц), 6,88 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,08-7,21 (2H, m), 7,23-7,34 (1H, m), 9,78 (1H, s).

Пример 390. N-(8-Фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-N-{[4-гидрокси-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метил}ацетамид.

Раствор N-[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1, 2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]ацетамида (2,0 г), 6-(2,4,6-трифторфенил)-1-окса-6-азаспиро[2.5]октана (2,13 г) и трикалийфосфата (0,62 г) в N,N-диметилформамиде/2-пропаноле (1:1) (20 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. К реакционному раствору добавляли гидроксид натрия (0,351 г) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 дней. Растворитель отгоняли, к остатку добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением N-[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]-N-{[4-гидрокси-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метил}ацетамида (0,22 г). Реакции, аналогичные указанным в примере 6, осуществляли с использованием полученного соединения и продукт перекристаллизовывали из метанола. Осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (131 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,46-1,88 (7H, m), 2,40-2,54 (3H, m), 2,64-2,78 (1H, m), 2,79-3,01 (2H, m), 3,15-3,42 (3H, m), 3,90 (1H, d, J=14,1 Гц), 4,14 (1H, s), 6,80-7,15 (4H, m), 9,59 (1H, brs). DMSO при 90 град.

Пример 391. 8-Хлор-5-({[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,62-1,80 (4H, m), 2,44-2,54 (2H, m), 2,70-2,79 (2H, m), 2,95-3,15 (6H, m), 4,58 (1H, s), 4,70-4,74 (1H, m), 6,42 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,00-7,18 (3H, m), 7,25 (1H, dd, J=12,5 Гц, 2,3 Гц), 8,81 (1H, brs).

Пример 392. 8-Хлор-5-({[1-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,65-1,77 (4H, m), 2,43-2,54 (2H, m), 2,70-2,80 (2H, m), 2,92-3,14 (6H, m), 4,60 (1H, brs), 4,71-4,74 (1H, m), 6,43 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,06 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,20 (1H, d, J=11,4 Гц), 7,64 (1H, d, J=7,8 Гц), 8,82 (1H, brs).

Пример 393. 8-Хлор-5-({[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,58-1,76 (4H, m), 2,44-2,55 (2H, m), 2,70-2,79 (2H, m), 2,89-3,00 (2H, m), 3,02-3,11 (2H, m), 3,23-3,39 (2H, m), 4,63 (1H, m), 4,73-4,78 (1H, m), 6,42 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,06 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,19-7,28 (2H, m), 8,95 (1H, s).

Пример 394. 8-Хлор-5-({[4-гидрокси-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метил}амино)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69-1,73 (4H, m), 2,44-2,55 (2H, m), 2,69-2,78 (2H, m), 2,81-2,93 (2H, m), 3,07 (2H, d, =5,7 Гц), 3,22-3,48 (2H, m), 4,61 (1H, s), 4,74-4,77 (1H, m), 6,42 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,00-7,18 (3H, m), 8,95 (1H, brs).

Пример 395. 8-Хлор-5-({[1-(4-этокси-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,29 (3H, t, J=6,9 Гц), 1,61-1,79 (4H, m), 2,45-2,53 (2H, m), 2,70-2,78 (2H, m), 2,89-2,99 (4H, m), 3,07 (2H, d, J=5,4 Гц), 3,96 (2H, q, J=6,9 Гц), 4,59 (1H, s), 4,73-4,77 (1H, m), 6,41 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,61-6,79 (2H, m), 6,95-7,10 (2H, m), 8,95 (1H, brs).

Пример 396. 8-Хлор-5-({[1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,61-1,78 (4H, m), 2,44-2,53 (2H, m), 2,69-2,78 (2H, m), 2,93-3,22 (6H, m), 4,70 (1H, s), 4,75-4,82 (1H, m), 6,41 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,05-7,13 (2H, m), 7,47 (1H, dd, J=12,2 Гц, 7,1 Гц), 9,02 (1H, s).

Пример 397. 5-({[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,62-1,76 (4H, m), 2,47 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,70 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,92 (6H, m), 4,54-4,86 (2H, m), 6,35 (1H, dd, J=15,8 Гц, 6,5 Гц), 7,07 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,16 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,2 Гц), 7,30 (1H, dd, J=12,4 Гц, 2,5 Гц), 10,05 (1H, brs).

Пример 398. 5-({[1-(4-Бром-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,56-1,79 (4H, m), 2,47 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,70 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,92-3,15 (6H, m), 4,67 (1H, s), 4,77 (1H, t, J=5,3 Гц), 6,35 (1H, dd, J=13,9 Гц, 6,5 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,28 (1H, dd, J=8,5 Гц, 1,7 Гц), 7,40 (1H, dd, J=12,2 Гц, 2,3 Гц), 10,04 (1H, s).

Пример 399. 5-{[1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

(Этанол/этилацетат) т.пл. 194-195°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,52-1,63 (2H, m), 1,89-1,96 (2H, m), 1,96-2,08 (1H, m), 2,60-2,67 (2H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,01 (2H, t, J=8,0 Гц), 3,82-3,88 (4H, m), 6,46 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,91 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,51 (1H, brs), 7,60 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,12 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 400. 8-Хлор-5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

(Этилацетат) т.пл. 190-191°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,53-1,63 (2H, m), 1,89-1,96 (2H, m), 1,98-2,09 (1H, m), 2,58-2,65 (2H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,01 (2H, t, J=8,0 Гц), 3,82-3,90 (4H, m), 6,52 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,17 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,60 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,73 (1H, brs), 8,12 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 401. 1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]-метил}пиперидин-4-карбоновая кислота.

Синтезировали аналогично примеру 6.

(Уксусная кислота) т.пл. 276-277°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69-1,79 (2H, m), 2,14-2,23 (2H, m), 2,44 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,80 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,97-3,08 (2H, m), 3,52-3,61 (2H, m), 4,03 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,5 Гц), 8,03 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,26 (1H, d, J=2,3 Гц), 10,03 (1H, s), 12,72 (1H, brs).

Пример 402. 5-{[1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-(диметиламино)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 5-{[4-амино-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,3 г) в N-метил-2-пирролидоне (NMP) (3 мл) добавляли водный раствор формалина (37%-й) (0,5 мл) и триацетоксиборогидрид натрия (0,342 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,25 ч. К реакционному раствору добавляли 0,5н. водный раствор гидроксида натрия и нерастворимый осадок собирали на фильтре. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (основный силикагель: дихлорметан/этилацетат) и перекристаллизовывали из этилацетата. Осадок собирали на фильтре и высушивали воздухом (60°C) с получением указанного в заголовке соединения (0,22 г). т.пл. 202-203°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83-1,91 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,44 (6H, s), 2,62-2,68 (2H, m), 3,00 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,33-3,45 (4H, m), 3,95 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,51 (1H, brs), 7,58 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,11 (1H,d, J=2,3 Гц).

Пример 403. 5-{[1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-метоксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

(Этилацетат) т.пл. 181-182°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,90 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 3,03 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,18-3,26 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,55-3,62 (2H, m), 3,92 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,51 (1H, brs), 7,60 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,12 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 404. 5-{[1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К суспензии 5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,4 г) в дихлорметане (8 мл) добавляли по каплям трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (0,335 мл) при -70°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3,5 ч. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат), затем дополнительно очищали с помощью HPLC. Полученный продукт перекристаллизовывали из этилацетата. Осадок собирали на фильтре и высушивали воздухом (60°C) с получением указанного в заголовке соединения (0,10 г). т.пл. 186-187°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-2,15 (4H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 3,03 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,19-3,29 (2H, m), 3,68-3,75 (2H, m), 4,00 (2H, d, J=18,l Гц), 6,46 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,50 (1H, brs), 7,61 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,13 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 405. 5-{[1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,72 (1H, t, J=5,6 Гц), 1,78-1,84 (4H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,99 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,30-3,36 (4H, m), 3,78 (2H, d, J=5,7 Гц), 3,96 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,50 (1H, brs), 7,60 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,13 (1H, d, J=2,4 Гц).

Пример 406. Метил-[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-ил]карбамат.

Синтезировали аналогично примеру 6.

(Этилацетат) т.пл. 183°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-2,02 (2H, m), 2,23-2,32 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,99 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,09-3,18 (2H, m), 3,57-3,64 (2H, m), 3,64 (3H,s), 4,12 (2H, s), 4,69 (1H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,90 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,52 (1H, brs), 7,61 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,12 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 407. 5-{[1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-(метиламино)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору метил-[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-

ил)окси]метил}пиперидин-4-ил]метилкарбамата (0,2 г) в уксусной кислоте (4 мл) добавляли конц. хлористоводородную кислоту (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. После того как растворитель отгоняли, к остатку добавляли воду, реакционную смесь подщелачивали с помощью 5н. водного раствора гидроксида натрия и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и перекристаллизовывали из этилацетата. Осадок собирали на фильтре и высушивали воздухом (60°C) с получением указанного в заголовке соединения (29 мг). т.пл. 182-184°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,33-1,76 (1H, широкий сигнал), 1,76-1,89 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,62-2,68 (2H, m), 3,01 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,32-3,41 (2H, m), 3,41-3,49 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,52 (1H, brs), 7,59 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,11 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 408. N-[1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-ил]-N2,N2-диметилглицинамид.

К раствору 5-{[4-амино-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (300 мг) в N,N-диметилформамиде (8 мл) добавляли триэтиламин (0,32 мл) и гидрохлорид диметиламиноацетилхлорида (190 мг) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционному раствору добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол), полученный продукт перекристаллизовывали из гексана/этилацетата и осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (0,28 г), т.пл. 188,9-190,8°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,93-2,012 (2H, m), 2,31 (6H, s), 2,39-2,47 (2H, m), 2,58-2,64 (2H, m), 2,88 (2H, s), 2,95-3,00 (2H, m), 3,05-3,13 (2H, m), 3,63-3,70 (2H, m), 4,21 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,5 Гц), 6,87 (1H, t J=9,5 Гц), 7,36 (1H, brs), 7,62 (1H, d, J=2,0 Гц), 8,13 (1H, d, J=1,5 Гц), 8,18 (1H, brs).

Пример 409. N-[1-(2-Циано-4-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-ил]ацетамид.

К раствору 5-фтор-2-(4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-1-ил)бензонитрила (349 мг) в ацетонитриле (40 мл)/дихлорметане (20 мл) добавляли по каплям конц. серную кислоту (2 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем при 50°C в течение 4 ч. К реакционному раствору добавляли 3н. водный раствор гидроксида натрия и водный раствор гидрокарбоната натрия при ледяном охлаждении для подщелачивания реакционного раствора, раствор экстрагировали с помощью дихлорметана и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол), перекристаллизовывали из этилацетата, осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (88 мг), т.пл. 214,0-215,9°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,02 (3H, s), 2,02-2,10 (2H, m), 2,40-2,46 (2H, m), 2,97 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,97 (2H, t, J=7,8 Гц), 3,00-3,07 (2H, m), 3,30-3,36 (2H, m), 4,22 (2H, s), 5,16 (1H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,89 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,02 (1H, dd, J=9,0 Гц, 5,0 Гц), 7,20-7,25 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J=8,0 Гц, 3,0 Гц), 7,49 (1H, brs).

Пример 410. N-[1-(3-Циано-5-фторпиридин-2-ил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-ил]ацетамид.

Синтезировали аналогично примеру 409.

(Этилацетат) т.пл. 237,8-238,2°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,93 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,38-2,47 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,96 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,30-3,36 (2H, m), 3,95-4,03 (2H, m), 4,18 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,81 (1H, s), 6,86 (1H, t, J=9,8 Гц), 7,58 (1H, dd, J=7,3 Гц, 3,0 Гц), 8,25 (1H, d, J=3,0 Гц), 8,52 (1H, brs).

Пример 411. 5-{[4-(Аминоокси)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

Белый порошок (этилацетат) т.пл. 147-149°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,88 (2H, m), 2,08-2,14 (2H, m), 2,64 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,03 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,12-3,20 (2H, m), 3,55-3,62 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,99 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,52 (1H, brs), 7,60 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,12 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 412. 2-[4-(Аминоокси)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-1-ил]-5-фторбензонитрил.

Синтезировали аналогично примеру 6.

(Этилацетат/этанол) т.пл. 207-208°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,96 (2H, m), 2,16-2,21 (2H, m), 2,65 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,00-3,11 (4H, m), 3,24-3,32 (2H, m), 4,00 (2H, s), 4,99 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,03 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,6 Гц), 7,19-7,25 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J=7,8 Гц, 3,1 Гц), 7,53 (1H, brs).

Пример 413. 2-[4-(Аминоокси)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-1-ил]-5-фторпиридин-3-карбонитрил.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,77-1,86 (2H, m), 2,11-2,18 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,30-3,38 (2H, m), 3,94-4,01 (2H, m), 3,98 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,91 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,50-7,56 (2H, m), 8,24 (1H, d, J=3,1 Гц).

Пример 414. 5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,72 (1H, m), 1,91-2,05 (2H, m), 2,63 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,65 (1H, d, J=4,2 Гц), 2,80 (1H, dd, J=11,8 Гц, 9,1 Гц), 2,93 (1H, dt, J=11,8 Гц, 2,8 Гц), 2,94-3,05 (2H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 3,88-3,98 (2H, m), 4,07-4,16 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,3 Гц), 7,59 (1H, brs), 7,61 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,12 (1H, d, J=2,4 Гц).

Пример 415. 5-Фтор-2-[(3S*,4S*)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-3-гидроксипиперидин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил.

Синтезировали аналогично примеру 33.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,73 (1H, m), 1,95-2,06 (2H, m), 2,61 (1H, d, J=2,7 Гц), 2,63 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,91 (1H, dd, J=12,7 Гц, 9,9 Гц), 2,93-3,03 (2H, m), 3,07 (1H, dt, J=12,7 Гц, 2,7 Гц), 3,85-3,93 (1H, m), 4,07-4,16 (2H, m), 4,16-4,22 (1H, m), 4,28-4,34 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,55 (1H, dd, J=7,3 Гц, 3,0 Гц), 7,58 (1H, brs), 8,25 (1H, d, J=3,1 Гц).

Пример 416. 5-{[(3R*,4S*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору (3R*,4S*)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-3-ил-4-нитробензоата (1,0 г) в тетрагидрофуране (THF) (20 мл) добавляли 2н. водный раствор гидроксида лития (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,70 (2H, m), 2,06-2,14 (1H, m), 2,63 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,94-3,04 (2H, m), 3,05-3,17 (2H, m), 3,82-3,89 (2H, m), 4,00 (1H, dt, J=13,7 Гц, 2,5 Гц), 4,07-4,14 (2H, m), 4,37 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,90 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,56 (1H, brs), 7,65 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,10 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 417. 1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-4-карбонитрил.

Синтезировали аналогично примеру 33.

(Этилацетат) т.пл. 218°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,95 (2H, m), 2,16-2,24 (2H, m), 2,63-2,69 (2H, m), 3,07 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,19-3,30 (2H, m), 3,83-3,92 (2H, m), 4,01 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,54 (1H, brs), 7,63 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,15 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 418. 5-{[(3R*,4R*)-1-(2,4-Дихлорфенил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Раствор 8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,42 г), [(3R*,4R*)-1-(2,4-дихлорфенил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метил-4-метилбензолсульфоната (1,0 г) и карбоната цезия (0,756 г) в N-метил-2-пирролидоне (NMP) (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток промывали этилацетатом и перекристаллизовывали из 2-пропанола. Осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (0,34 г).

(2-Пропанол) т.пл. 222-224°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,57-1,76 (2H, m), 1,91-1,98 (1H, m), 2,38-2,52 (3H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 2,87 (2H, d, J=7,2 Гц), 3,19-3,27 (1H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,97-4,06 (1H, m), 4,13-4,19 (1H, m), 5,07 (1H, d, J=5,5 Гц), 6,61 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,2 Гц), 7,16 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,36 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,5 Гц), 7,54 (1H, d, J=2,5 Гц), 10, 01 (1H, brs).

Пример 419. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 5-{[(3R*,4R*)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,12 г) в тетрагидрофуране (THF) (4 мл) добавляли 1М раствор фторида тетра-н-бутиламмония (TBAF) в тетрагидрофуране (THF) (0,268 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добав-

ляли воду и этилацетат и осадок собирали на фильтре. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из 2-пропанола, осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (83 мг), т.пл. 177,3-182,9°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,57-1,76 (2H, m), 1,88-1,97 (1H, m), 2,40-2,51 (3H, m), 2,61-2,70 (1H, m), 2,86 (2H, d, J=7,2 Гц), 3,28-3,33 (1H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,54-3,64 (1H, m), 3,97-4,05 (1H, m), 4,10-4,16 (1H, m), 5,07 (1H, d, J=5,5 Гц), 6,60 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,3 Гц), 7,05 (1H, t, J=9,3 Гц), 7,17 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц), 7,32 (1H, dd, J=12,3 Гц, 2,4 Гц), 10,00 (1H, brs).

Пример 420. 5-{[1-(2,4-Дихлорфенил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69 (4H, t, J=5,4 Гц), 2,46 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,88 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,96 (4H, t, J=5,4 Гц), 3,50 (2H, d, J=5,3 Гц), 3,87 (2H, s), 4,68 (1H, t, J=5,4 Гц), 6,64 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,19 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,35 (1H, dd, J=8,6 Гц, 2,5 Гц), 7,52 (1H, d, J=2,5 Гц), 10,00 (1H, s).

Пример 421. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

(2-Пропанол) т.пл. 168,9-172,7°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,56-1,77 (2H, m), 1,88-1,97 (1H, m), 2,41-2,49 (3H, m), 2,64-2,73 (1H, m), 2,86 (2H, d, J=7,3 Гц), 3,33-3,39 (1H, m), 3,47-3,63 (2H, m), 3,97-4,04 (1H, m), 4,09-4,15 (1H, m), 5,10 (1H, d, J=5,5 Гц), 6,60 (1H, dd, J=9,2 Гц, 4,0 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,6 Гц), 7,09 (1H, dd, J=11,3 Гц, 7,8 Гц), 7,50 (1H, dd, J=12,1 Гц, 7,1 Гц), 10,00 (1H, brs).

Пример 422. 5-{[(3R*,4R*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-3-(метиламино)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,52-1,62 (2H, m), 1,83-1,93 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,45 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,55-2,61 (1H, m), 2,86-3,03 (2H, m), 3,20-3,35 (2H, m), 3,52-3,54 (2H, m), 3,89 (1H, d, J=9,4 Гц), 4,04 (1H, d, J=9,4 Гц), 4,80 (1H, brs), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,99 (1H, t, J=9,6 Гц), 8,03 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,27 (1H, d, J=2,3 Гц), 9,99 (1H, brs).

Пример 423. 5-{[(3S*,4R*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-3-метоксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

(Этанол) т.пл. 186-187°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,70 (1H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 2,39 (1H, s), 2,66 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,96-3,07 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,33-3,40 (2H, m), 3,46 (1H, dd, J=13,7 Гц, 2,0 Гц), 3,62-3,68 (1H, m), 3,88 (1H, d, J=9,1 Гц), 3,96 (1H, dd, J=13,8 Гц, 3,0 Гц), 4,15 (1H, d, J=9,1 Гц), 6,52 (1H, dd, J=9,2 Гц, 4,0 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,56 (1H, brs), 7,58 (1H, d,J=2,3 Гц), 8,11 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 424. 5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-3-метоксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

(2-Пропанол) т.пл. 162,8-164,0°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,88 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,45-2,49 (1H, m), 2,64 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,92-3,07 (3H, m), 3,16-3,25 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,63-3,73 (2H, m), 3,78 (1H, d, J=8,8 Гц), 3,93-4,00 (1H, m), 4,03 (1H, d, J=8,8 Гц), 6,50 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,3 Гц), 7,53 (1H, brs), 7,62 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,13 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 425. 5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-гидрокси-3-ме тилпиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

(Этанол/уксусная кислота) т.пл. 222-223°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,13 (3H, d, J=7,1 Гц), 1,69-1,77 (1H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,22 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,32-3,42 (2H, m), 3,42-3,56 (2H, m), 3,88-3,98 (2H, m), 6,50 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,59 (1H, d, J=2,4 Гц), 7,62 (1H, brs), 8,12 (1H, d, J=2,4 Гц).

Пример 426. 5-{[(3R*,4R*)-3-Амино-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 33.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 2,35 (1H, s), 2,65 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,02 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,09 (1H, brs), 3,28-3,33 (1H, m), 3,49-3,55 (3H, m), 3,97 (1H, d, J=9,1 Гц), 4,23 (1H, d, J=9,1 Гц), 6,55 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,56 (1H, brs), 7,62 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,14 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 427. 5-{[(3R*,4S*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,61-1,69 (1H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 2,46 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,85-3,03 (2H, m), 3,12-3,21 (1H, m), 3,35-3,52 (1H, m), 3,63-3,71 (1H, m), 3,82-3,87 (1H, m), 3,88-4,00 (2H, m), 4,69 (1H, d, J=46,0 Гц), 5,37 (1H, brs), 6,61 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,5 Гц), 8,02 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,26 (1H, d, J=2,3 Гц), 10,01 (1H, brs).

Пример 428. (3R*,4S*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-карбонитрил.

Синтезировали аналогично примеру 6.

(Этанол/вода) т.пл. 206-207°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,88 (1H, m), 2,20-2,28 (1H, m), 2,61-2,64 (1H, m), 2,64-2,69 (2H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 3,11-3,15 (1H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 3,54 (1H, dd, J=13,0 Гц, 2,8 Гц), 3,66-3,73 (1H, m), 3,92-3,99 (1H, m), 4,04 (1H, d, J=9,4 Гц), 4,24 (1H, d, J=9,4 Гц), 6,55 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,96 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,63-7,69 (2H, m), 8,15 (1H, d, J=2,3 Гц).

Пример 429. 5-{[(3R*,4S*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилпиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору трет-бутил-(1S*,6S*)-6-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-1-метил-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (493 мг) в анизоле (0,05 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл), реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч и отгоняли растворитель. К остатку добавляли 2,3,5-трихлорпиридин (1095 мг), карбонат калия (553 мг) и N,N-диметилформамид (5 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 9 ч. К реакционному раствору добавляли воду, раствор экстрагировали с помощью этилацетата, органический слой промывали водой и солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (105 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,17 (3H, s), 1,69-1,78 (1H, m), 2,11-2,21 (1H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,84-3,04 (2H, m), 3,14-3,23 (1H, m), 3,24-3,31 (1H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,96 (1H, d, J=9,6 Гц), 4,06 (1H, d, J=9,6 Гц), 4,48 (1H, brs), 4,82 (1H, brs), 6,57 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,94 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,20 (1H, d, J=2,3 Гц), 9,99 (1H, brs).

Пример 430. 5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилпиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

(2-Пропанол) т.пл. 182,6-187,5°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,25 (3H, s), 1,85-1,93 (1H, m), 1,98-2,07 (1H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,79-2,91 (1H, m), 2,92-3,02 (1H, m), 3,14-3,33 (3H, m), 3,42-3,49 (1H, m), 3,88 (1H, d, J=9,6 Гц), 4,04 (1H, d, J=9,6 Гц), 4,52 (1H, brs), 4,58 (1H, brs), 6,62 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,5 Гц), 8,01 (1H, d, J=2,3 Гц), 8,25 (1H, d, J=2,3 Гц), 10,01 (1H, brs).

Пример 431. 5-{[(3S*,4S*)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидрокси-3-метилпиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (3H, s), 1,91-2,08 (2H, m), 2,62-2,69 (2H, m), 2,91-3,09 (6H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,94 (1H, d, J=9,3 Гц), 4,22 (1H, d, J=9,3 Гц), 6,54 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,85-7,00 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,56 (1H, brs).

Пример 432. 5-{[(3S*,4R*)-3-Амино-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору О-бензилкарбамата (337 мг) в 1-пропаноле (4 мл) добавляли 1н. водный раствор гидроксида натрия (3,05 мл) и трет-бутилгипохлорита (0,480 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. К смеси добавляли раствор бис(дигидрохинидинил)фталазина ($(DHQD)_2PHAL$) (38,9 мг) в 1-пропаноле (3,5 мл), раствор трет-бутил-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (497 мг) в 1-пропаноле (6,5 мл) и дигидрат осмата(VI) калия (14,74 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. При ледяном охлаждении к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия, раствор перемешивали в течение 10 мин и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (основный силикагель; дихлорметан/этилацетат) с получением трет-бутил-(3R,4S)-3-(бензилоксикарбониламино)-4-({[8-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]окси}метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата. Полученный продукт растворяли в этаноле (6 мл), к раствору добавляли 10%-й палладий на углероде (содержащий воду) (30 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере водорода. Нерастворимые материалы отфильтровывали с помощью Celite и отгоняли растворитель. К остатку добавляли

анизол (0,020 мл) и трифторуксусную кислоту (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали, к остатку добавляли 2-бром-3,5-дихлорпиридин (48,8 мг), карбонат калия (82 мг) и N-метил-2-пирролидон (NMP) (4 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (основный силикагель; дихлорметан/метанол), промывали этилацетатом-2-пропанолом и нерастворимый осадок собирали на фильтре, отфильтровывали с получением оптически активного соединения 1 (27 мг, 19% э.и.). С другой стороны, реакции, идентичные указанным выше, повторяли с использованием бис(дигидрохинидинил)фталазина ($(DHQ)_2PHAL$) вместо бис(дигидрохинидинил)фталазина ($(DHQD)_2PHAL$), получали другое оптически активное соединение 2 (38 мг, 34% э.и.). Оптически активное соединение 1 (11 мг) и оптически активное соединение 2 (6 мг) растворяли в смеси растворителей этилацетат/этанол/дихлорметан, отгоняли растворитель и остаток промывали этилацетатом и 2-пропанолом. Нерастворимый осадок собирали на фильтре и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, < 1% э.и.).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,13 (1H, d, J=6,2 Гц), 1,87-1,90 (1H, m), 1,96-2,01 (1H, m), 2,64 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,95-3,07 (3H, m), 3,23-3,28 (1H, m), 3,37 (1H, dd, J=9,8 Гц, 4,4 Гц) 3,43-3,69 (3H, m), 3,92 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=9,0 Гц, 3,4 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,54 (1H, brs), 7,61 (1H, s), 8,12 (1H, s).

Пример 433. (3S*,4S*)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-илацетат.

К раствору 5-{[(3S*,4S*)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (100 мг) в пиридине (1 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,032 мл) и 4-(диметиламино)пиридин (2,78 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 дней. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата, органический слой концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и перекристаллизовывали из этилацетата. Осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (74 мг).

(Этилацетат) т.пл. 182-185°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,82 (1H, d, J=14,0 Гц), 1,98-2,05 (4H, m), 2,45 (2H, t, J=7,9 Гц), 2,81-2,88 (2H, m), 3,01-3,27 (4H, m), 3,77 (1H, d, J=9,2 Гц), 3,88 (1H, d, J=9,2 Гц), 5,01 (1H, dd, J=10,4 Гц, 4,6 Гц), 5,15 (1H, s), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,13-7,20 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J=12,4 Гц, 2,3 Гц), 10,03 (1H, s).

Пример 434. (3R,4R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-илацетат.

Синтезировали аналогично примеру 433.

(Этилацетат-диизопропиловый эфир) т.пл. 163-165°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,79 (1H, d, J=13,6 Гц), 1,95-2,02 (4H, m), 2,46 (2H, t, J=7,4 Гц), 2,86-3,08 (4H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 3,76 (1H, d, J=9,2 Гц), 3,87 (1H, d, J=9,2 Гц), 4,95 (1H, dd, J=10,2 Гц, 4,8 Гц), 5,14 (1H, s), 6,56 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,27-7,33 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Пример 435. (3R,4R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-ил-пиразин-2-карбоксилат.

Раствор 5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (100 мг), 2-пиразинкарбоновой кислоты (97,8 мг), 4-(диметиламино)пиридина (2,67 мг) и гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (151,2 мг) в N,N-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду, осадок собирали на фильтре и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат). Полученный продукт промывали этилацетатом/диизопропиловым эфиром и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (53 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,88 (1H, d, J=13,6 Гц), 2,02-2,09 (1H, m), 2,43 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,87 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,03 (1H, d, J=11,5 Гц), 3,26-3,30 (1H, m), 3,41-3,54 (2H, m), 3,92 (1H, d, J=9,5 Гц), 4,00 (1H, d, J=9,5 Гц), 5,28 (1H, dd, J=10,1 Гц, 4,8 Гц), 5,38 (1H, s), 6,55 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,28-7,35 (2H, m), 8,82 (1H, dd, J=2,4 Гц, 1,4 Гц), 8,88 (1H, d, J=2,4 Гц), 9,42 (1H, d, J=1,4 Гц), 9,99 (1H, s).

Пример 436. 5-{[(4R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидрокси-3-оксопиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору диметилсульфоксида (0,078 мл) в дихлорметане (3 мл) добавляли оксалилхлорид (0,057 мл) при -80°C и смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли раствор 5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (100 мг) в дихлорметане/диметилсульфоксиде (1 мл/0,33 мл), смесь перемешивали при той же температуре в течение 20 мин, затем к ней добавляли триэтиламин (0,183 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду, раствор экстрагировали с помощью этилацетата, растворитель отгоняли из органическо-

го слоя и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и перекристаллизовывали из этилацетата/диизопропилового эфира/гексана. Осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (21 мг), т.пл. 127-130°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,96-2,06 (1H, m), 2,20-2,26 (1H, m), 2,43 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,76-2,85 (2H, m), 3,28-3,38 (2H, m), 3,51-3,55 (1H, m), 3,67 (1H, d, J=14,7 Гц), 3,99 (1H, d, J=14,7 Гц), 4,05 (1H, d, J=9,6 Гц), 4,17 (1H, d, J=9,6 Гц), 6,63 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,03 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,26-7,38 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Пример 437. (3R,4R)-1-(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-илацетат.

Синтезировали аналогично примеру 433.

Белый порошок.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-1,96 (1H, m), 2,06-2,10 (1H, m), 2,08 (3H, s), 2,34-2,36 (1H, m), 2,61-2,65 (2H, m), 2,91-3,03 (2H, m), 3,28 (1H, dd, J=12,3 Гц, 10,5 Гц), 3,35 (1H, dt, J=12,5 Гц, 2,8 Гц), 3,80 (1H, d, J=9,1 Гц), 3,83-3,89 (1H, m), 3,87 (1H, d, J=9,1 Гц), 3,98-4,04 (1H, m), 5,22 (1H, dd, J=10,4 Гц, 4,9 Гц), 6,44 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,90 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,29 (1H, dd, J=12,0 Гц, 2,1 Гц), 7,54 (1H, brs), 7,98 (1H, d, J=2,1 Гц).

Пример 438. 5-{1-[1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]этокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Суспензию 8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (110 мг), 1-[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]этил 4-метилбензолсульфоната (284 мг) и карбоната калия (126 мг) в ацетонитриле (2 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли этилацетат, осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали. К остатку добавляли трикалийфосфат (25,8 мг) и N,N-диметилформамид/2-пропанол (1:1) (4 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 7 дней. К реакционному раствору добавляли воду, раствор экстрагировали с помощью этилацетата и растворитель отгоняли из органического слоя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и перекристаллизовывали из диизопропилового эфира/гексана. Осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (38 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,18 (3H, d, J=6,0 Гц), 1,48 (1H, d, J=13,6 Гц), 1,70-1,80 (3H, m), 2,44 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,79-2,99 (4H, m), 3,28-3,39 (2H, m), 4,14 (1H, q, J=6,0 Гц), 4,52 (1H, s), 6,62 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,9 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,23-7,28 (2H, m), 9,99 (1H, s).

Пример 439. 5-{[(3S*,4R*)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 223-224°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,59-1,66 (1H, m), 1,87-1,97 (1H, m), 2,46 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,85-3,04 (3H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 3,50-3,65 (1H, m), 3,84 (1H, dd, J=9,8 Гц, 2,8 Гц), 3,97 (1H, dd, J=9,8 Гц, 1,9 Гц), 4,62 (1H, d, J=46,6 Гц), 5,34 (1H, d, J=1,0 Гц), 6,61 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,25-7,32 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Пример 440. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 222-223°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,74-1,81 (1H, m), 1,89-1,98 (1H, m), 2,45-2,52 (2H, m), 2,84-2,97 (3H, m), 3,20-3,28 (1H, m), 3,28-3,38 (1H, m), 3,44-3,52 (1H, m), 3,81 (1H, d, J=9,1 Гц), 4,04 (1H, d, J=9,1 Гц), 4,73 (1H, ddd, J=47,4 Гц, 10,1 Гц, 5,1 Гц), 5,30 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,03 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,28-7,35 (2H, m), 10,04 (1H, s).

Пример 441. 5-{[(3S*,4R*)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 190-191°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,64-1,71 (1H, m), 1,90-1,99 (1H, m), 2,46 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,86-3,03 (2H, m), 3,05-3,14 (1H, m), 3,16-3,23 (2H, m), 3,51 (1H, t, J=13,1 Гц), 3,86 (1H, dd, J=9,8 Гц, 2,8 Гц), 3,97 (1H, dd, J=9,8 Гц, 1,8 Гц), 4,68 (1H, d, J=46,1 Гц), 5,36 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,61 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,10 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,17 (1H, dd, J=8,8 Гц, 2,0 Гц), 7,32 (1H, dd, J=12,5 Гц, 2,4 Гц), 10,03 (1H, s).

Пример 442. 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 194-195°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,78-1,86 (1H, m), 1,92-2,02 (1H, m), 2,47 (2H, t, J=7,9 Гц), 2,89 (2H, t, J=7,4 Гц), 2,96-3,04 (1H, m), 3,09-3,21 (2H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,82 (1H, d, J=9,1 Гц), 4,04 (1H, d, J=9,1

Гц), 4,81 (1H, ddd, J=47,1 Гц, 10,3 Гц, 5,0 Гц), 5,31 (1H, s), 6,60 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,03 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,11-7,22 (2H, m), 7,35 (1H, dd, J=12,4 Гц, 2,3 Гц), 10,04 (1H, s).

Пример 443. 5-{[(3S*,4R*)-1-(2-Хлор-4-фторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 204-205°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,65-1,71 (1H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,46 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,86-3,09 (4H, m), 3,16-3,39 (2H, m), 3,88 (1H, dd, J=9,8 Гц, 2,8 Гц), 3,99 (1H, dd, J=9,8 Гц, 1,9 Гц), 4,68 (1H, d, J=46,4 Гц), 5,32 (1H, d, J=1,2 Гц), 6,62 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,8 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,15-7,21 (1H, m), 7,26 (1H, dd, J=9,1 Гц, 5,6 Гц), 7,40 (1H, dd, J=8,6 Гц, 3,0 Гц), 10,03 (1H, s).

Пример 444. 5-{[(3R*,4R*)-1-(2-Хлор-4-фторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 218-220°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,79-1,87 (1H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,44-2,51 (2H, m), 2,85-2,96 (2H, m), 2,96-3,02 (2H, m), 3,11-3,19 (1H, m), 3,23-3,31 (1H, m), 3,84 (1H, d, J=9,1 Гц), 4,06 (1H, d, J=9,1 Гц), 4,81 (1H, ddd, J=47,3 Гц, 10,2 Гц, 5,0 Гц), 5,29 (1H, s), 6,62 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,03 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,15-7,21 (1H, m), 7,30 (1H, dd, J=9,0 Гц, 5,6 Гц), 7,42 (1H, dd, J=8,6 Гц, 3,0 Гц), 10,05 (1H, s).

Пример 445. 5-{[(3R*,5R*)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3,4,5-тригидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этилацетат/метанол) т.пл. 221,5-222,0°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,43 (1H, d, J=9,0 Гц), 2,65 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,79 (1H, brs), 2,92-3,08 (4H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,26-3,30 (1H, m), 3,73 (1H, d, J=12,5 Гц), 3,92-3,94 (1H, m), 4,00-4,05 (1H, m), 4,32-4,36 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J=9,0 Гц, 4,0 Гц), 6,93-6,96 (3H, m), 7,53 (1H, brs).

Пример 446. 5-{[(3R,4S)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этанол) т.пл. 224-225°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,59-1,66 (1H, m), 1,87-1,97 (1H, m), 2,46 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,85-3,04 (3H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 3,50-3,65 (1H, m), 3,84 (1H, dd, J=9,8 Гц, 2,8 Гц), 3,97 (1H, dd, J=9,8 Гц, 1,9 Гц), 4,62 (1H, d, J=46,6 Гц), 5,34 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,25-7,32 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Пример 447. 5-{[(3S,4R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Этанол) т.пл. 224-225°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,59-1,66 (1H, m), 1,87-1,97 (1H, m), 2,46 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,85-3,04 (3H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 3,50-3,65 (1H, m), 3,84 (1H, dd, J=9,8 Гц, 2,8 Гц), 3,97 (1H, dd, J=9,8 Гц, 1,9 Гц), 4,62 (1H, d, J=46,6 Гц), 5,34 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,25-7,32 (2H, m), 10, 03 (1H, s).

Пример 448. 5-{[(3R,4R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 207-209°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,74-1,81 (1H, m), 1,89-1,98 (1H, m), 2,45-2,52 (2H, m), 2,84-2,97 (3H, m), 3,20-3,28 (1H, m), 3,28-3,38 (1H, m), 3,44-3,52 (1H, m), 3,81 (1H, d, J=9,1 Гц), 4,04 (1H, d, J=9,1 Гц), 4,73 (1H, ddd, J=47,4 Гц, 10,1 Гц, 5,1 Гц), 5,30 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,03 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,28-7,35 (2H, m), 10,05 (1H, s).

Пример 449. 5-{[(3S,4S)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 209-210°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,74-1,81 (1H, m), 1,89-1,98 (1H, m), 2,45-2,52 (2H, m), 2,84-2,97 (3H, m), 3,20-3,28 (1H, m), 3,28-3,38 (1H, m), 3,44-3,52 (1H, m), 3,81 (1H, d, J=9,1 Гц), 4,04 (1H, d, J=9,1 Гц), 4,73 (1H, ddd, J=47,4 Гц, 10,1 Гц, 5,1 Гц), 5,29 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,03 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,28-7,35 (2H, m), 10,05 (1H, s).

Пример 450. (3R,4R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-илэтилкарбонат.

К суспензии 5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (200 мг) в дихлорметане (4 мл) добавляли пиридин (0,053 мл), затем

добавляли этилхлорформиат (0,063 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (122 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,26 (3H, t, J=7,2 Гц), 1,84-1,90 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,40 (1H, d, J=2,0 Гц), 2,63-2,68 (2H, m), 3,00-3,06 (3H, m), 3,30-3,36 (1H, m), 3,43-3,53 (2H, m), 3,87-3,94 (2H, m), 4,07-4,21 (2H, m), 5,04 (1H, dd, J=10,2 Гц, 5,2 Гц),6,46 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,86-6,95 (3H, m), 7,56 (1H, brs).

Пример 451. 4-{[(3R,4R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-ил]окси}-4-оксобутановая кислота.

Раствор 5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (300 мг), 4-(диметиламино)пиридина (16,1 мг) и янтарного ангидрида (99 мг) в N-метил-2-пирролидоне (NMP) (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли воду и диэтиловый эфир и осадок собирали на фильтре. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол) и промывали этилацетатом/диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (203 мг).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,78-1,84 (1H, m), 1,93-2,01 (1H, m), 2,43-2,50 (5H, m), 2,82-2,95 (3H, m), 3,01-3,07 (1H, m), 3,30-3,42 (3H, m), 3,75-3,89 (2H, m), 4,93-4,98 (1H, m), 5,11 (1H, brs), 6,56 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,6 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,6 Гц), 7,26-7,33 (2H, m), 10,03 (1H, brs), 12,30 (1H, brs).

Пример 452. (3R,4R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-илэтилкарбамат.

Раствор 5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (200 мг), диметиламинопиридина (10,7 мг) и этилизоцианата (0,052 мл) в тетрагидрофуране (6 мл) нагревали до температуры флегмы в течение 3 дней. Через 3 дня реакционный раствор концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат). Полученный продукт перекристаллизовывали из этилацетата/диэтилового эфира, осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (177 мг), т.пл. 167-169°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,10 (3H, t, J=7,3 Гц), 1,91-1,97 (1H, m), 2,02-2,10 (1H, m), 2,37 (1H, brs), 2,61-2,68 (2H, m), 2,96-3,09 (3H, m), 3,14-3,24 (2H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,39-3,47 (2H, m), 3,84-3,96 (2H, m),4,72-4,78 (1H, m), 5,03-5,09 (1H, m), 6,46 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,85-6,94 (3H, m), 7,64 (1H, brs).

Пример 453. (3R,4R)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-илэтилкарбонат.

Синтезировали аналогично примеру 450.

(Этилацетат/диэтиловый эфир) т.пл. 171-172°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,26 (3H, t, J=7,2 Гц), 1,89-1,95 (1H, m), 2,08-2,16 (1H, m), 2,54 (1H, d, J=2,0 Гц), 2,59-2,69 (2H, m), 2,94-3,07 (2H, m), 3,10-3,18 (2H, m), 3,23-3,29 (1H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 3,88-3,94 (2H, m), 4,09-4,22 (2H, m), 5,12 (1H, dd, J=10,4 Гц, 5,0 Гц), 6,46 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,88-6,96 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,84 (1H, brs).

Пример 454. (3R,4R)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-илацетат.

Синтезировали аналогично примеру 433.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-1,98 (1H, m), 2,09 (3H, s), 2,09-2,16 (1H, m), 2,32-2,34 (1H, m), 2,64 (2H, d, J=7,6 Гц), 2,95-3,07 (2H, m), 3,09 (1H, t, J=10,6 Гц), 3,15 (1H,dd, J=12,1 Гц, 2,6 Гц), 3,24-3,30 (1H, m), 3,38-3,43 (1H, m), 3,82 (1H, d, J=9,0 Гц), 3,89 (1H, d, J=9,0 Гц), 5,28 (1H, dd, J=10,3 Гц, 5,0 Гц), 6,45 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,88-6,95 (2H, m), 7,03-7,08 (2H, m), 7,61 (1H, brs).

Пример 455. (3R,4R)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-3,4-диилдиацетат.

Синтезировали аналогично примеру 433.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,03 (3H, s), 2,14-2,22 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,61-2,68 (2H, m), 2,75-2,81 (1H, m), 2,86-2,93 (1H, m), 2,93-3,04 (2H, m), 3,16 (1H, t, J=10,5 Гц), 3,29-3,36 (1H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 4,15 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,68 (1H, d, J=9,0 Гц), 5,43 (1H, dd, J=10,1 Гц, 4,6 Гц), 6,45 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,9 Гц), 6,87-6,95 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,63 (1H, brs).

Пример 456. (3R,4R)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-илэтилкарбамат.

Синтезировали аналогично примеру 452.

(Этилацетат/диэтиловый эфир) т.пл. 156-157°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,11 (3H, t, J=7,3 Гц), 1,98-2,01 (1H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,46 (1H, brs), 2,58-2,68 (2H, m), 2,94-3,06 (2H, m), 3,07-3,30 (5H, m), 3,41-3,47 (1H, m), 3,86 (1H, d, J=9,0 Гц), 3,93 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,77-4,84 (1H, m), 5,11-5,17 (1H, m), 6,46 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,88-6,96 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,84 (1H, brs).

Пример 457. (3R,4R)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-илгидрофосфонат.

К раствору дифенилфосфита (1,309 мл) в пиридине (6 мл) добавляли 5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (1,0 г) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли воду и этилацетат в течение экстракции. Водный слой оставляли стоять день, осажденные кристаллы собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (0,85 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,76-1,83 (1H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,46 (2H, t, J=7,9 Гц), 2,89 (2H, t, J=7,9 Гц), 3,00-3,07 (1H, m), 3,11-3,18 (2H, m), 3,34-3,40 (1H, m), 3,70-3,85 (2H, m), 3,96 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,48-4,56 (1H, m), 5,99 (0,5H, s), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,03 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,14 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,19 (1H, dd, J=8,8 Гц, 2,3 Гц), 7,33 (0,5H, s), 7,35 (1H, dd, J=12,3 Гц, 2,3 Гц), 10,04 (1H, brs).

Пример 458. 4-{[(3R,4R)-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-ил]окси}-4-оксобутановая кислота.

Синтезировали аналогично примеру 451.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,81-1,88 (1H, m), 1,95-2,04 (1H, m), 2,41-2,52 (6H, m), 2,80-2,92 (2H, m), 2,98-3,11 (2H, m), 3,14-3,20 (1H, m), 3,21-3,27 (1H, m), 3,79 (1H, d, J=9,2 Гц), 3,87 (1H, d, J=9,2 Гц), 5,02 (1H, dd, J=10,4 Гц, 4,6 Гц), 5,14 (1H, brs), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,5 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,9 Гц), 7,12 (1H, t, J=9,2 Гц), 7,18 (1H, dd, J=8,7 Гц, 2,2 Гц), 7,34 (1H, dd, J=12,3 Гц, 2,2 Гц), 10,02 (1H, brs), 12,20 (1H, brs).

Пример 459. (3R,4R)-1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}пиперидин-3,4-диилдиацетат.

Синтезировали аналогично примеру 433.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 2,02 (3H, s), 2,12-2,19 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,62-2,67 (2H, m), 2,70-2,76 (1H, m), 2,93-3,05 (2H, m), 3,06-3,12 (1H, m), 3,15-3,29 (2H, m), 3,44-3,51 (1H, m), 4,17 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,68 (1H, d, J=9,0 Гц), 5,35 (1H, dd, J=9,7 Гц, 4,6 Гц), 6,45 (1H, dd, J=9,2 Гц, 3,9 Гц), 6,85-6,95 (3H, m), 7,63 (1H, brs).

Пример 460. 5-({[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}сульфанил)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

(Уксусная кислота/вода) т.пл. 171-172°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,75-1,88 (4H, m), 2,04 (1H, s), 2,64-2,71 (2H, m), 2,99-3,08 (2H, m), 3,06 (2H, s), 3,14-3,23 (4H, m), 6,87-6,92 (1H, m), 6,97 (1H, t, J=9,3 Гц), 7,01-7,07 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J=8,8 Гц, 5,1 Гц), 7,62 (1H, brs).

Пример 461. 5-({[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}сульфинил)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Суспензию 5-({[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-сульфанил)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,22 г) и м-хлорпероксибензойной кислоты (75%-й) (0,144 г) в хлороформе (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 7,5 ч. Растворитель отгоняли и к остатку добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и этилацетат. Нерастворимый осадок собирали на фильтре, полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол) и перекристаллизовывали из этанола. Осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (86 мг), т.пл. 241°C.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,67-1,74 (1H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,47-2,61 (2H, m), 2,82-3,13 (8H, m), 5,15 (1H, s), 7,08 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,16 (1H, dd, J=8,6 Гц, 1,9 Гц), 7,30 (1H, dd, J=12,4 Гц, 2,5 Гц), 7,38 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,45 (1H, dd, J=8,8 Гц, 5,0 Гц), 10,34 (1H, s).

Пример 462. 5-({[1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}сульфонил)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К суспензии 5-({[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидрокси-1-оксидопиперидин-4-ил]метил}сульфонил)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,1 г) в метаноле (3 мл) добавляли дисульфид углерода (3 мл), смесь нагревали до температуры флегмы в течение 3 ч и отгоняли растворитель. К остатку добавляли метанол/хлороформ (1:1) (4 мл) и дисульфид углерода (8 мл) и реакционную смесь нагревали до температуры флегмы в течение 6 ч. Растворитель отгоняли, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол) и перекристаллизовывали из этилацетата/этанола. Осадок собирали на фильтре и высушивали воздухом (60°C) с получением указанного в заголовке соединения (54 мг), т.пл. 236-238°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,93-2,02 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,69-2,76 (2H, m), 3,08-3,15 (2H, m), 3,15-3,21 (2H, m), 3,31 (2H, s), 3,48-3,54 (2H, m), 3,59 (1H, s), 6,90 (1H, t, J=8,8 Гц), 7,02-7,07 (2H, m), 7,21 (1H, t, J=9,1 Гц), 7,72 (1H, brs), 7,76 (1H, dd, J=8,9 Гц, 5,3 Гц).

Пример 463. 5-{2-[1-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]этил}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,53-1,62 (6H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,60-2,64 (2H, m), 2,88-2,94 (4H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 4,35 (1H, s), 6,80 (1H, dd, J=8,6 Гц, 5,2 Гц), 6,96-7,00 (1H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 9,96 (1H, s).

Пример 464. 5-({транс-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-гидрокси-4-[(4-метоксибензил)окси]циклогексил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,49 (2H, d, J=12,4 Гц), 1,97-2,25 (6H, m), 2,31 (2H, t, J=8,8 Гц), 2,75 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,70 (2H, s), 3,74 (3H, s), 4,02 (2H, s), 4,62 (1H, s), 6,55 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,87-6,93 (2H, m), 6,99 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,19-7,25 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,1 Гц), 7,42 (1H, dd, J=11,9 Гц, 2,2 Гц), 7,50 (1H, t, J=8,6 Гц), 10,00 (1H, brs).

Пример 465. 5-{[транс-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,4-дигидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору 5-({транс-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидрокси-4-[(4-метоксибензил)окси]циклогексил}метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (0,30 г) в дихлорметане (6 мл) добавляли воду (3 мл) и 2,3-дихлор-5,6-дициано-п-бензохинон (0,146 г) и смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционному раствору добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат), промывали диизопропиловым эфиром и высушивали при пониженном давлении (40°C) с получением указанного в заголовке соединения (87 мг).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,71-1,83 (4H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 1,97-2,09 (2H, m), 2,39-2,53 (2H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,85 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,93 (1H, t, J=9,5 Гц), 7,10 (1H, dd, J=12,0 Гц, 2,1 Гц), 7,15 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,2 Гц), 7,49 (1H, t, J=8,7 Гц), 7,56 (1H, brs).

Пример 466. 5-({цис-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-гидрокси-4-[(4-метоксибензил)окси]циклогексил}-метокси)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Изопропиловый спирт) т.пл. 171,4-173,1°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,75-1,88 (2H, m), 1,98-2,19 (4H, m), 2,22-2,33 (3H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,98 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,80 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,17 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,83-6,96 (3H, m), 7,06-7,17 (2H, m), 7,20-7,26 (2H, m), 7,39 (1H, t, J=22 Гц), 7,56 (1H, brs).

Пример 467. 5-{[цис-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,4-дигидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 465.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,58-1,68 (2H, m), 1,69-1,78 (2H, m), 1,78-1,90 (2H, m), 1,96-2,09 (2H, m), 2,43 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,85 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,90 (2H, s), 4,67 (1H, s), 5,21 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,23-7,33 (2H, m), 7,63 (1H, t, J=8,7 Гц), 10,00 (1H, s).

Пример 468. 5-{[транс-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-гидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Изопропиловый спирт) т.пл. 166,2-168,4°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,48-1,65 (2H, m), 1,68-1,81 (2H, m), 1,83-1,98 (2H, m), 2,09-2,21 (2H, m), 2,38 (1H, s), 2,61-2,70 (2H, m), 2,83-2,97 (1H, m), 3,02 (2H, t, J=7,7 Гц), 4,04 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,94 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,02-7,08 (2H, m), 7,08-7,17 (1H, m), 7,55 (1H, brs).

Пример 469. 5-{[цис-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-гидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,54-1,70 (2H, m), 1,70-1, 81 (2H, m), 1,85-2,25 (5H, m), 2,56-2,73 (2H, m), 2,78-2,95 (1H, m), 3,02 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,81 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,05 (1H, dd, J=10,1 Гц, 2,1 Гц), 7,10 (1H, dd, J=8,3 Гц, 2,0 Гц), 7,24 (1H, t, J=8,2 Гц), 7,59 (1H, brs).

Пример 470. 5-{[(1R*,2R*,4S*)-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,2-дигидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,53-1,68 (1H, m), 1,80-1,94 (3H, m), 2,00-2,18 (2H, m), 2,57-2,72 (4H, m), 3,00 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,30-3,45 (1H, m), 4,05-4,15 (3H, m), 6,51 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,9 Гц), 6,95 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,02-7,10 (2H, m), 7,13 (1H, t, J=7,7 Гц), 7,54 (1H, brs).

Пример 471. 5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,2-дигидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,44-1,56 (2H, m), 1,61-1,96 (4H, m), 2,47 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,77-3,00 (3H, m), 3,64 (1H, d, J=8,6 Гц), 3,68-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=5,2 Гц), 4,40 (1H, s), 4,64 (1H, d, J=6,5 Гц), 6,56 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,26 (1H, dd, J=8,4 Гц, 2,0 Гц), 7,32-7,42 (2H, m), 10, 01

(1H, brs).

Пример 472. (1R*,2R*,5S*)-5-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-2,5-дигидроксициклогексилацетат.

Синтезировали аналогично примеру 465.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,37-1,51 (1H, m), 1,57-1,76 (2H, m), 1,93 (3H, s), 2,10-2,27 (1H, m), 2,29-2,44 (2H, m), 2,44-2,56 (2H, m), 2,90 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,69 (1H, d, J=9,1 Гц), 3,83 (1H, d, J=9,1 Гц), 4,91 (1H, s), 5,35 (1H, dd, J=11,2 Гц, 4,8 Гц), 5,44 (1H, s), 6,54 (1H, dd, J=9,2 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,29 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,1 Гц), 7,33 (1H, dd, J=11,7 Гц, 2,1 Гц), 7,63 (1H, t, J=8,7 Гц), 10,03 (1H, s).

Пример 473. 5-{[(1R*,2R*,4S*)-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,2,4-тригидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

К раствору (1R*,2R*,5S*)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-2,5-дигидроксициклогексилацетата (0,30 г) в N,N-диметилформамиде/метаноле (5:3) (8 мл) добавляли карбонат калия (0,167 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционный раствор концентрировали, к остатку добавляли воду, осадок собирали на фильтре и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,36-1,46 (1H, m), 1,47-1,61 (1H, m), 1,61-1,74 (1H, m), 2,06-2,20 (1H, m), 2,22-2,38 (2H, m), 2,38-2,58 (2H, m), 2,81-3,03 (2H, m), 3,63 (1H, d, J=8,7 Гц), 3,97-4,11 (2H, m), 4,39 (2H, brs), 5,22 (1H, brs), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,28 (1H, dd, J=8,4 Гц, 2,2 Гц), 7,31 (1H, dd, J=11,6 Гц, 2,1 Гц), 7,63 (1H, t, J=8,6 Гц), 10,03 (1H, brs).

Пример 474. (1R*,2R*,5R*)-5-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-2,5-дигидроксициклогексилацетат.

Синтезировали аналогично примеру 465.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,37-1,58 (1H, m), 1,63-1,76 (1H, m), 1,87-2,03 (4H, m), 2,07 (1H, t, J=12,2 Гц), 2,21-2,37 (3H, m), 2,37-2,60 (3H, m), 3,61 (1H, d, J=9,2 Гц), 3,77 (1H, d, J=9,2 Гц), 4,77 (1H, dd, J=11,6 Гц, 3,9 Гц), 5,02 (1H, s), 5,38 (1H, s), 6,46 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 6,95 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,32 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,2 Гц), 7,40 (1H,dd, J=12,2 Гц, 2,2 Гц), 7,68 (1H, t, J=8,7 Гц), 9,98 (1H, s).

Пример 475. 5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,2,4-тригидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 473.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,45-1,60 (1H, m), 1,63-1,77 (1H, m), 1,79-1,90 (1H, m), 1,90-2,01 (1H, m), 2,16-2,27 (1H, m), 2,28-2,37 (2H, m), 2,37-2,57 (3H, m), 3,48-3,61 (2H, m), 3,93 (1H, d, J=9,0 Гц), 4,49 (1H, brs), 4,84 (1H, brs), 5,42 (1H, brs), 6,67 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,7 Гц), 6,97 (1H, t, J=9,8 Гц), 7,30 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,2 Гц), 7,37 (1H, dd, J=12,2 Гц, 2,2 Гц), 7,54 (1H, t, J=8,7 Гц), 9,99 (1H, brs).

Пример 476. транс-1-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксициклогексанкарбонитрил.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,69-1,87 (2H, m), 1,92-2,05 (2H, m), 2,05-2,17 (2H, m), 2,17-2,31 (2H, m), 2,37-2,48 (2H, m), 2,95 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,78 (2H, s), 4,86 (1H, s), 6,60 (1H, dd, J=9,1 Гц), 7,02 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,40 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц), 7,52-7,66 (2H, m), 10,03 (1H, brs).

Пример 477. 5-{[транс-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-гидрокси-4-метоксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,45-1,57 (2H, m), 1,77-1,90 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,06-2,20 (2H, m), 2,43-2,49 (2H, m), 2,92 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,96 (3H, s), 3,72 (2H, s), 4,56 (1H, s), 6,58 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 7,00 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,30 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,1 Гц), 7,38 (1H, dd, J=11,9 Гц, 2,1 Гц), 7,44 (1H, t, J=8,6 Гц), 10,0 (1H, brs).

Пример 478. 5-{[транс-4-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-1,4-дигидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(Метанол) т.пл. 213,0-213,4°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66-1,79 (2H, m), 1,93 (1H, s), 1,99-2,12 (4H, m), 2,45-2,58 (3H, m), 2,61-2,70 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,82 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,86-7,00 (3H, m), 7,54 (1H, brs).

Пример 479. 5-{[цис-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-гидрокси-4-метоксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

(2-Пропанол) т.пл. 155,4-158,8°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ ppm: 1,73-1,87 (2H, m), 1,91-2,20 (6H, m), 2,30 (1H, s), 2,62-2,68 (2H, m), 2,98 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,11 (3H, s), 3,95 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,1 Гц, 4,0 Гц), 6,91 (1H, t, J=9,4 Гц), 7,07 (1H, dd, J=11,2 Гц, 2,1 Гц), 7,13 (1H, dd, J=8,5 Гц, 2,1 Гц), 7,33 (1H, t, J=8,5 Гц), 7,65 (1H, s).

Пример 480. 5-{[цис-4-(4-Хлор-2,6-дифторфенил)-1,4-дигидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он.

Синтезировали аналогично примеру 42.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm: 1,54-1,70 (2H, m), 1,71-1,82 (2H, m), 1,88-2,02 (2H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 2,40 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,71 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,77 (2H, s), 4,63 (1H, s), 5,33 (1H, s), 6,55 (1H, dd, J=9,1 Гц, 3,8 Гц), 6,98 (1H, t, J=9,7 Гц), 7,20-7,32 (2H, m), 9,99 (1H, s).

Тестовый пример 1. Антибактериальный тест (метод агаровых пластин).

Минимальную ингибирующую концентрацию конденсированного гетероциклильного соединения, полученного исходя из примера 259 против Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis H37Rv), определяли с использованием среды 7H11 (BBL). Бактериальный штамм предварительно культивировали в среде 7H9 (BBL), замораживали при -80°C и подсчитывали количество жизнеспособных бактерий. Консервированный бактериальный раствор использовали для получения бактериального раствора, в котором конечное количество жизнеспособных бактерий составляло приблизительно 10^6 CFU/мл. Приблизительно 5 мкл данного бактериального раствора инокулировали в агаровую среду 7H11, содержащую тестируемое соединение. После инкубирования при 37°C в течение 14 дней определяли минимальную ингибирующую концентрацию. Минимальная ингибирующая концентрация против M. tuberculosis H37Rv составила < 0,39 мкг/мл.

Тестовый пример 2. Антибактериальный тест (метод агаровых пластин).

Рассматривая тестовые соединения, показанные в следующей таблице, соответствующие минимальные ингибирующие концентрации против Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis Kurono) определяли с использованием среды 7H11 (BBL). Бактериальный штамм предварительно культивировали в среде 7H9 (BBL), замораживали при -80°C и подсчитывали количество жизнеспособных бактерий. Консервированную бактериальную суспензию использовали для получения бактериальной суспензии, в которой конечное количество жизнеспособных бактерий составило приблизительно 10^6 CFU/мл. Приблизительно 5 мкл данной бактериальной суспензии инокулировали в агаровой среде 7H11, содержащей тестируемое соединение, и инкубировали при 37°C в течение 14 дней, определяли минимальную ингибирующую концентрацию.

Результаты показаны в следующей таблице.

Тестируемые соединения	Минимальная ингибирующая концентрация (MIC) kurono (мг/мл)
Соединение из примера 1	< 0,39
Соединение из примера 14	< 0,39
Соединение из примера 17	< 0,39
Соединение из примера 49	< 0,39
Соединение из примера 52	< 0,39
Соединение из примера 85	< 0,39
Соединение из примера 102	< 0,39
Соединение из примера 130	< 0,39
Соединение из примера 138	< 0,39
Соединение из примера 139	< 0,39
Соединение из примера 152	< 0,39
Соединение из примера 175	< 0,39
Соединение из примера 194	< 0,39

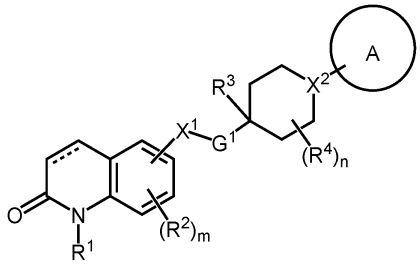
Соединение из примера 206	< 0,39
Соединение из примера 214	< 0,39
Соединение из примера 251	< 0,39
Соединение из примера 252	< 0,39
Соединение из примера 259	< 0,39
Соединение из примера 260	< 0,39
Соединение из примера 265	< 0,39
Соединение из примера 288	< 0,39
Соединение из примера 347	< 0,39
Соединение из примера 361	< 0,39
Соединение из примера 364	< 0,39
Соединение из примера 369	< 0,39
Соединение из примера 372	< 0,39
Соединение из примера 399	< 0,39
Соединение из примера 404	< 0,39
Соединение из примера 419	< 0,39
Соединение из примера 446	< 0,39
Соединение из примера 447	< 0,39
Соединение из примера 448	< 0,39
Соединение из примера 449	< 0,39
Соединение из примера 450	< 0,39
Соединение из примера 454	< 0,39
Соединение из примера 460	< 0,39
Соединение из примера 463	< 0,39
Соединение из примера 465	< 0,39
Соединение из примера 469	< 0,39
Соединение из примера 471	< 0,39
Соединение из примера 473	< 0,39
Соединение из примера 476	< 0,39
Соединение из примера 477	< 0,39

Промышленная применимость

Настоящее изобретение может обеспечивать соединения с превосходной антибактериальной активностью против бактерий, вызывающих туберкулез, мультирезистентных бактерий, вызывающих туберкулез, и/или нетуберкулезных микобактерий.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (1)



(1)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой

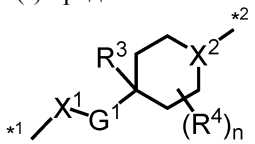
(1) водород,

(2) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных C_{1-6}алкила, или

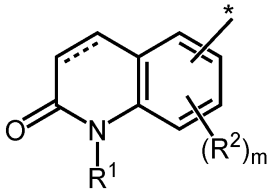
(3) C_{1-6}алкил;

R^2 представляет собой

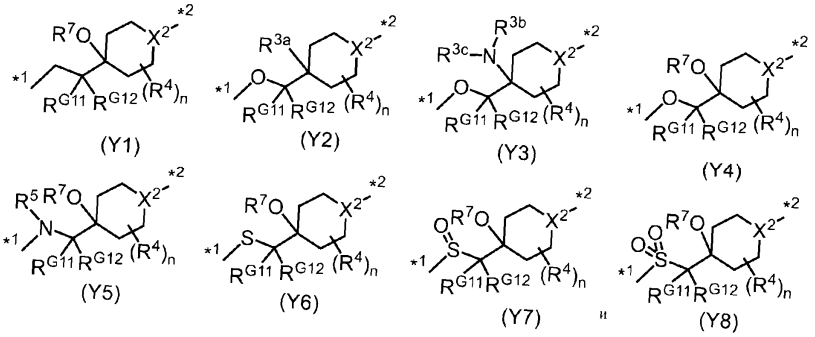
(1) галоген,
(2) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных C_{1-6}алкила,
(3) C_{1-6}алкил,
(4) C_{1-6}алкокси или
(5) гидрокси;
m представляет собой целое число от 0 до 3;
при этом в случае, если m представляет собой 2 или 3, R^2 могут отличаться друг от друга;
частичная структура (Y) формулы (I) представляет собой частичную структуру


(Y)

где *1 означает точку связывания с частичной структурой (X) формулы (I) и *2 означает точку связывания с кольцом A, и частичная структура (X) формулы (I) представлена следующей частичной структурой:


(X)

где * означает точку связывания с X^1,
частичная структура (Y) представляет собой одну любую из структур, выбранную из группы, состоящей из формул (Y1)-(Y8)


(Y1) (Y2) (Y3) (Y4) (Y5) (Y6) (Y7) (Y8)

где R^{3a} представляет собой
(1) водород,
(2) карбокси,
(3) галоген,
(4) C_{1-6}алкил, который может быть замещен одной или несколькими гидроксигруппами, или
(5) циано,
R^{3b} и R^{3c}, каждый независимо, представляет собой
(1) водород,
(2) C_{1-6}алкил или
(3) $-C(=O)-R^6$;
R^{G11} и R^{G12}, каждый независимо, представляет собой водород или C_{1-6}алкил;
общее количество атомов углерода в R^{G11} и R^{G12} составляет от 0 до 5;
R^5 представляет собой
(1) водород,
(2) C_{1-6}алкил или
(3) C_{1-7}алканоил;
R^6 представляет собой
(1) C_{1-6}алкокси или
(2) C_{1-6}алкил, при котором может содержаться амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных C_{1-6}алкила;
R^7 представляет собой
(1) водород,
(2) амино,
(3) C_{1-7}алканоил или
(4) C_{1-6}алкил;
R^4 представляет собой

(1) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных C_{1-6}алкила,
(2) галоген,
(3) циано,
(4) C_{1-6}алкил,
(5) оксо,
(6) -O-R^8 или
(7) -O-C(=O)-R^9;
R^8 представляет собой
(1) водород,
(2) C_{1-6}алкил,
(3) -PH(=O)OH или
(4) бензил, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкокси;
R^9 представляет собой
(1) C_{1-6}алкил,
(2) -G^2-COOH,
(3) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных C_{1-6}алкила,
(4) C_{1-6}алкокси или
(5) пиразинил;
G^2 представляет собой C_{1-6}алкилен;
n представляет собой целое число от 0 до 8;
при этом в случае, если n представляет собой 2 или более, каждый из R^4, R^8, R^9 и G^2 может отличаться друг от друга и может быть замещенным по тому же атому углерода;
X^2 представляет собой N или CH;
при этом в случае, если X^2 представляет собой CH, H этой группы может быть замещен R^4, который определен, как указано выше, где два или более R^4 в формуле (1) могут быть одинаковыми или могут отличаться друг от друга;
кольцо A представляет собой
(1) моно-, би- или трициклическую ароматическую углеводородную группу, при которой могут содержаться один или несколько заместителей, где моно-, би- или трициклическая ароматическая углеводородная группа представляет собой фенил, нафтил, антрил или фенантрил, или
(2) насыщенный или ненасыщенный, моноциклический или полициклический гетероциклил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, где насыщенный или ненасыщенный, моноциклический или полициклический гетероциклил выбирают из группы, включающей
насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1-4 атома азота;
насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1-5 атомов азота;
насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 или 2 атома кислорода;
насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1 или 3 атома кислорода;
насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 или 2 атома кислорода и 1-3 атома азота;
насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1 или 2 атома кислорода и 1-3 атома азота;
насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 или 2 атома серы и 1-3 атома азота;
насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1 или 2 атома серы и 1-3 атома азота;
насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 атом серы;
насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1-3 атома серы;
насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные гетероциклические спирогруппы и
насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные бициклогетероциклильные группы;
где один или несколько заместителей кольца A независимо выбирают из группы, включающей
(A) галоген,
(B) циано,
(C) нитро,
(D) гидрокси,

(E) карбокси,

(F) сульфо,

(G) сульфанил,

(H) C_{1-6}алкил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(I) C_{2-6}алкенил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(J) C_{2-6}алкинил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(K) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(L) C_{2-6}алкенилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(M) C_{2-6}алкинилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(N) C_{1-7}алканоил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(O) C_{3-7}алкенилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(P) C_{3-7}алкинилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(Q) C_{1-7}алканоилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(R) C_{2-7}алкоксикарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(S) C_{1-6}алкилсульфанил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(T) C_{1-6}алкилсульфинил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(U) C_{1-6}алкилсульфонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ib),

(V) C_{3-6}циклоалкил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(W) C_{3-6}циклоалкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(X) C_{3-6}циклоалкенил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(Y) C_{3-6}циклоалкенилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(Z) C_{4-7}циклоалкилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(AA) C_{4-7}циклоалкоксикарбонильную группу, которая может иметь один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(BB) фенил, нафтил, антрил и фенантрил, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(CC) фенилокси, нафтилокси, антрилокси и фенантрилокси, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(DD) фенилкарбонил, нафтилкарбонил, антрилкарбонил и фенантрилкарбонил, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(EE) фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил, антрилоксикарбонил и фенантрилоксикарбонил, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(FF) бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 1-нафтилметил и 2-нафтилметил, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(GG) бензилокси, 1-фенилэтилокси, 2-фенилэтилокси, 1-нафтилметилокси и 2-нафтилметилокси, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(HH) бензилкарбонил, 1-фенилэтилкарбонил, 2-фенилэтилкарбонил, 1-нафтилметилкарбонил и 2-нафтилметилкарбонил, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(II) бензилоксикарбонил, 1-фенилэтилоксикарбонил, 2-фенилэтилоксикарбонил, 1-нафтилметилоксикарбонил, 2-нафтилметилоксикарбонил и бифенилилметилоксикарбонил, каждый из которых может

содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib) и (Ic),

(JJ) гетероциклил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(KK) гетероциклилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(LL) гетероциклилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(MM) гетероциклилоксикарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia), (Ib), (Ic) и оксо,

(NN) амино, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ic), и

(OO) карбамоил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (Ia) и (Ic);

группа (Ia) представляет собой группу, включающую

(a) C_{1-7}алканоил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(b) C_{3-7}алкенилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(c) C_{3-7}алкинилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(d) C_{2-7}алкоксикарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(e) C_{1-6}алкилсульфанил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(f) C_{1-6}алкилсульфинил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(g) C_{1-6}алкилсульфонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(h) C_{3-6}циклоалкил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(i) C_{3-6}циклоалкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(j) C_{3-6}циклоалкенил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(k) C_{4-7}циклоалкилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(l) C_{4-7}циклоалкоксикарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(m) фенил, нафтил, антрил и фенантрил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(n) фенилкарбонил, нафтилкарбонил, антрилкарбонил и фенантрилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(o) фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил, антрилоксикарбонил и фенантрилоксикарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(p) бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 1-нафтилметил и 2-нафтилметил, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(q) бензилкарбонил, 1-фенилэтилкарбонил, 2-фенилэтилкарбонил, 1-нафтилметилкарбонил и 2-нафтилметилкарбонил, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(r) бензилоксикарбонил, 1-фенилэтилоксикарбонил, 2-фенилэтилоксикарбонил, 1-нафтилметилоксикарбонил, 2-нафтилметилоксикарбонил и бифенилилметилоксикарбонил, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(s) гетероциклил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(t) гетероциклилкарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(v) гетероциклилоксикарбонил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо, и

(w) карбамоил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIc);

группа (Ib) представляет собой группу, включающую

(a) галоген,

(b) циано,

(c) нитро,

(d) гидрокси,

(e) карбокси,

(f) сульфо,

(g) сульфанил,

(h) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(i) C_{2-6}алкенилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(j) C_{2-6}алкинилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(k) C_{1-7}алканоилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(l) C_{3-6}циклоалкенилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо,

(m) фенилокси, нафтилокси, антрилокси и фенантрилокси, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(n) бензилокси, 1-фенилэтилокси, 2-фенилэтилокси, 1-нафтилметилокси и 2-нафтилметилокси, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb) и (IIc),

(o) гетероциклилокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa), (IIb), (IIc) и оксо, и

(p) амино, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIc);

группа (Ic) представляет собой группу, включающую

(a) C_{1-6}алкил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb),

(b) C_{2-6}алкенил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb), и

(c) C_{2-6}алкинил, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, выбранных из групп (IIa) и (IIb);

группа (IIa) представляет собой группу, состоящую из C_{1-7}алканоила, C_{3-7}алкенилкарбонила, C_{3-7}алкинилкарбонила, C_{2-7}алкоксикарбонила, C_{1-6}алкилсульфонила, C_{3-6}циклоалкила, C_{3-6}циклоалкокси, C_{3-6} циклоалкенила, C_{4-7}циклоалкилкарбонила, C_{4-7}циклоалкоксикарбонила, фенила;

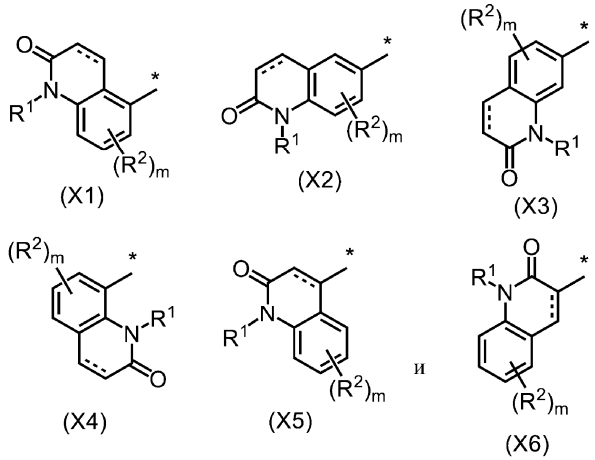
группа (IIb) представляет собой группу, состоящую из галогена, циано, нитро, гидрокси, карбокси, сульфо, сульфанила, амино, C_{1-6}алкокси, C_{2-6}алкенилокси, C_{2-6}алкинилокси, C_{1-7}алканоилокси, C_{1-6}алкилсульфанила, C_{1-6}алкилсульфинила, C_{3-6}циклоалкенилокси, фенокси, нафтилокси, антрилокси, фенантрилокси, бензилокси, 1-фенилэтилокси, 2-фенилэтилокси, 1-нафтилметилокси, 2-нафтилметилокси, гетероциклилокси, моно- или ди-C_{1-6}алкиламино и моно- или ди-C_{1-7}алканоиламино;

группа (IIc) представляет собой группу, состоящую из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила и C_{2-6}алкинила; и

фрагмент формулы

представляет собой одинарную связь или двойную связь.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где частичная структура (X) представляет собой любую из структур, выбранных из группы, состоящей из следующих формул (X1)-(X6):



где символы являются такими, как определено выше и в п.1.

3. Соединение по любому из пп.1, 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой моно-, би- или трициклическую ароматическую углеводородную группу или насыщенный или ненасыщенный моноциклический или полициклический гетероциклил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, где моно-, би- или трициклическая ароматическая углеводородная группа представляет собой фенил, нафтил, антрил или фенантрил, и насыщенный или ненасыщенный моноциклический или полициклический гетероциклил выбирают из группы, включающей

насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1-4 атома азота,

насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1-5 атомов азота;

насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 или 2 атома кислорода;

насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1-3 атома кислорода;

насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 или 2 атома кислорода и 1-3 атома азота;

насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1 или 2 атома кислорода и 1-3 атома азота;

насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 или 2 атома серы и 1-3 атома азота;

насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1 или 2 атома серы и 1-3 атома азота;

насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 атом серы;

насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные конденсированные гетероциклильные группы, содержащие 1-3 атома серы;

насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные гетероциклические спирогруппы и

насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные бициклогетероциклильные группы;

и кольцо A может содержать 1-5 заместителей, независимо выбранных из

(a) галогена;

(b) циано;

(c) нитро;

(d) гидрокси;

(e) C_{1-6}алкила, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) гидрокси,

(iii) C_{1-6}алкокси и

(iv) фенилокси, нафтилокси, антрилокси и фенантрилокси, каждый из которых может содержать один или несколько одинаковых или разных атомов галогена;

(f) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкокси,

(iii) фенилокси, нафтилокси, антрилокси и фенантрилокси, каждый из которых может содержать один или несколько одинаковых или разных атомов галогена,

(iv) насыщенного или ненасыщенного моноциклического или полициклического гетероциклила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкилов, при которых могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена, и

(v) амино, при котором могут содержаться один или два одинаковых или разных C_{1-6}алкила;

(g) C_{2-7}алкоксикарбонила;

(h) C_{1-6}алкилсульфанила;

(i) фенила, нафтила, антрила и фенантрила, каждый из которых может содержать один или несколько одинаковых или разных атомов галогена;

(j) фенилокси, нафтилокси, антрилокси и фенантрилокси и

(k) C_{1-3}алкокси, замещенный фенилом, нафтилом, антрилом и фенантрилом, каждый из которых может содержать один или несколько заместителей, независимо выбранных из

(i) галогена,

(ii) C_{1-6}алкила, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена, и

(iii) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена.

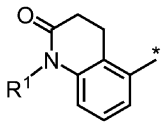
4. Соединение по любому одному из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород.

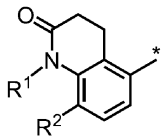
5. Соединение по любому одному из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой галоген.

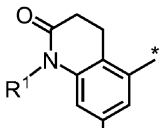
6. Соединение по любому одному из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 0, 1 или 2.

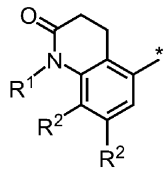
7. Соединение по любому одному из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равняется 0, 1 или 2.

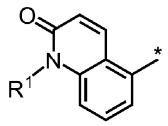
8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где частичная структура (X) представляет собой структуру формулы, выбранной из группы, состоящей из формул (X1-1), (X1-2), (X1-3), (X1-4), (X1-6) и (X1-7)


(X1-1)

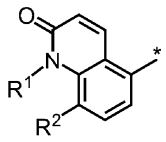

(X1-2)


(X1-3)


(X1-4)


(X1-6)

и


(X1-7)

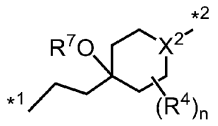
где * представляет собой точку связывания с X^1;

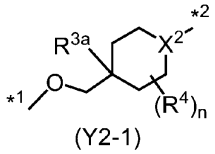
R^1 представляет собой водород;

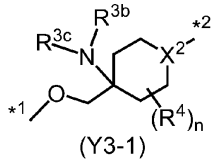
R^2 представляет собой заместитель, выбранный из (1) галогена или (2) C_{1-6}алкила;

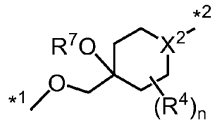
при этом в случае, если R^2 может быть несколько, каждый из них может отличаться друг от друга;

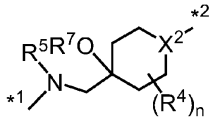
частичная структура (Y) представляет собой структуру формулы, выбранной из группы, состоящей из формул (Y1-1), (Y2-1), (Y3-1), (Y4-1), (Y5-1) и (Y6-1)


(Y1-1)

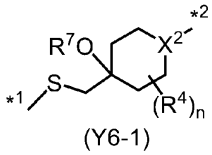

(Y2-1)


(Y3-1)


(Y4-1)


(Y5-1)

и


(Y6-1)

где *1 представляет собой точку связывания с частичной структурой (X);

*2 представляет собой точку связывания с кольцом A;

R^5 представляет собой водород;

R^{3a} представляет собой (1) водород или (2) галоген;

каждый из R^{3b} и R^{3c} представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород;

R^4 представляет собой заместитель, выбранный из (1) галогена, (2) -O-R^8, (3) -O-C(=O)-R^9 или (4) циано;

R^8 представляет собой (1) водород или (2) C_{1-6}алкил;

R^9 представляет собой (1) C_{1-6}алкил или (2) C_{1-6}алкокси;

n представляет собой целое число от 0 до 2;

при этом в случае, если n представляет собой 2, каждый из R^4, R^8 и R^9 может отличаться друг от

друга и может быть замещенным по тому же атому углерода;

X^2 представляет собой N или CH;

при этом в случае, если X^2 представляет собой CH, H этой группы может быть замещен R^4, который определен, как указано выше, где два или более R^4 могут быть одинаковыми или могут отличаться друг от друга; и

кольцо A представляет собой фенил или пиридил, при котором могут содержаться 1-3 группы, независимо выбранные из

(a) галогена;

(b) C_{1-6}алкокси, при котором могут содержаться (i) галоген и (ii) C_{1-6}алкокси; или

(c) C_{1-3}алкокси, замещенный фенилом, нафтилом, антрилом и фенантрилом, каждый из которых может содержать один или несколько одинаковых или разных C_{1-6}алкокси, при которых могут содержаться один или несколько одинаковых или разных атомов галогена; или

хинолил, при котором могут содержаться 1-2 галогена.

9. Соединение по п.1, которое выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

5-{[4-амино-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[4-амино-1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[4-амино-1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-хлорхинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-этокси-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

8-хлор-5-{[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-бром-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}хинолин-2(1H)-она,

8-хлор-5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

8-фтор-5-{[1-(2-фтор-4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

8-хлор-5-({1-[4-хлор-2-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-8-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

8-хлор-7-фтор-5-{[4-гидрокси-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4S)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4S)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(3-бром-6-хлорхинолин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(4-бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4S)-1-(4-бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фторхинолин-2(1H)-она,

5-({[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-3,4-дигидро-

хинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4S)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4S)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-илэтилкарбоната,

(3R,4R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-илацетата,

5-({[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}сульфанил)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{2-[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]этил}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[транс-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1,4-дигидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[цис-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1,2-дигидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(1R,2R,4S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1,2,4-тригидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

транс-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксициклогексанкарбонитрила и

5-{[транс-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидрокси-4-метоксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1, которое выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:

5-{[4-амино-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[4-амино-1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[4-амино-1-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-хлорхинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-этокси-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

8-хлор-5-{[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-бром-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}хинолин-2(1H)-она,

8-хлор-5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

8-фтор-5-{[1-(2-фтор-4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

8-хлор-5-({1-[4-хлор-2-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метокси)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-7-фтор-8-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

8-хлор-7-фтор-5-{[4-гидрокси-1-(2,4,6-трифторфенил)пиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидро-

хинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4S)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4S)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(3-бром-6-хлорхинолин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(4-бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4S)-1-(4-бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-бром-2-фторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фторхинолин-2(1H)-она,

5-({[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}амино)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4S)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(3S,4S)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-илэтилкарбоната,

(3R,4R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксипиперидин-3-илацетата,

5-({[1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}сульфанил)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{2-[1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]этил}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[транс-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1,4-дигидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[цис-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1,2-дигидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

5-{[(1R,2R,4S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1,2,4-тригидроксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она,

транс-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-{[(8-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)окси]метил}-4-гидроксициклогексанкарбонитрила и

5-{[транс-4-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидрокси-4-метоксициклогексил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она.

11. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 5-{[(3R,4R)-1-(4-хлор-2,6-дифторфенил)-3,4-дигидроксипиперидин-4-ил]метокси}-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Фармацевтическая композиция для предупреждения и/или лечения туберкулеза, содержащая соединение по любому одному из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Применение соединения по любому одному из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли для предупреждения и/или лечения туберкулеза.

14. Применение соединения по любому одному из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения туберкулеза.

15. Применение фармацевтической композиции по п.12 для предупреждения и/или лечения туберкулеза.

16. Способ предупреждения и/или лечения туберкулеза, предусматривающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2